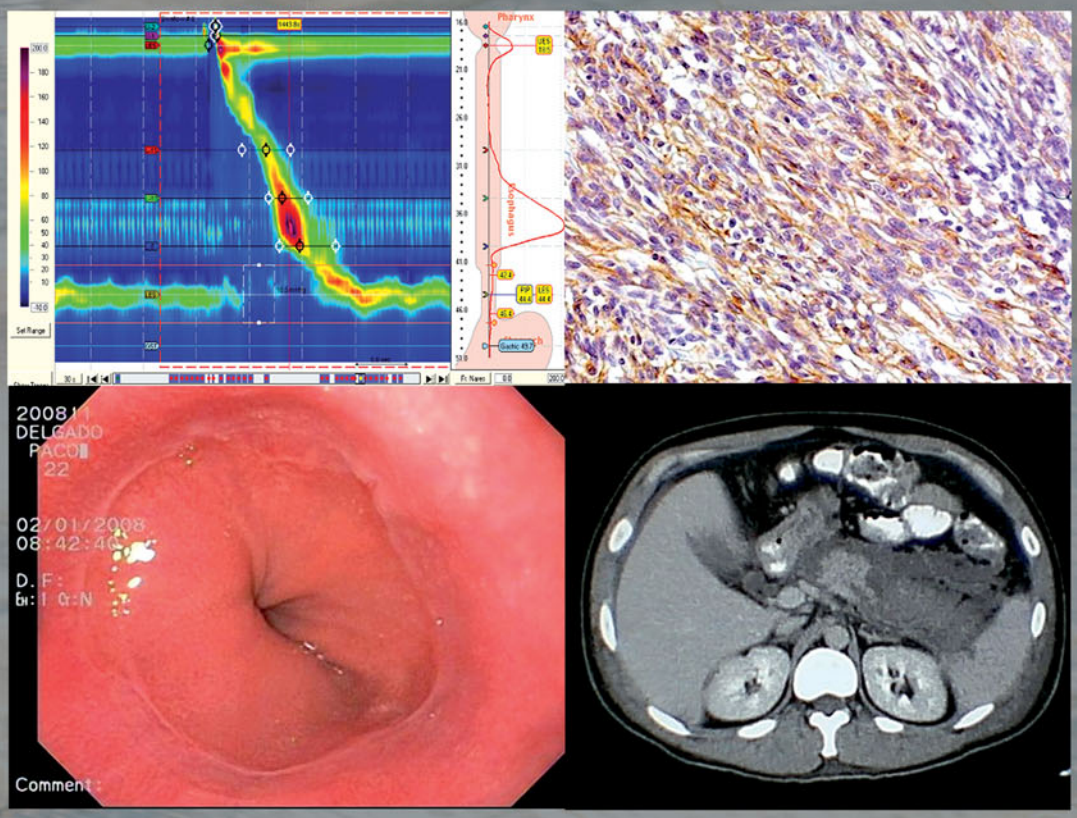
# Gastroenterología clínica

Federico Roesch Dietlen
José María Remes Troche




Editorial Alfil

3a edición

# GASTROENTEROLOGÍA CLÍNICA

**Tercera edición**

**2013**

# Gastroenterología clínica

**Federico Roesch Dietlen**

Cirujano General. Profesor de Gastroenterología e Investigador Adscrito al
Instituto de Investigaciones Médico–Biológicas, Universidad Veracruzana.
Académico de Número, Academia Mexicana de Cirugía.
Miembro del Colegio Americano de Cirujanos.
Expresidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, Veracruz, Ver.

**José María Remes Troche**

Gastroenterólogo y Endoscopista.
Profesor de Gastroenterología, Investigador y
Jefe del Laboratorio de Fisiología y Motilidad Digestiva
del Instituto de Investigaciones Médico–Biológicas,
Universidad Veracruzana.
Miembro del
Sistema Nacional de Investigadores, Veracruz, Ver.

**Tercera edición, 2013**

**Editorial Alfil**

**Gastroenterología clínica**
Todos los derechos reservados por:
© 2013 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e–mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–8283–10–1

Tercera edición, 2013

Dirección editorial:
**José Paiz Tejada**

Editor:
**Dr. Jorge Aldrete Velasco**

Revisión editorial:
**Irene Paiz, Berenice Flores**

Revisión técnica:
**Dr. Jorge Aldrete Velasco**

Diseño de portada:
**Arturo Delgado**

Dibujos:
**Alejandro Rentería**

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Abril de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

# Colaboradores

**Dr. Juan Miguel Abdo Francis**
Gastroenterólogo endoscopista, Departamento de Gastroenterología y Director Médico del Hospital General de México, Secretaría de Salud. Profesor del Curso de Especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 17*

**Dr. Omar Hilario Aldana Martínez**
*Fellow* del Servicio de Cirugía de Colon y Recto, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 31.*

**Dr. Julio César Alfaro Varela**
*Fellow* del Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 48*

**Dr. Federico Argüelles Arias**
Gastroenterólogo, Servicio/Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.
*Capítulo 35*

**Dr. Juan Pablo Arroyo**
Estudiante deDdoctorado, Unidad de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 25*

**Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia**
Gastroenterólogo, Endoscopista. Hospital Ángeles del Pedregal, México, D. F. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad "La Salle", México, D. F.
*Capítulo 15*

**Dr. Julio Roberto Ballinas Bustamante**
Cirujano Jefe del Servicio de Cirugía, Hospital Naval de la Armada de México. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Villa Rica, Veracruz, Ver.
*Capítulo 5*

**Dr. Raúl Bernal Reyes**
Subdirector de la Coordinación de Investigación, Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hgo.
*Capítulo 57*

**Dra. María Victoria Bielsa Fernández**
Gastroenteróloga, Endoscopista, Unidad de Atención Médica Ambulatoria, Hospital "Ángel Leaño". Profesora de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jal.
*Capítulo 40*

**Dr. Francisco Javier Bosques Padilla**
Gastroenterólogo e Investigador, Centro Regional del Estudio de las Enfermedades Digestivas (CREED). Hospital Universitario "Dr. José E. González". Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L.
*Capítulo 23*

**Dr. Alfonso Canales Kai**
Cirujano Coloproctólogo, UMAE, Centro Médico Nacional "A. R. C.", Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Ver.
*Capítulos 33, 34, 35*

**Dr. Ramón Isaías Carmona Sánchez**
Gastroenterólogo, Endoscopista. Hospital Ángeles, San Luis Potosí, S. L. P.
*Capítulos 20, 56*

**Dr. Juan Carlos Castellanos Juárez**
CirujanoCcoloproctólogo, Hospital de Alta Especialidad, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Veracruz, Ver.
*Capítulos 33, 35*

**Dra. Cristina Castro Márquez**
Gastroenteróloga, Servicio/Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.
*Capítulo 35*

**Dr. Carlos Chan Núñez**
Cirujano Pancreatobiliar. Departamento de Hígado y Páncreas, Coordinador Quirúrgico del Programa de Trasplante Hepático, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulos 52, 55*

**Dr. Armando Chevreuil Benítez**
Residente de Gastroenterología. Centro Médico, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Metepec, Edo. de México.
*Capítulo 37*

**Dra. Jacqueline Córdova**
Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad. Unidad de Investigación, Hospital General de México, Secretaría de Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 39*

**Dr. Enrique Coss Adame**
Gastroenterólogo, Hepatólogo. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 45*

**Dra. Aracely Cruz Palacios**
Jefe de Residentes de Gastroenterología. Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulos 5, 15, 46, 39*

**Dr. Lorenzo de la Garza Villaseñor**
Cirujano Angiólogo, Jefe del Departamento de Cirugía Vascular, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 30*

**Dr. Antonio de la Torre Bravo**
Cirujano Endoscopista, Hospital Ángeles Metropolitano, México, D. F.
*Capítulo 8*

**Dr. José Luis Díaz Salcedo**
Cirujano General, Hospital de Especialidades de Petróleos Mexicanos. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Minatitlán, Ver.
*Capítulos 33,34*

**Dra. Carmina Díaz Zorrilla**
Pasante en Servicio Social en Investigación. Hospital de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud. Veracruz, Ver.
*Capítulo 19*

**Dr. Francisco Esquivel Ayanegui**
Gastroenterólogo Endoscopista, Departamento de Gastroenterología, Hospital General "Dr. Miguel Silva", Secretaría de Salud. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich.
*Capítulo 12*

**Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco**
Gastroenterólogo y Hepatólogo. Profesor Asistente, *Mayo Clinic College of Medicine*, Departamento de Hepatología, Clínica Mayo en Arizona, Phoenix, Arizona.
*Capítulo 43*

**Dr. Diego García Compeán**
Gastroenterólogo, Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L.
*Capítulo 9*

**Prof. Josefa María García Montes**
Gastroenteróloga, Servicio/Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.
*Capítulo 35*

**Dr. Octavio Gómez Escudero**
Gastroenterólogo, Hospital de Beneficencia Española. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue.
*Capítulo 44*

**Dra. Elvira Gómez Gómez**
Gastroenteróloga. Gerente Médico de Laboratorio Roche, Grupo Oncológico de Toluca, Metepec, Estado de México.
*Capítulo 18*

**Dr. Quintín Héctor González Contreras**
Cirujano Oncólogo, Jefe del Servicio de Coloproctología, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Profesor Titular del Curso de Especialidad de Coloproctología, UNAM, México, D. F.
*Capítulo 31*

**Dra. María Saraí González Huezo**
Gastroenteróloga, Jefe del Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal. Centro Médico, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Metepec, Estado de México.
*Capítulo 37*

**Dra. María Fernanda González Medina**
Residente de la especialidad de Pediatría, Hospital Infantil "Federico Gómez", Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulo 19*

**Dr. Peter Grube Pagola**
Anatomopatólogo. Laboratorio de Patología de Veracruz. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulo 1*

**Mtro. Jorge Gutiérrez Muñoz**
Licenciado y Maestro en Derecho. Catedrático, Investigador y Coordinador de la Reforma al Sistema de Justicia Penal, Instituto Nacional de Ciencias Penales, México, D. F.
*Capítulo 58*

**Dr. Nashla Hamdan Pérez**
Asistente Voluntario, Departamento de Cirugía y Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 25*

**Dra. Solange Heller Rouassant**
Gastroenteróloga Pediatra. Asesora Médica, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulo 7*

**Dra. Angélica I. Hernández Guerrero**
Gastroenteróloga, Endoscopista, Jefe del Departamento de Endoscopia. Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud. Profesora del Curso de especialidad de Endoscopia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 4*

**Prof. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez**
Gastroenterólogo Endoscopista, Servicio/Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.
*Capítulo 35*

**Dr. Francisco Martín Huerta Iga**
Gastroenterólogo Endoscopista, Hospital Ángeles, Torreón, Coah.
*Capítulo 6*

**Dr. Humberto Hurtado Andrade**
Cirujano y Gastroenterólogo, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE. Cirujano Gastroenterólogo Asociado del Hospital Español de México, México, D. F.
*Capítulo 28*

**Dra. Janett Sofía Jacobo Karam**
Gastroenteróloga, Hospital General de la Secretaría de Salud. Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad "Benito Juárez" de Durango, Durango.
*Capítulo 36*

**Dr. Joel O. Jáquez Quintana**
Jefe de Residentes. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L.
*Capítulo 9*

**Dra. Victoria Alejandra Jiménez García**
Residente de Gastroenterología. Hospital Universitario "Virgen Macarena", Universidad de Sevilla, Sevilla, España.
*Capítulo 51*

**Dr. David Kershenobich Stalnikowitz**
Gastroenterólogo, Hepatólogo. Director del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 39*

**Dra. Viridiana López Ladrón de Guevara**
Residente de Gastroenterología, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulo 39*

**Dr. Héctor Maldonado Garza**
Gastroenterólogo, Centro Regional del Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L.
*Capítulo 23*

**MP. Manuel Mantilla Ruiz**
Cirujano Odontólogo, Proctodoncista. Profesor de la Facultad de Odontología, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulo 1*

**Dr. Braulio A. Marfil Garza**
Gastroenterólogo, Centro Regional del Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L.
*Capítulo 23*

**Dr. Eduardo Marín López**
Gastroenterólogo, eEdoscopista. Hospital Ángeles, Puebla, Pue.
*Capítulo 44*

**Dra. Nora María Marín Rentería**
Pediatra, Hospital Ángeles, Puebla, Pue.
*Capítulo 44*

**Dr. Heriberto Medina Franco**
Cirujano Oncólogo, Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvado Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 10*

**Dr. Arturo Meixueiro Daza**
Gastroenterólogo, Endoscopista, Departamento de Endoscopia del Instituto de Investigaciones Médico–Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulo 5*

**Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz**
Cirujano General, Jefe del Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Director de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulos 48, 50*

**Dra. Rosario Adriana Molano Romero**
Medicina Interna y Reumatología, egresada del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.
*Capítulo 43*

**Dr. Ricardo Joaquín Mondragón Sánchez**
Cirujano Oncólogo. Jefe del Departamento de Cirugía, Centro Médico Nacional, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios. Profesor de Cirugía de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Metepec, Edo. de México.
*Capítulo 18*

**Dr. Aldo J. Montaño Loza**
Gastroenterólogo, Hepatólogo, División de Gastroenterología y Unidad de Hígado, Zeidler Ledcor Centre, University of Alberta, Edmonton, AB, Canadá.
*Capítulo 41*

**Dr. Daniel Murguía Domínguez**
Gastroenterólogo. Departamento de Gastroenterología, Hospital General de México, Secretaría de Salud, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad La Salle, México, D. F.
*Capítulo 13*

**Dra. Alejandra Noble Lugo**
Gastroenteróloga Pediatra, Departamento de Gastroenterología y Titular de la Jefatura de Enseñanza e Investigación, Hospital Español. Profesora del Curso de Especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 16*

**Dr. José Ramón Nogueira de Rojas**
Gastroenterólogo Endoscopista, Departamento de Gastroenterología del Hospital General de la Secretaría de Salud. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Quetzalcóatl de Irapuato, Irapuato, Gto.
*Capítulo 11*

**Dr. Marco Antonio Olivera Martínez**
Gastroenterólogo, Hepatólogo. Profesor Asistente de la Sección de Gastroenterología y Hepatología, Centro Médico de la Universidad de Nebraska, Omaha, Nebraska, EUA.
*Capítulo 42*

**Dr. Héctor Orozco Zepeda**
Cirujano Hepatopancreatobiliar, Departamento de Cirugía, Hospital General "Dr. Héctor Orozco Zepeda", Secretaría de Salud, Sahuayo, Mich.
*Capítulo 48*

**Dr. Mario César Peláez Luna**
Gastroenterólogo, Pancreatólogo. Unidad de Investigación de la Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de la Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulos 53, 54*

**Dr. José Luis Pérez Hernández**
Gastroenterólogo, Servicio de Gastroenterología, Jefe de la Clínica de Hígado, Hospital General de México de la Secretaría de Salud. México, D. F.
*Capítulo 17*

**Dr. Jorge Pérez Manauta**
GastroenterólogoEendoscopista, Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México. Profesor Titular del Curso de Especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 28*

**Dr. Alfonso Gerardo Pérez Morales**
Cirujano General. Profesor y Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Región Veracruz. Veracruz, Ver.
*Capítulos 35, 51*

**Dra. Karen Pineda Solís**
*Fellow* del Servicio de Cirugía Hepatopancreatobiliar, Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 48*

**Dr. Éctor Jaime Ramírez Barba**
Cirujano General. Secretario de Salud del Estado de Guanajuato. Guanajuato, Gto.
*Capítulo 58*

**Dr. Mauro Eduardo Ramírez Solís**
Gastroenterólogo, Endoscopista. Departamento de Gastroenterología y Endoscopia. Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulo 4*

**Dr. Antonio Ramos de la Medina**
Cirujano Gastroenterólogo, Hospital de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud. Director del Hospital Español, Veracruz, Ver.
*Capítulo 19*

**Dra. Yessica Ramos Quiroz**
Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Clínica Mayo de Arizona, Universidad de Nebraska, Omaha, Nebraska, EUA.
*Capítulo 43*

**Dr. Ricardo Raña Garibay**
Gastroenterólogo, Endoscopista, Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México. Profesor del Curso de Especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 28*

**Dr. Satish S. C. Rao**
Jefe de la Sección de Neurogastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, División de Gastroenterología–Hepatología, *University of Iowa Hospitals and Clinics*, Iowa, EUA.
*Capítulo 32*

**Dr. José María Remes Troche**
Gastroenterólogo, Endoscopista e Investigador, Laboratorio de Fisiología y Motilidad Digestiva, Instituto de Investigaciones Médico–Biológicas, Universidad Veracruzana. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulos 2, 5, 13, 21, 22, 27, 32*

**Dr. Guillermo Robles Díaz**
Gastroenterólogo, Pancreatólogo. Unidad de Investigación de la Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de la Secretaría de Salud, México, D. F.
*Capítulo 54*

**Dr. Ángel Fernando Rodríguez Villanueva**
Cirujano General y Coloproctólogo, Hospital Español, México, D. F.
*Capítulo 28*

**Dr. Federico Roesch Dietlen**
Cirujano General. Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médico–Biológicas, Universidad Veracruzana. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulos 5, 13, 30, 33, 34, 35, 51*

**Dra. Laura Roesch Ramos**
Cirujana Dentista y Maestra en Rehabilitación Integral. Profesora y Coordinadora de la Maestría en Rehabilitación Oral, Facultad de Odontología, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulo 1*

**Dra. Isabel Ruiz Juárez**
Anatomopatóloga. Laboratorio de Patología de Veracruz, Veracruz, Ver.
*Capítulos 1, 13*

**Dr. Victoriano Sáenz Félix**
Cirujano Gastroenterólogo, Servicio de Cirugía, Hospital Universitario "Ángel Leaño", Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jal.
*Capítulo 49*

**Dr. Carlos Raúl Sáenz Figueroa**
Medicina Interna e Intensivista, Jefe de UCI, Hospital "Puerta de Hierro Sur". Adscrito a la UCI del Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.
*Capítulo 49*

**Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila**
Gastroenterólogo, Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D. F.
*Capítulo 37*

**Dra. Yolopsi Sánchez Maza**
Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.
*Capítulo 2*

**Dra. Ariadne Sánchez Ramón**
Cirujana, Servicio de Cirugía Oncológica, División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvado Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 10*

**Dr. Óscar Santes Jasso**
*Fellow* del Servicio de Cirugía Pancreatobiliar. División de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulos 52, 55*

**Dr. Ricardo Santoyo Valenzuela**
Gastroenterólogo Endoscopista, Hospital "Aranda de la Parra". Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato. León, Gto.
*Capítulo 24*

**Dr. Max Schmulson Wasserman**
Gastroenterólogo, Endoscopista e Investigador, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Departamento de Medicina Experimental. Hospital General, Secretaría de Salud. Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 26*

**Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta**
Gastroenterólogo Endoscopista, Jefe del Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum", Secretaría de Salud. Culiacán, Sin.
*Capítulo 14*

**Dr. Aldo Torre Delgadillo**
Gastroenterólogo, Hepatólogo, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Profesor del Curso de Especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 45*

**Dr. Gonzalo Torres Villalobos**
Cirujano, División de Cirugía, Jefe del Departamento de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
*Capítulo 25*

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**
Gastroenterólogo, Endoscopista, Director de Enseñanza, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Profesor del Curso de la especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulos 21, 22*

**Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz**
Gastroenterólogo, Endoscopista, Jefe del Laboratorio de Motilidad y Director del Centro de Entrenamiento de la Organización Mundial de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Profesor Titular del Curso de la especialidad de Gastroenterología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.
*Capítulo 3*

**Dra. Guadalupe Valencia Pérez**
Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad Juárez de Durango. Durango, Dgo.
*Capítulo 36*

**Dr. Raúl Luis Valle**
Gastroenterólogo, Endoscopista. Hospital General de Zona No. 1 "Demetrio Mayoral". Instituto Mexicano del Seguro Social. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad "Benito Juárez" de Oaxaca. Oaxaca, Oax.
*Capítulo 47*

**Dra. Ana Lorena Vázquez Guerrero**
Cirujana General y Cirujana Oncóloga, Hospital de Especialidades Nº 25, IMSS, y Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital San José, Instituto Tecnológico de Monterrey, Monterrey, N. L.
*Capítulo 58*

**M. C. Arturo Vázquez Guerrero**
Licenciado en Derecho y Ciencias Sociales, Cirujano General. Residente de Cirugía Oncológica Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N. L.
*Capítulo 58*

**Dr. Jorge Arturo Vázquez Reta**
Cirujano General. Jefe del Departamento de Cirugía Endoscópica, Hospital Central Universitario. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, Chih.
*Capítulo 58*

**Dra. Lucía Zatarain Bayliss**
Miembro del Servicio de Cirugía Hepatopancreatobiliar, Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
*Capítulo 52*

# Contenido


**Prefacio** ..... **XV**
*Dr. Francisco Esquivel Ayanegui*

**Capítulo 1. Patología de la cavidad oral** ..... **1**
*Laura Roesch Ramos, Isabel Ruiz Juárez, Peter Grube Pagola, Manuel Mantilla Ruiz*

**Capítulo 2. Evaluación de los síntomas esofágicos** ..... **21**
*José María Remes Troche, Yolopsi Sánchez Maza*

**Capítulo 3. Trastornos motores del esófago** ..... **27**
*Miguel Ángel Valdovinos Díaz*

**Capítulo 4. Ingestión de cáusticos** ..... **35**
*Angélica Hernández Guerrero, Mauro Eduardo Ramírez Solís*

**Capítulo 5. Cuerpos extraños del aparato digestivo superior** ..... **43**
*Federico Roesch Dietlen, José María Remes Troche, Arturo Meixueiro Daza*

**Capítulo 6. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en el adulto** ..... **49**
*Francisco Martín Huerta Iga*

**Capítulo 7. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños y adolescentes** ..... **71**
*Solange Heller Rouassant*

**Capítulo 8. Esófago de Barrett** ..... **81**
*Antonio de la Torre Bravo*

**Capítulo 9. Esofagitis eosinofílica** ..... **87**
*Diego García Compeán, Joel O. Járquez Quintana*

**Capítulo 10. Neoplasias benignas y malignas del esófago** ..... **97**
*Heriberto Medina Franco, Ariadne Sánchez Ramón*

**Capítulo 11. Evaluación de los síntomas gastroduodenales** ..... **113**
*José Ramón Nogueira de Rojas*

**Capítulo 12. Úlcera gastroduodenal** ..... **117**
*Francisco Esquivel Ayanegui*

**Capítulo 13. Gastritis aguda y crónica** ..... **131**
*Daniel Murguía Domínguez, José María Remes Troche, Federico Roesch Dietlen, Isabel Ruiz Juárez*

**Capítulo 14. Dispepsia funcional** ..... **141**
*José Luis Tamayo de la Cuesta*

**Capítulo 15. Antiinflamatorios no esteroideos en gastroenterología** ..... **151**
*Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia, Aracely Cruz Palacios*

**Capítulo 16. *Helicobacter pylori*** ..... **163**
*Alejandra Noble Lugo*

**Capítulo 17. Hemorragia del tubo digestivo alto** ..... **179**
*Juan Miguel Abdo Francis, José Luis Pérez Hernández*

**Capítulo 18. Cáncer y linfoma gástrico** ..... **193**
*Ricardo Joaquín Mondragón Sánchez, Elvira Gómez Gómez*

**Capítulo 19. Tumores del estroma gastrointestinal** ..... **209**
*Antonio Ramos de la Medina, Carmina Díaz Zorrilla, María Fernanda González Medina*

**Capítulo 20. Diarrea aguda** ..... **217**
*Ramón Isaías Carmona Sánchez*

**Capítulo 21. Enfermedad celiaca** ..... **231**
*José María Remes Troche, Luis Federico Uscanga Domínguez*

**Capítulo 22. Síndrome de absorción intestinal deficiente** ..... **239**
*José María Remes Troche, Luis Federico Uscanga Domínguez*

**Capítulo 23. Enfermedad inflamatoria intestinal** ..... **249**
*Francisco Javier Bosques Padilla, Braulio A. Marfil Garza, Héctor Maldonado Garza*

**Capítulo 24. Otras colitis: microscópicas, seudomembranosas, posradiación** ..... **273**
*Ricardo Santoyo Valenzuela*

**Capítulo 25. Colitis isquémica** ..... **283**
*Gonzalo Torres Villalobos, Juan Pablo Arroyo, Nashla Hamdan Pérez*

**Capítulo 26. Síndrome de intestino irritable** ..... **289**
*Max Schmulson Wasserman*

**Capítulo 27. Estreñimiento** ..... **303**
*José María Remes Troche*

**Capítulo 28. Enfermedad diverticular del colon** ..... **321**
*Jorge Pérez Manauta, Ricardo Raña Garibay*

**Capítulo 29. Íleo y obstrucción intestinal** ..... **333**
*Humberto Hurtado Andrade, Ángel Fernando Rodríguez Villanueva*

**Capítulo 30. Isquemia intestinal** ..... **349**
*Lorenzo de la Garza Villaseñor, Federico Roesch Dietlen*

**Capítulo 31. Cáncer colorrectal** ..... **357**
*Quintín Héctor González Contreras, Omar Hilario Aldana Martínez*

**Capítulo 32. Incontinencia fecal** ..... **371**
*José María Remes Troche, Satish S. C. Rao*

**Capítulo 33. Enfermedad hemorroidal** ..... **383**
*Juan Carlos Castellanos Juárez, Alfonso Canales Kai, José Luis Díaz Salcedo, Federico Roesch Dietlen*

**Capítulo 34. Fístulas y abscesos anorrectales** ..... **391**
*Alfonso Canales Kai, José Luis Díaz Salcedo, Federico Roesch Dietlen*

**Capítulo 35. Prolapso rectal** ..... **397**
*Alfonso Gerardo Pérez Morales, Alfonso Canales Kai, Juan Carlos Castellanos Juárez, Federico Roesch Dietlen*

**Capítulo 36. Hemorragia digestiva baja** ..... **403**
*Juan Manuel Herrerías Gutiérrez, Cristina Castro Márquez, Federico Argüelles Arias, Josefa María García Montes*

**Capítulo 37. Ictericia** ..... **423**
*Janett Sofía Jacobo Karam, Guadalupe Valencia Pérez*

**Capítulo 38. Hepatitis virales** ..... **433**
*María Saraí González Huerzo, Armando Chevreuil Benítez, Juan Francisco Sánchez Ávila*

**Capítulo 39. Alcohol e hígado** ..... **451**
*David Kershenobich Stalnikovitz, Jacqueline Córdova, Viridiana López Ladrón de Guevara, Aracely Cruz Palacios*

**Capítulo 40. Hepatopatía por fármacos** ..... **457**
*María Victoria Bielsa Fernández*

**Capítulo 41. Hepatitis autoinmunitaria** ..... **463**
*Aldo J. Montaño Loza*

**Capítulo 42. Colangitis esclerosante primaria** ..... **471**
*Marco Antonio Olivera Martínez*

**Capítulo 43. Cirrosis biliar primaria** ..... **477**
*Juan Fernando Gallegos Orozco, Rosario Adriana Molano Romero, Yessica Ramos Quiroz*

**Capítulo 44. Enfermedad hepática grasa no alcohólica** ..... **485**
*Eduardo Marín López, Nora María Marín Rentería, Octavio Gómez Escudero*

**Capítulo 45. Cirrosis hepática** ..... **503**
*Aldo Torre Delgadillo, Enrique Coss Adame*

**Capítulo 46. Ascitis** ..... **513**
*Aracely Cruz Palacios*

**Capítulo 47. Encefalopatía hepática** ..... **525**
*Raúl Luis Valle*

**Capítulo 48. Hipertensión portal** ..... **535**
*Héctor Orozco Zepeda, Miguel Ángel Mercado Díaz, Karen Pineda Solís, Julio Alfaro Varela*

**Capítulo 49. Amebiasis hepática** ..... **551**
*Victoriano Sáenz Félix, Carlos Raúl Sáenz Figueroa*

**Capítulo 50. Neoplasias benignas y malignas del hígado** ..... **561**
*Miguel Ángel Mercado Díaz, Julio César Alfaro Varela*

**Capítulo 51. Enfermedad litiásica vesicular** ..... **585**
*Federico Roesch Dietlen, Julio Roberto Ballinas Bustamante, Alfonso Gerardo Pérez Morales, Victoria Alejandra Jiménez García*

**Capítulo 52. Neoplasias de las vías biliares** ..... **599**
*Carlos Chan Núñez, Lucía Zatarain Bayliss*

**Capítulo 53. Pancreatitis aguda** ..... **617**
*Mario César Peláez Luna*

**Capítulo 54. Pancreatitis crónica** ..... **631**
*Mario César Peláez Luna, Guillermo Robles Díaz*

**Capítulo 55. Neoplasias del páncreas** ..... **641**
*Carlos Chan Núñez, Óscar Santes Jasso*

**Capítulo 56. Manifestaciones digestivas de enfermedades sistémicas** ..... **659**
*Ramón Isaías Carmona Sánchez*

**Capítulo 57. Impacto de la obesidad en el aparato digestivo . . . . . 681**
*Raúl Bernal Reyes*

**Capítulo 58. Legislación en gastroenterología y endoscopia en México . . . . . 689**
*Arturo Vázquez Guerrero, Jorge Arturo Vázquez Reta, Éctor Jaime Ramírez Barba, Jorge Gutiérrez Muñoz, Ana Lorena Vázquez Guerrero*

**Índice alfabético . . . . . 707**

# Prefacio

*Dr. Francisco Esquivel Ayanegui*
*Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología*

La invitación a escribir el prefacio de la tercera edición del libro de *Gastroenterología clínica* es un verdadero honor, primero por la amistad que me une a los autores de la obra, segundo por haber tenido la oportunidad de participar con la elaboración de un capítulo de la misma, y tercero por la coincidencia entre la presentación de la tercera edición del texto y el inicio de mi gestión como presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, agrupación cuyo objetivo primordial es la difusión de la especialidad y la educación médica continua.

El que se reedite por tercera ocasión *Gastroenterología clínica* habla de la aceptación que ha tenido la obra entre estudiantes de medicina, residentes y médicos de diferentes especialidades, lo que resulta comprensible al encontrar una obra en la que se abordan los principales padecimientos del aparato digestivo, en capítulos fáciles de consultar, con información actualizada y escritos por especialistas de reconocido prestigio a nivel nacional e internacional.

El vertiginoso avance del conocimiento obliga al médico a mantenerse actualizado para brindar una mejor atención al enfermo. Para lograr el objetivo se requiere que textos de consulta como *Gastroenterología clínica* mantengan la vigencia de su contenido en base a la revisión y actualización periódica.

Un reconocimiento especial a los Doctores Federico Roesch Dietlen y José María Remes Troche por su interés en la enseñanza y el esfuerzo titánico que implica coordinar, concretar y editar una obra literaria, sacrificando parte de su tiempo profesional, familiar y personal.

Enhorabuena para los editores y los profesores que contribuyeron a la realización de la tercera edición de *Gastroenterología clínica*. Hago votos por que se mantenga el interés en la enseñanza y la difusión de la gastroenterología en textos como el presente, que brinden al estudiante y al médico en general la posibilidad de reafirmar e incrementar el conocimiento en las diferentes áreas de la patología digestiva.

Como médicos comprometidos con nuestra noble profesión, siempre debemos recordar que *estudiar es el camino; aprender el objetivo; y servir con calidad y calidez la meta"*

# Capítulo 1

# Patología de la cavidad oral

*Laura Roesch Ramos, Isabel Ruiz Juárez, Peter Grube Pagola, Manuel Mantilla Ruiz*

## INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es un sitio en el cual pueden manifestarse muchas enfermedades que la afectan localmente o que pueden ser el reflejo de enfermedades sistémicas.

Integrar un capítulo de enfermedades locales o sistémicas que afecten la cavidad bucal en un tratado de gastroenterología es de gran importancia, ya que el aparato digestivo comienza en la cavidad bucal y el gastroenterólogo muchas ocasiones es consultado por pacientes con manifestaciones orales que se deben conocer para establecer un diagnóstico y, por ende, un plan terapéutico adecuado.

Hablar de toda la patología de la cavidad oral implicaría elaborar un tratado de la cavidad bucal, por lo que este capítulo se limitará a describir las afecciones que se consideran las más importantes para el ejercicio profesional del gastroenterólogo. Ellas son:

- Gingivitis.
- Estomatitis.
- Erosión dental.
- Tumores benignos y malignos.

## GINGIVITIS

Se define como el proceso inflamatorio del tejido de protección de la cavidad bucal (la encía) debido a diversos factores de origen local o producidos por enfermedades sistémicas. La gingivitis es una enfermedad que puede desarrollar cerca de 80% de la población mundial adulta en alguna época de su vida, sobre todo por los malos hábitos de higiene que permiten la sobrepoblación bacteriana que se aloja entre los dientes y las encías, causando inflamación y sangrado de la mucosa, que si no es tratada a tiempo llega a convertirse en una periodontitis, lo cual lleva a la destrucción de todo el tejido de soporte dentario y puede terminar en la pérdida de los órganos dentarios.

La mayoría de las veces la gingivitis es reversible si se trata a tiempo. Existen algunas enfermedades sistémicas que afectan la respuesta inmunitaria del organismo, así como el empleo de fármacos, que atienden la enfermedad en forma adecuada.

### Etiología

#### Hábitos higiénicos deficientes

La falta de higiene bucal y la inadecuada técnica de cepillado de los dientes son la causa más común de la gingivitis, debido a que permiten la acumulación de la placa dentobacteriana, la cual crece continuamente si no es retirada. La microbiota bucal es una de las más complejas del cuerpo y abarca más de 500 especies, de las cuales 30 se consideran periodontopáticas. Los depósitos de placa ocurren generalmente en el tercio gingival de los dientes y también pueden crecer sobre otras superficies duras en la boca: restauraciones, coronas, bandas ortodónticas, implantes dentales o dentaduras artificiales.

La mejor manera de prevenir la gingivitis es a través de una buena higiene con dentífricos y auxiliares de hi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

giene (hilo dental y enjuagues bucales), además de una técnica de cepillado adecuada e higiene por parte del profesionista (profilaxis) cada 6 o al menos cada 12 meses.

## Clasificación

**1. Gingivitis por placa dental.**
La placa dentobacteriana consiste principalmente en una matriz orgánica y una inorgánica, además de microorganismos proliferantes, junto con un pequeño número de células epiteliales, leucocitos y macrófagos en una matriz intercelular adherente. Las bacterias forman de 70 a 80% de la placa.

La porción no bacteriana dentro de la placa se denomina matriz interbacteriana y comprende de 20 a 30% del volumen de la placa.

La porción orgánica de dicha matriz está constituida por 30% de un complejo proteínico polisacárido, 30% de proteínas y 15% de lípidos. El carbohidrato presente en mayor cantidad en la matriz de la placa supragingival es el dextrán polisacárido.

Los principales componentes inorgánicos de la matriz de la placa supragingival son el calcio y el fósforo; también hay pequeñas cantidades de magnesio, potasio y sodio. El total del contenido inorgánico es poco en la placa inicial y su mayor aumento ocurre cuando la placa se transforma en cálculo.

Una vez que el crecimiento de sarro progresa hay cambios inflamatorios que modifican las relaciones anatómicas del margen gingival y la superficie dentaria, dando como resultado un nuevo ambiente ecológico que da lugar a la formación de la bolsa periodontal, lo cual convierte a la enfermedad en periodontitis, donde el sarro desplaza al hueso alveolar y ocupa su lugar endureciéndose e impidiendo que el tártaro pueda ser removido por el cepillado dental.

**2. Agentes infecciosos.**
Las infecciones virales pueden dar lugar a una gingivitis aguda causada por el virus del herpes, que produce eritema de la mucosa con presencia de pequeñas lesiones blanquecinas o amarillentas con edema y sumamente dolorosas.

En general tienen una duración de dos semanas y en su manejo deben extremarse los cuidados y el aseo de la cavidad, y aplicar anestésicos locales para disminuir la intensidad del dolor.

**3. Cambios hormonales.**
Los cambios hormonales que suceden durante el embarazo y la falta de higiene después de las náuseas matutinas pueden producir edema e hiperplasia de la mucosa oral, llegando a desarrollar en ocasiones seudotumores, que son bastante molestos y pueden interferir con una alimentación adecuada. Es necesario incrementar las medidas de limpieza, aunque en ocasiones puede llegar a requerirse la exéresis del tejido hipertrofiado. En la mujer posmenopáusica suele haber gingivitis por descamación con retracción de la encía y exposición de las estructuras del cuello y las terminaciones nerviosas, además de hipersensibilidad con los alimentos o los cambios de temperatura.

Debe emplearse siempre reemplazo hormonal y en algunos casos se recomienda el empleo de pomadas de esteroides aplicadas localmente.

**4. Infecciones por hongos.**
Los hongos se encuentran en pequeñas cantidades en la cavidad oral, pero por el empleo de antimicrobianos por tiempo prolongado o en pacientes inmunodeprimidos, pueden incrementar su número y causar infección; el agente más común es la *Candida albicans*, que se presenta en forma de placas blanquecinas superficiales, produciendo eritema del resto de la mucosa con sangrado fácil. Se maneja habitualmente con el empleo de antimicóticos en forma de soluciones bucales o en forma sistémica, como la nistatina y el ketokonazol o sus derivados.

**5. Diabetes mellitus.**
La enfermedad causa un descontrol metabólico de la glucemia y afecta la microcirculación de las mucosas, en especial de las encías, lo cual trae como consecuencia un déficit en la oxigenación tisular y una menor resistencia a la contaminación de los tejidos y, por ende, a la infección secundaria. Se han observado alteraciones en la mucosa oral en 35% de los pacientes que presentan la enfermedad.

**6. Gingivitis por empleo de fármacos.**
Algunos fármacos pueden producir inflamación de los tejidos de la mucosa gingival; los más conocidos son: fenitoínas, ciclosporina, algunos hipotensores, anticonceptivos, bismuto y los metales pesados. Cuando se presenta debe suspenderse el fármaco empleado y hacer una limpieza cuidadosa para evitar llegar a la necesidad de efectuar una escisión de tejido gingival.

**7. Deficiencia vitamínica.**
La deficiencia de diversos elementos en la dieta puede dar lugar a la gingivitis: deficiencia de vitamina C, que produce escorbuto; la deficiencia de niacina, que se acompaña de pelagra y la deficiencia de vitamina A, que ayuda al mantenimiento de la integridad del tejido conectivo. Asimismo, la depleción de calcio puede condicionar problemas en el soporte óseo de los dientes. En estos casos se recomienda su administración por vía oral, adicionando un antioxidante que puede ayudar a prevenir el daño producido por los radicales libres, el cual es reversible en la mayoría de los casos.

### Consumo de tabaco

Cualquier forma de consumo de tabaco (cigarros, puros, pipas o tabaco mascado) promueve el crecimiento de bacterias y deprime el sistema inmunitario, haciendo más vulnerable la mucosa oral a las infecciones, además de que el paciente puede tener malos hábitos de higiene.

### Inmunodepresión

La existencia de enfermedades adquiridas, como el virus de inmunodeficiencia humana, el empleo de agentes inmunomoduladores necesarios para evitar los rechazos de trasplantes y el empleo de radiación para el control de enfermedades neoplásicas o algunos fármacos para el control de enfermedades cronicodegenerativas causan inflamación de la mucosa gingival, la cual, si no es manejada adecuadamente, puede evolucionar hasta desarrollar una enfermedad periodontal.

## Cuadro clínico

En las etapas tempranas la gingivitis suele ser asintomática y por ello muchos pacientes no se dan cuenta de su existencia Conforme avanza, aparece enrojecimiento en la encía, así como aumento de volumen y molestias, sobre todo relacionadas con traumatismos provocados al realizarse el cepillado de los dientes, con la masticación de los alimentos o con los cambios de temperatura de los mismos.

Durante la exploración se observa una encía edematosa con cambios en su coloración y sangrado durante el sondeo (figura 1–1).



**Figura 1–1.** Gingivitis.

## Diagnóstico

El diagnóstico de esta afección es bastante sencillo y suele realizarse después de una exploración minuciosa de la cavidad oral, ya que es visible clínicamente, mediante la revisión del grado de movilidad de los dientes y a través del sondeo periodontal; sin embargo, si se sospecha la existencia de alguna enfermedad mayor, debe efectuarse una biopsia de la lesión, que suele confirmar el diagnóstico. Además deben realizarse estudios radiográficos periapical y panorámico para valorar integralmente el estado de las estructuras dentarias y óseas, dependiendo de lo avanzado del padecimiento.

## Tratamiento

El primer paso es la limpieza de los dientes por parte de un profesionista, lo cual suele ser bastante molesto para el paciente, debido a la inflamación gingival y al sangrado. La profilaxis tiene el objeto de remover la placa y el sarro acumulado. Esta enfermedad suele mejorar considerablemente las características clínicas de la encía.

Después se recomienda la limpieza cuidadosa y rutinaria con el cepillo y dentífrico adecuados, y en ocasiones se sugiere el empleo de lavados o enjuagues con antisépticos tópicos y corhexidina.

Si existe un proceso infeccioso agregado, se indica la administración de un antimicrobiano de amplio espectro, como la clindamicina o la eritromicina. En ocasiones se requiere el empleo de analgésicos tópicos para disminuir las molestias.

Con estas medidas suelen remitir 80% de las gingivitis; sin embargo, cuando existen deficiencias nutricionales o un aporte inadecuado de vitaminas, deben corregirse los malos hábitos alimentarios y suministrarse suplementos vitamínicos y antioxidantes.

En el caso de una enfermedad sistémica debe establecerse un manejo adecuado de la misma, tal como se mencionó al hablar de las diferentes etiologías o factores de riesgo, ya que una vez corregidas la gingivitis mejorará considerablemente.

# ESTOMATITIS

Es la inflamación de las membranas mucosas de la boca, muy frecuente en la práctica clínica, como resultado de una multitud de agentes etiológicos que se clasifican en primarios, como resultado de factores locales, o en secundarios a enfermedades sistémicas (cuadro 1–1).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 1–1. Causas primarias y secundarias de la estomatitis**

| | |
|---|---|
| En este grupo están involucrados los factores causales *exógenos* o *ambientales;* entre los cuales se distinguen tres tipos:<br>a. Tipo mecánico: trauma por prótesis, cepillado enérgico, alimentos muy fríos o muy calientes y mordeduras de las mejillas autoinducidas<br>b. Tipo químico: quemaduras por medicamentos (ASA), productos de terapia dental y aplicación de cáusticos<br>c. Tipo biológico: infecciones bacterianas *(Staphylococcus mutans),* virales (herpes simple) y micóticas (candidiasis) | Generalmente son de etiología *endógena* y están presentes siempre que exista una enfermedad sistémica o debilitante en el organismo, como:<br>a. Discrasias sanguíneas<br>b. Linfomas y neoplasias<br>c. Diabetes mellitus y enfermedades vesiculoampollosas (pénfigo)<br>d. Reacciones adversas a fármacos antineoplásicos o inmunosupresores<br>e. Carenciales (déficit de ácido fólico o vitamina $B_{12}$)<br>f. Inmunodeficiencias primarias y secundarias |

La forma más frecuente es la estomatitis aftosa recidivante (EAR), caracterizada por la aparición de úlceras de distinto tamaño (cuya denominación común es aftas), número y localización que cursan en forma de brotes, y cuya evolución es crónica y en la mayoría de los casos autolimitada.

Los estudios epidemiológicos reportan una alta incidencia de esta afección, cuya cifra oscila entre 5 y 25% de la población general; predomina en las mujeres y la época de la vida más frecuente oscila entre los 10 y los 40 años; también se ha reportado que tiene una mayor frecuencia en las clases socioeconómicas medianas o altas. A pesar de las numerosas investigaciones se desconoce su etiología. Se ha establecido una serie de factores a los cuales se asocia la enfermedad:

## Factores de predisposición

### Predisposición genética

No se ha podido definir un modo preciso de su transmisión, ya que esta enfermedad se ha encontrado en 100% de los gemelos univitelinos; sin embargo, no es posible identificar a los individuos susceptibles a través de un marcador específico. Los pacientes con historial familiar de EAR desarrollan aftas de mayor gravedad en etapas más tempranas.

### Alergenos alimentarios

Muchos pacientes refieren la aparición de úlceras con ciertos alimentos (nueces, frutas, verduras), pero la demostración científica de este hecho es complicada, debido a la diversidad de alimentos, así como a la gran variedad de manifestaciones clínicas y a la naturaleza subjetiva del paciente.

### Estrés

Se considera uno de los factores precipitantes más frecuentes, asociado con ansiedad, nerviosismo o depresión. Sin lugar a dudas, el estrés no es un factor causal.

### Irritación de la mucosa oral

Toda irritación de la mucosa producida por traumas menores, como manipulaciones dentales, prótesis, hábitos de higiene anómalos, mordeduras, cirugía intraoral, etc., producen lesiones en la mucosa y la inflamación crónica de la misma desencadena la formación de úlceras no sólo en el sitio del mismo, sino en otras zonas de la mucosa.

### Tabaquismo

Todos los sujetos que tienen el hábito de consumir tabaco tienen una queratinización local de la mucosa oral que protege contra la aparición de aftas, ya que en ellos se produce una capa córnea y es rara la aparición de lesiones en una mucosa queratinizada. Cuando cesa el tabaquismo desaparece la queratinización y entonces se puede desencadenar la presencia de lesiones mucosas durante varios meses.

### Productos químicos

Algunos dentífricos y enjuagues bucales, como el laurel sulfatosódico, así como algunos fármacos, como el captopril, la tiroxina, el flubiprofeno y el nicorandil, desencadenan la aparición de lesiones mucosas.

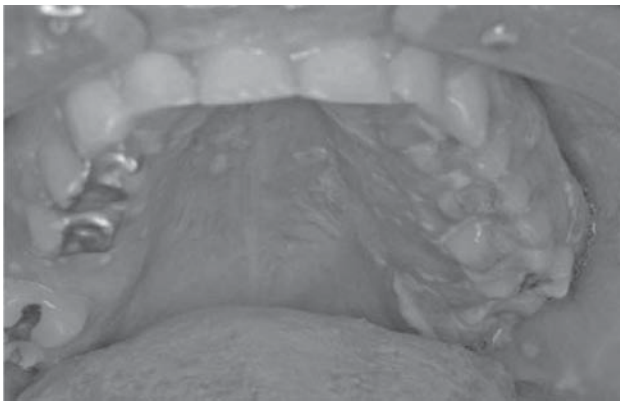


**Figura 1–2.** Placas de candidiasis en la cavidad oral.

## Agentes microbianos

En la mayoría de las enfermedades de la mucosa bucal están implicados diversos microorganismos, lo cual indica que la EAR puede ser originada por la presencia de bacterias, virus y hongos, entre otros.

Los virus son los agentes infecciosos más estudiados, porque con mayor frecuencia originan y desencadenan respuestas inmunitarias exageradas, que conllevan un desequilibrio entre los mecanismos de defensa y la respuesta inflamatoria en la cavidad bucal, y provocan la aparición de úlceras. Los más estudiados son el herpes simple, la varicela–zoster, los citomegalovirus, el coxsackie, el bacilo de Epstein–Barr y el virus de inmunodeficiencia humana. Todos son capaces de dañar la mucosa oral al ser reactivados por el estado de inmunodesregulación presente en los pacientes, como se ha descrito en las personas infectadas por el virus varicela–zoster y los citomegalovirus.

Las infecciones bacterianas constituyen el segundo grupo más frecuentemente implicado en la etiopatogenia de las aftas bucales. Entre ellas destacan la presencia del *Staphylococcus mutans* u oral, *Treponema pallidum* (sífilis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea), *Mycobacterium tuberculosis* y bacterias gramnegativas anaeróbicas (bacteroides). Se reporta que la presencia de estas bacterias generalmente indica un estado de inmunodeficiencia primaria o secundaria que altera los mecanismos de defensa, facilita la proliferación bacteriana y altera la microflora normal de la cavidad bucal.

Las infecciones micóticas ocupan en la actualidad una función destacada en la génesis de la EAR, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. Dentro de las principales infecciones se reportan la candidiasis *(Candida albicans)*, las producidas por *Criptococcus*, la histoplasmosis, el *Aspergillus* y la mucormicosis (figuras 1–2 y 1–3). Existen diversas enfermedades sistémicas entre cuyos signos clínicos pueden aparecer las aftas orales; algunas de ellas son las siguientes:

## Enfermedades sistémicas asociadas

La EAR se asocia además con un grupo importante de enfermedades sistémicas, que son parte de las manifestaciones de la enfermedad de fondo, entre las cuales están:

### Síndrome de Behçet

Se relaciona con las enfermedades autoinmunitarias, y cursa con aparición de ulceraciones mucosas hasta en 90% de los casos. Esta enfermedad cursa con la presencia de ulceraciones genitales recurrentes, conjuntivitis, uveítis o iritis, eritema nodoso o foliculitis, manifestaciones de poliartritis, vasculitis y manifestaciones cardiovasculares, y afección del sistema nervioso central. En la cavidad oral suelen presentarse en forma recidivante úlceras mayores hasta en 37% de los casos.

### Alteraciones hematológicas

El déficit de hierro, ácido fólico y vitamina $B_{12}$ se asocia con la aparición de aftas orales y la administración de un suplemento mejora las lesiones.

### Déficit vitamínico

En padecimientos depauperantes con déficit de vitamina $B_1$, $B_6$ y $B_{12}$ suelen aparecer también úlceras orales.

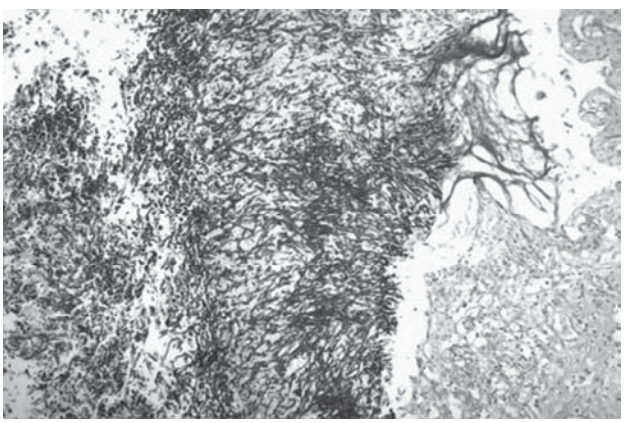


**Figura 1–3.** Panorámica PAS con la mucosa ulcerada tapizada de colonias de *Candida albicans* formada por hifas y esporas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Déficit de zinc

Este elemento es indispensable para el mantenimiento de la integridad de las uniones celulares en el epitelio de las mucosas, pues favorece la rápida cicatrización de las mismas, por lo que en casos de EAR su administración es muy beneficiosa.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica inespecífica se acompañan de la presencia de úlceras orales.

Esta afección cursa con alteraciones demostrables en la respuesta inmunitaria y su manejo con inmunomoduladores suele cicatrizar las úlceras.

### Síndrome de Reiter

Se caracteriza por la tríada de uretritis no gonocócica, artritis y conjuntivitis, y cursa en 10% de los pacientes con úlceras orales.

### Síndrome de Sweet

Se le llama también dermatosis neutrofílica y se caracteriza por fiebre, lesiones de la piel y ulceraciones orales con aumento en la cifra de neutrófilos circulantes. Histológicamente surge con la presencia de un denso infiltrado de polimorfonucleares en la dermis. Se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal y con enfermedades hematológicas malignas.

### Síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA

Se han descrito diversos tipos de lesiones bucales en pacientes con VIH, las cuales son más severas y persistentes, y se presentan en el resto de la mucosa del tracto gastrointestinal. Pueden asociarse con otro tipo de lesiones en la cavidad oral, como la presencia de placas blanquecinas de *Candida albicans* o con sarcoma de Kaposi.

## Fisiopatología

Se considera que en la mayoría de los casos la EAR cursa con una alteración en el sistema inmunitario caracterizada por una respuesta inflamatoria exagerada y mantenida, que favorece la formación de aftas bucales. Desde 1995 diversos autores sugirieron que la enfermedad se iniciaba por un desorden de las células T y B del sistema inmunitario, así como de los factores de defensa no específicos, que conllevan a un incremento del contenido y a la virulencia de la microflora bucal, lo que a su vez estimula la sensibilidad bacteriana del organismo de los pacientes con EAR. Una vez estimulado el sistema inmunitario por los factores etiológicos y precipitantes, las células inmunocompetentes que participan en la respuesta inflamatoria se activan y comienzan a liberar inmunoglobulinas y sustancias químicas que actúan como mediadores de la inflamación (citocinas, componentes del sistema del complemento y radicales libres).

Los pacientes con EAR tienen aumentadas las concentraciones de IgA, IgG, IgD e IgE, aunque en un estudio realizado en España por Vicente y col. se determinaron los niveles de subclase de IgG2 y los de IgA en 34 pacientes con EAR, los cuales se compararon con un grupo de sujetos normales y se observó que los pacientes con EAR presentaron niveles significativamente bajos de las subclases IgG2 con respecto del grupo control; esto demuestra que los niveles bajos de la subclase IgG2 desempeñan un papel importante en la génesis de la EAR, mientras que los niveles de IgA presentan cambios en su concentración sérica, según el grado de actividad de la enfermedad. Debido a esto se ha postulado también que podría existir un déficit en la producción de anticuerpos frente a antígenos bacterianos de la mucosa.

Se ha sugerido, además, la posibilidad de reactividad cruzada entre los antígenos bacterianos y los antígenos de la mucosa oral, de modo que los anticuerpos producidos podrían resultar citotóxicos para la propia mucosa bucal.

Finalmente, se señala que existe una alteración local en las subpoblaciones de linfocitos T con un aumento de las células inductoras facilitadoras frente a las supresoras. Dentro de las sustancias químicas que actúan como mediadores de la inflamación se encuentran las citocinas (interleucinas IL), que son proteínas con funciones inmunomoduladoras (IL–2, IL–4, IL–10 e interferón $\alpha$) y proinflamatorias (IL–1, IL–6, IL–8, interferón d y factor de necrosis tumoral $\alpha$ y $\beta$). Por ello, en la EAR, al ser una enfermedad ulcerativa de la boca, los niveles de citocinas proinflamatorias, especialmente IL–1, IL–6 y factor de necrosis tumoral, se encuentran elevados, por lo que se consideran fuertes marcadores del proceso inflamatorio.

Por otro lado, se señala que los niveles de IL–10 se encuentran disminuidos, lo cual explica que en la EAR existe un desequilibrio de la producción de citocinas inmunomoduladoras y proinflamatorias, donde predominan las últimas.

## Cuadro clínico

La lesión elemental es una úlcera caracterizada por una pérdida de sustancia, aguda, dolorosa, inicialmente necrótica y recidivante. Las úlceras se clasifican de acuerdo con su tamaño en:

### Aftas menores

Se denominan también como síndrome de Mikulicz, estomatitis o aftas intermitentes crónicas recurrentes, y son las más frecuentes (60%). Clínicamente se presentan como úlceras que no superan los 10 mm de extensión, son recurrentes, redondas, bien definidas, pequeñas y muy dolorosas, y desaparecen entre los 10 y 14 días sin dejar escaras. Afectan principalmente la mucosa yugal y labial, el fondo de vestíbulo, el suelo de la boca y la cara ventral y bordes de la lengua.

### Aftas mayores

Se denominan también como síndrome de Sutton o periadenitis mucosa crónica recurrente y predominan en el género femenino, con una incidencia de 6 a 15%. Clínicamente son úlceras necróticas grandes (mayores de 10 mm) y muy dolorosas, que duran seis semanas o más, y casi siempre dejan escaras. Tienen predilección por el paladar blando y la faringe.

### Aftas herpetiformes

Se les conoce como estomatitis aftosa herpetiforme recurrente y tienen una incidencia de entre 6 y 15%, con un predomino en el género femenino. En la clínica se presentan como úlceras de tipo herpetiforme, múltiples, puntiformes, pequeñas y agrupadas, que pueden romperse y formar una úlcera irregular que desaparece entre 7 y 10 días (figuras 1–4 y 1–5).



**Figura 1–4.** Lesión herpetiforme del labio.

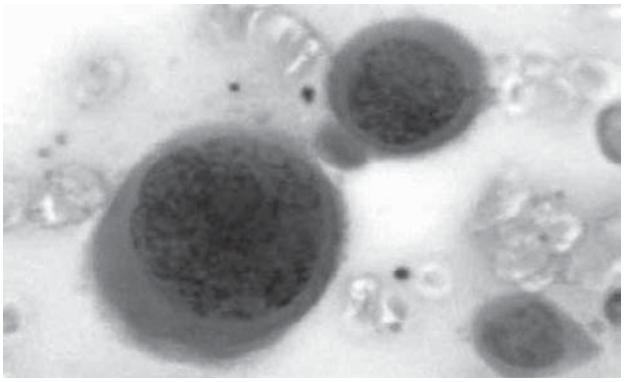


**Figura 1–5.** Herpes bucal. Se observan células con cuerpos de inclusión del virus del herpes. El fondo es hialino con escasos linfocitos.

## Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se realiza fácilmente mediante anamnesis y con las características clínicas que presenta el paciente.

Es importante conocer los antecedentes patológicos personales y familiares del paciente (diabetes mellitus, inmunodepresión, enfermedades hematológicas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa idiopática, etc.) y buscar intencionadamente la existencia de traumatismo bucal, uso de prótesis o material dental, quemaduras e infecciones. No existen pruebas complementarias específicas, pero se pueden realizar estudios de cultivo de la mucosa bucal, biopsia, citología exfoliativa, detección viral de anticuerpos monoclonales o por técnicas del PCR, visualización histológica de las inclusiones virales intracelulares y estudios serológicos en los casos que lo requieran o que estén inmunocomprometidos.

Es importante descartar enfermedades sistémicas agregadas, para lo cual se requieren estudios auxiliares de diagnóstico, que incluyen biometría hemática, química sanguínea, He sérico, índice de saturación de He, transferrina, vitamina $B_{12}$ y ácido fólico, así como la determinación de la existencia de VIH.

Se deben realizar, además, estudios de hipersensibilidad a alergenos a diversos alimentos, metales dentarios y fármacos.

## Tratamiento

Dada la diversidad de la etiología y el conocimiento de los trastornos inmunitarios presentes en la EAR, el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

abordaje terapéutico propuesto se dirige al alivio de los síntomas, a evitar recurrencias y a modular la respuesta inflamatoria. Con este fin se utilizan tratamientos locales y sistémicos.

### Tratamiento farmacológico local

#### *Antisépticos*

Varios estudios han demostrado la utilidad del gluconato de clorhexidina a 0.2% en aplicaciones de gel durante dos a tres semanas y de otros antisépticos, como el hidroclorato de benzidamina y el triclosan.

#### *Antibióticos*

El empleo de tetraciclinas y doxiciclina a dosis de 250 mg al día ha mostrado reducir la duración de las lesiones y el dolor. Hay que tener cuidado de no emplearlo en forma prolongada, ya que existe la posibilidad de que induzca infecciones por hongos, las cuales son graves.

#### *Corticosteroides tópicos*

Continúan empleándose hoy en día, sobre todo en preparados con triamcinolona, flucocinolona y clobetasol, los cuales se aplican tres veces al día hasta que desaparezca la lesión.

#### *Otros fármacos empleados localmente*

Se ha intentado el empleo de carbenoxolona, AINEs, antialérgicos, prostaglandinas $E_2$ tópicas y analgésicos para disminuir la intensidad de los síntomas y propiciar la cicatrización de las lesiones; sin embargo, no existen estudios comparativos aleatorizados que establezcan su utilidad práctica.

### Tratamiento sistémico

Suele emplearse una vez que los tratamientos locales resultan insuficientes o fracasan, o bien cuando las aftas son muy grandes y dolorosas, así como en los casos de recidivas frecuentes.

#### *Corticoides*

Se administra prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/día durante un mes y luego se reduce la dosis progresivamente a una o dos semanas más. Estos fármacos disminuyen los brotes y los hacen menos intensos. En estadios iniciales de la lesión tienden a curar e impiden el desarrollo de nuevas lesiones.

#### *Talidomida*

Su acción inmunomoduladora disminuye el balance de los linfocitos T *helper* y de los T supresores, e inhibe el factor alfa de necrosis tumoral, con lo cual se induce una respuesta clínica sostenida. La dosis recomendada es de 100 mg al día durante dos a tres meses. Se indica en el tratamiento de úlceras que no responden a tratamientos convencionales y en pacientes VIH+, aunque vale la pena recordar que tiene un poder teratogénico y en ocasiones sus efectos secundarios (rash cutáneo, polineuropatía, somnolencia, constipación, disminución de la libido, cefalea, náuseas y molestias epigástricas) obligan a suspender su uso.

#### *Agentes inmunosupresores*

En pacientes con enfermedades que afectan el sistema inmunitario, el manejo de los agentes inmunosupresores debe individualizarse y estar orientado al manejo del estado de inmunocompetencia. Los fármacos más empleados son el clorambucil, la ciclosporina, la ciclofosfamida, la azatioprina y el levamisol.

## Otros tipos de estomatitis

### Estomatitis candidiásica

Inflamación de la mucosa bucal por un hongo, *Candida albicans*, caracterizada por la presencia de una corteza blanquecina sobre la lengua. Puede afectar a los lactantes y a las personas inmunodeprimidas por el VIH, o bien manifestarse como un crecimiento secundario a un tratamiento antibiótico.

### Estomatitis escarlatínica

Afección de la mucosa bucal que surge con la escarlatina, caracterizada por un color rojo encendido, congestión, exudado de la garganta, lengua de fresa (superficie blanca, papilas fungiformes, edema e hiperemia) durante las primeras etapas. Lengua de frambuesa (desaparición de la capa blanca seguida de un color rojo oscuro y superficie lisa reluciente con papilas hiperémicas) en las fases posteriores. Puede haber ulceración de la mucosa bucal.

### Estomatitis escorbútica

Estomatitis asociada a deficiencia de vitamina C, caracterizada por encías rojas e hinchadas, úlceras gingivales y gangrena, destrucción periodontal, dientes flojos, hemorragia de la pulpa dental, hipoplasia del esmalte, cese

de la formación de dentina y sensibilidad exagerada de la mucosa bucal.

### Estomatitis gonorreica

Forma más o menos rara de gonorrea de la cavidad bucal transmitida generalmente por contacto orogenital y caracterizada por una erupción lineal o aplanada, y la presencia de neutrófllos intracelulares y extracelulares. Los síntomas incluyen enrojecimiento, prurito y ardor de la mucosa bucal con una posible depresión de la salivación.

### Estomatitis nicotínica

Afección que se considera una variante de la leucoplaquia observada en fumadores, especialmente de pipa, caracterizada por enrojecimiento e inflamación iniciales seguidos de la aparición de múltiples nódulos o pápulas de color blanco grisáceo en el paladar, con una mancha roja en el centro de cada lesión.

### Estomatitis saturnina

Estomatitis debida a envenenamiento por plomo, marcada por una línea negruzca azulada a lo largo del margen o borde libre de la encía, pigmentación de la mucosa en contacto con los dientes, sabor metálico en la boca, salivación excesiva e hinchazón de las glándulas salivales.

### Estomatitis venenata

Estado alérgico de la mucosa bucal debido al contacto con una sustancia a la que paciente es sensible: cosméticos, dentífricos, colutorios bucales y materiales dentales, así como drogas aplicadas por vía tópica. Los principales síntomas son inflamación y edema de la mucosa, que proporcionan un aspecto brillante y liso, acompañados de ardor y a veces prurito. Algunos fármacos pueden causar choque anafiláctico, edema de Quincke, edema de la lengua, obstrucción respiratoria y muerte.

## EROSIÓN DENTAL

## Definición

La erosión dental es una entidad caracterizada por la pérdida de la cubierta de tejido dental duro debido a disolución de los cristales de apatita; es de etiología multifactorial y de evolución lenta y progresiva.

## Frecuencia

Está considerada como la enfermedad crónica dental más frecuente y un problema de salud pública odontológica. Se estima que tiene una frecuencia de 65 a 80% en la población adulta en general; en México cerca de 90% de las personas mayores de 45 años de edad sufren de erosión dental. Afecta por igual a hombres y a mujeres, sin predilección por raza alguna, y representa la tercera causa de pérdida dental.

## Etiología y fisiopatogenia

Se considera como causa primordial de la desmineralización del esmalte dental el efecto que tiene un pH por debajo de 5.5.

Los ácidos en la boca se originan en tres fuentes principales:

- **a.** Son producidos *in situ* por la flora bacteriana acidogénica.
- **b.** Son producto de la ingestión de ácidos extrínsecos como componentes de la dieta.
- **c.** Se deben al reflujo ácido del contenido gástrico.

Otra causa menos común es el bruxismo. La alimentación se considera una de las principales causas, sobre todo por el consumo excesivo de alimentos como refrescos, bebidas para deportistas (isotónicas), zumos de frutas y frutas frescas de gran acidez. En los niños debe destacarse el consumo de gaseosas, frutas en almíbar y suplementos de vitamina C. Otro factor ambiental es la exposición en forma continuada a gases como el ácido sulfúrico o el fosfórico, por motivos laborales.

Se ha podido apreciar un aumento de la erosión dental en los jóvenes debido al incremento en el consumo de drogas, principalmente la cocaína y el éxtasis, debido a la sequedad bucal y al bruxismo.

Recientemente se le ha dado gran importancia a la ERGE como causa de erosión dental. Ésta es una enfermedad de gran prevalencia (en alrededor de 2 a 3% de la población general) que se diagnostica en 12 a 23% de los pacientes remitidos para endoscopia por sintomatología digestiva alta; su curso suele ser crónico y puede llegar a producir complicaciones que afecten en forma importante la calidad de vida de los pacientes.

Para que ocurra la enfermedad es condición *sine qua non* que exista reflujo gastroesofágico patológico; la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gravedad de la enfermedad dependerá del grado de desequilibrio entre una serie de factores agresivos (capacidad lesiva del contenido gástrico o duodenal refluido) y un conjunto de factores de defensa representados por la capacidad de aclaramiento del esófago, el pH salival y esofágico, así como por la resistencia de su mucosa a la agresión. El jugo gástrico, la pepsina y el ácido originan lesiones en los tejidos no adaptados a estos elementos, produciendo laringitis, ulceraciones por contacto, cáncer laríngeo y de faringe, estenosis subglótica, laringoespasmo, disfonía, faringitis, asma, neumonía, así como erosiones dentales. El efecto adverso del reflujo ácido sobre el esmalte dentario se puede reconocer por la presencia de erosión dental; son factores determinantes para el grado de su presentación el tiempo de duración de la enfermedad, así como la frecuencia y la severidad del episodio de reflujo.

Roesch RL y col. realizaron en el medio mexicano un estudio de prevalencia de erosión dental en sujetos de 50 años de edad en promedio; identificaron su existencia en 52.22% de ellos, 78.7% de los cuales tenían enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## Clasificación

El patrón de gravedad de las erosiones se ha establecido evaluando la cantidad de la pérdida de sustancia. Muchos autores utilizan el índice de erosión de Eccles y Jenkins, que establece una clasificación de cuatro grados:

- Grado 0: sin erosión.
- Grado 1: pérdida de esmalte sin exposición de la dentina.
- Grado 2: pérdida de esmalte con exposición de la dentina en menos de un tercio de la superficie dentaria.

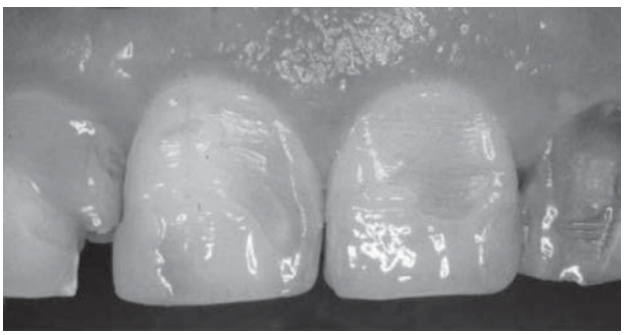


**Figura 1–6.** Erosión dental: se aprecia el desgaste de los bordes de los incisivos.

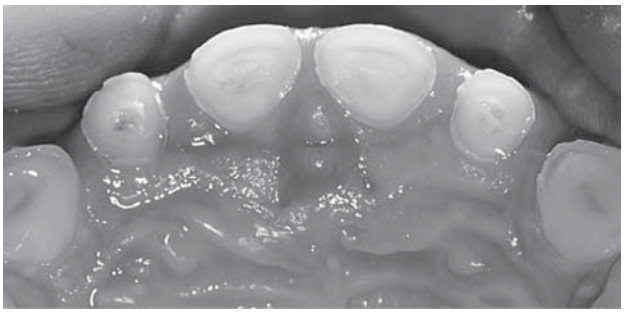


**Figura 1–7.** Erosión dental: desgaste en las cúspides palatinas, pérdida del esmalte y exposición de la dentina.

- Grado 3: pérdida de esmalte con exposición de la dentina en más de un tercio de la superficie dentaria.

## Diagnóstico

Las erosiones son lesiones de evolución lenta que pueden pasar inadvertidas en estadios iniciales, hasta que aparecen los signos característicos que incluyen el cambio de la apariencia y la sensibilidad de los dientes.

Se puede apreciar la afectación de las cúspides de los molares y premolares, sobre todo los rebordes marginales, oblicuo y transverso, y en la zona anterior el desgaste se presenta en el borde incisal y posteriormente en la cara oclusal. Con el tiempo aparecen las zonas de desgaste, sobre todo en las cúspides palatinas, se pierde el esmalte y se expone la dentina, y las piezas dentarias cambian su color blanco nacarado por uno amarillento (figuras 1–6 y 1–7). Por el desgaste se produce hipersensibilidad dentinaria y en casos graves puede llegar a la exposición pulpar.

El estudio radiológico suele corroborar disminución de la cámara pulpar, pérdida del hueso alveolar, osteoporosis y osteopetrosis, así como pérdida angular del hueso periodontal.

## Tratamiento

Las estrategias de manejo incluyen:

**a.** Modificar el pH de los alimentos y bebidas, eliminando sobre todo su contenido ácido.
**b.** Emplear medidas de aseo bucal y cepillado dental suave, evitando maniobras enérgicas sobre todo después del consumo de ácido.
**c.** Emplear agentes remineralizantes, como la solución de fluoruro de sodio, inmediatamente antes del cepillado.

**d.** Aplicar gel o barniz fluorados.
**e.** Tomar leche y alcalinos todos los días.
**f.** Emplear medicamentos para el manejo de la ERGE, sobre todo inhibidores potentes de la bomba de protones, combinados con antiácidos de acción intraluminal.
**g.** Reparar la cubierta de dentina de las piezas dentarias que haya sido destruida.

## TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

### Tumores de las glándulas salivales

Constituyen alrededor de 5% de las neoplasias de cabeza y cuello. La edad promedio de las neoplasias malignas son los 55 años, y los 40 para los tumores benignos. En 25% de los casos afectan a la glándula parótida y en 50% a las submaxilares.

Los tumores de las glándulas salivales menores son raros y constituyen entre 2 y 3% de los tumores malignos de la vía aérea y digestiva superior; son poco comunes antes de los 20 años de edad y raros antes de los 10; su localización más frecuente es en paladar duro, en la cavidad nasal y en los senos paranasales. Cuanto más pequeña sea una glándula salival, más probabilidades tendrá de desarrollar una tumoración maligna (figuras 1–8 y 1–9).

Hay una gama extensa de tumores benignos y malignos de las glándulas salivales. Según la Organización Mundial de la Salud, existen cinco diferentes tipos de lesiones benignas y seis variedades de neoplasias malignas, las cuales se especifican en el cuadro 1–2.



**Figura 1–8.** Mucocele de glándulas salivales menores, localizado en la base de la lengua.

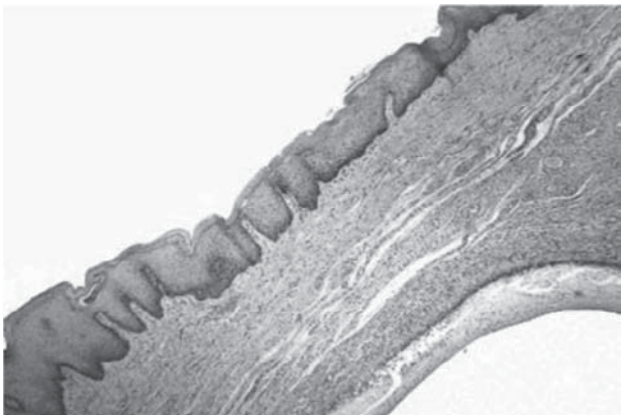


**Figura 1–9.** En la parte superior se identifica el epitelio de la mucosa oral íntegro; en la parte profunda hay un seudoquiste revestido por infiltrado inflamatorio crónico y agudo y en su interior hay líquido basófilo, con macrófagos en su luz, correspondiente a un mucocele.

### Tumores benignos

#### Mixto o adenoma pleomórfico

Aparece entre los 20 y los 40 años de edad, es de crecimiento lento y tiene una seudocápsula que puede ser atravesada por prolongaciones del tumor; de ahí que su resección por enucleación o con márgenes estrechos implique una recidiva.

#### Tumor de Warthin o cistoadenoma papilar linfomatoso

Tumor benigno originado de elementos linfáticos y con cápsula completa, que se encuentra en pacientes mayo-

**Cuadro 1–2. Tumores benignos y malignos**

| Benignos | Malignos |
|---|---|
| Tumor mixto benigno (adenoma pleomorfo) | Tumor mixto maligno |
| Tumor de Warthin (cistadenoma papilar linfomatoso) | Carcinoma adenoide quístico |
| Tumor linfoepitelial benigno | Adenocarcinoma |
| Oncocitoma | Carcinoma mucoepidermoide |
| Adenoma monomórfico | Carcinoma de células acinosas |
| | Carcinoma epidermoide |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

res de 60 años de edad; puede ser bilateral en 10% de los casos y en ocasiones múltiple.

### Lesión benigna linfoepitelial

Se le llama también tumor de Godwin y constituye alrededor de 5% de las lesiones benignas. Puede ser bilateral y es más común en las mujeres. Tiene una alta frecuencia de recidiva postratamiento. Su descripción primaria estuvo asociada con el síndrome de Sjögren y el síndrome de Mikulicz, pero parece aumentar su incidencia en pacientes con infección del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Las numerosas comunicaciones de tumores en la parótida incluyen el linfoma no Hodgkin, el sarcoma de Kaposi y el carcinoma adenoide quístico, algunos de los cuales pueden tener su origen en lesiones benignas linfoepiteliales. Su tratamiento es controvertido: por un lado, la parotidectomía se justifica por su asociación con tumores malignos; mientras que otros recomiendan una dosis baja de radioterapia.

La terapia más racional debe ser evaluada individualmente, dependiendo del cuadro clínico, de la sospecha diagnóstica de malignidad, del estado del VIH asintomático y del riesgo–beneficio conversado entre el paciente y el cirujano.

### Oncocitoma

Tumor benigno de crecimiento lento que se encuentra entre las personas de edad avanzada; está encapsulado y su aspecto oscuro es similar al del melanoma.

### *A*denoma monomórfico

Incluye un grupo de lesiones benignas que pueden tener una variedad de presentaciones. El más común es el adenoma de células basales y el adenoma oxifílico (oncocitoma); otras formas son el linfoadenoma sebáceo y el adenoma sebáceo. Estas lesiones se llegan a presentar en la parótida, por lo que deben distinguirse del cáncer de células basales de la piel con linfonodos metastásicos en parótida.

## Tumores malignos

### Carcinoma mucoepidermoide

Es el tumor más frecuente de las glándulas salivales mayores. Puede ser confundido en la histología con tinción de hematoxilina y eosina con un carcinoma escamoso o epidermoide. Tiene un amplio espectro de agresividad y depende de su grado de malignidad la posibilidad de causar metástasis y provocar la muerte. El cáncer mucoepidermoide de bajo grado de malignidad crece fundamentalmente en forma local y lenta. La resección local puede ser curativa.

En la medida en la que el grado de malignidad aumenta, las metástasis ganglionares regionales y la invasión de vasos y nervios son más frecuentes. Debido a estas características, debe considerarse una cirugía agresiva con disección ganglionar cervical y radioterapia posoperatoria.

### Carcinoma de células acinosas

Su frecuencia alcanza 10% de los cánceres de las glándulas salivales, se asienta sobre todo en la parótida, es un tumor de bajo grado de malignidad y rara vez invade el nervio facial; las metástasis a distancia son tardías y de mal pronóstico. Por su crecimiento lento, la supervivencia es buena si se realiza una cirugía radical.

### Adenocarcinoma

Constituye cerca de 16% de los tumores malignos de la glándula parótida y 9% de los de la glándula submandibular. Es más frecuente en las glándulas salivales menores de la nariz y los senos paranasales. Los tumores de alto grado de malignidad tienen un mal pronóstico y la falla del tratamiento se traduce casi siempre en metástasis a distancia. El tratamiento locorregional debe ser agresivo.

### Tumor mixto maligno

Ocupa 14% del cáncer de la glándula parótida y 12% del de la glándula submandibular. El diagnóstico histológico es difícil por su similitud con la variedad benigna. En una baja proporción, los tumores mixtos malignos se originan de un carcinoma exadenoma pleomorfo. Pero éste es un punto de controversia no aclarado. El crecimiento acelerado de un tumor estable no es patognomónico de malignización, pero debe ser tomado en cuenta como probable y orientar a su tratamiento. La historia natural del tumor mixto maligno es su crecimiento implacable, pues en más de 25% de los casos se presentan metástasis ganglionares regionales.

### Carcinoma adenoide quístico

Constituye casi 25% de los cánceres de las glándulas salivales. En la parótida se presenta entre 10 y 15% de los

casos y es proporcionalmente más frecuente en las glándulas salivales menores, con una evolución prolongada de 10 a 20 años sin metástasis; sin embargo, cuando se presenta a nivel pulmonar, la muerte ocurre en un tiempo relativamente corto. Este carcinoma tiene la capacidad de invadir el tejido nervioso, poniendo en riesgo el control local y la sobrevivencia. El tratamiento consiste en cirugía amplia seguida de radioterapia.

## Tratamiento

El tratamiento inicial para tumores benignos y malignos de las glándulas salivales debe ser quirúrgico con resección de la parótida, submandibular o sublingual; para ello se prefiere una acción excisional en lugar de una incisional. En los tumores del lóbulo profundo de la glándula parótida, o que comprometen ambos lóbulos, se debe realizar una parotidectomía total. La biopsia incisional o excisional aumenta el riesgo de contaminación del lecho tumoral y, por ende, la recurrencia y el daño del nervio facial con el procedimiento quirúrgico definitivo, que debe remover el sitio de la biopsia.

La presencia de metástasis cervicales en los tumores de las glándulas salivales es de mal pronóstico y se indica la disección radical modificada seguida de radioterapia. Las metástasis no palpables (metástasis ocultas) están presentes en un alto porcentaje, que va de 20 a 50% en relación con el tamaño del primario y el grado de malignidad; sin embargo, en la actualidad no hay información que justifique la disección electiva de cuello cuando el tumor es clínicamente negativo.

La indicación de radioterapia después de la cirugía se plantea cuando hay márgenes quirúrgicos positivos, tumor primario avanzado y alto grado de malignidad, compromiso de nervio facial o de lóbulo profundo en parótida, ganglios positivos y "siembra" del tumor en la operación por ruptura de su cápsula. En los tumores de las glándulas salivales menores, la resección en tejido sano debe ser la intención primaria, sean benignos o malignos; la enucleación tumoral es inadecuada y hay recidiva mayor de 90%.

En los tumores de paladar o de los senos paranasales el cirujano debe estar preparado para realizar una resección ósea, ya sea de paladar o de maxilar, para tener márgenes libres de tumor; esta situación se le debe plantear al paciente y éste debe aceptarla, e incluso su entorno familiar más próximo. El cirujano debe explicar claramente las secuelas e inconvenientes secundarios a la cirugía y estar preparado para realizar una rehabilitación funcional y cosmética.

La presencia de un tumor en el lóbulo profundo de la parótida, sea benigno o maligno, con frecuencia no puede abordarse por la vía habitual preauricular, por lo que se debe recurrir a algún tipo de mandibulotomía, que proporcione una buena exposición. Estos tumores pueden manifestarse con abombamiento del paladar, ya que ocupan la fosa pterigomaxilar o el espacio parafaríngeo. En estos casos es esencial una tomografía axial o una resonancia nuclear magnética, para una apreciación objetiva de la ubicación y la extensión.

## Tumores de la cavidad oral

Los tumores de la cavidad oral representan 6% de los tumores en general y afectan con más frecuencia a los hombres (> 80%). Su localización más común es en la lengua, en los hombres, y en las glándulas salivales, en las mujeres.

## Etiología y factores de riesgo

No se ha podido establecer con claridad un agente etiológico en el cáncer de la cavidad oral, pero existen algunos factores asociados con su presencia.

### Tabaco

Existen múltiples estudios que relacionan el consumo de tabaco con la aparición de tumores intraorales. Más de 20 cigarrillos o de cinco pipas o puros al día multiplica por seis la incidencia de cáncer respecto de los no fumadores.

El hábito de mascar tabaco se relaciona con la variante de carcinoma vegetante. Tanto el cáncer oral como el cáncer broncogénico se asocian con el tabaquismo crónico, pero se ha observado que la mortalidad es de tres a cuatro veces mayor entre los parientes no fumadores de los pacientes con dicha forma de cáncer que en los pacientes no fumadores.

### Alcohol

Varios estudios demuestran que el consumo importante de alcohol condiciona una incidencia de cáncer seis veces mayor que en la población general. El cáncer del piso de la boca está especialmente asociado con el alcoholismo, además suele estar más avanzado en el momento del diagnóstico.

El cáncer oral aumenta un orden de 15 veces con el consumo de alcohol y tabaco.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Irritación crónica de la mucosa

La dentadura en malas condiciones y las prótesis mal ajustadas se han relacionado con la aparición de neoplasias, sobre todo en la lengua, por el traumatismo constante; si a esto se le agrega el consumo de tabaco, se triplica la posibilidad de cáncer en relación con la población general.

### Lesiones de la mucosa

Según algunos autores, la leucoplaquia y la eritroplaquia deben considerarse lesiones precancerosas, ya que muchos cánceres se ha desarrollado en una lesión existente.

### Fibroma

Es un tumor benigno pequeño, encapsulado y de tejido conjuntivo. Está compuesto de fibrocitos y fibroblastos regulares bien formados. Aparece a cualquier edad y en cualquier sitio del cuerpo, aunque es el tumor más común de la cavidad bucal. Afecta especialmente las encías, la mucosa bucal, la lengua, los labios y el paladar. Uno de los fibromas más comunes en la boca es el fibroma osificante, que se puede presentar en ambos maxilares, pero predomina en el inferior. Es de crecimiento lento, asintomático y sus signos iniciales son hinchazón leve y desplazamiento de dientes. Generalmente no está encapsulado y sus células no sufren mutaciones o cambios hacia la malignidad. Las lesiones osteofibrosas aparecen cerca de los senos maxilares. En el tejido se encuentran láminas óseas maduras con estroma celular y vascularizado, y los estudios radiológicos muestran una lesión osteolítica bien circunscrita con áreas de calcificación. Tiene una evolución progresiva y asintomática. Intraoralmente se observa una tumoración bien delimitada. Presenta una consistencia dura, con una mucosa de aspecto normal (figuras 1–10 a 1–12).



**Figura 1–10.** Tumoración localizada en el maxilar inferior que corresponde a un fibroma osificante.

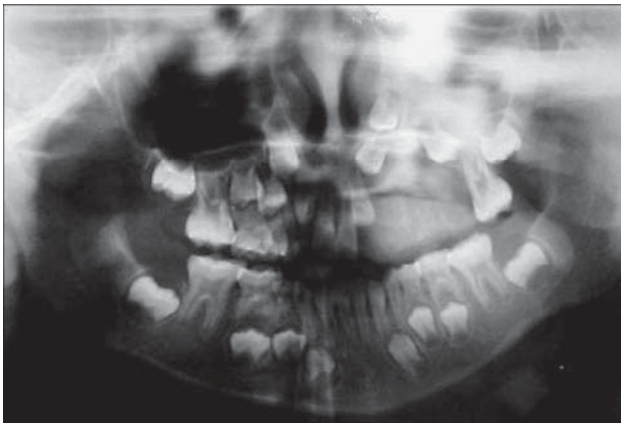


**Figura 1–11.** Radiografía panorámica que muestra la lesión del maxilar inferior izquierdo, de aspecto denso, que desplaza las piezas dentarias y deforma la región.

### Papilomavirus humano

Se ha demostrado en varias series que los pacientes con SIDA tienen un riesgo de hasta 25% más que la población general de desarrollar cáncer de la cavidad oral.

### Otros factores

El síndrome de Plummer–Vinson asocia la anemia ferropénica con la atrofia de la mucosa oral y parece estar rela-

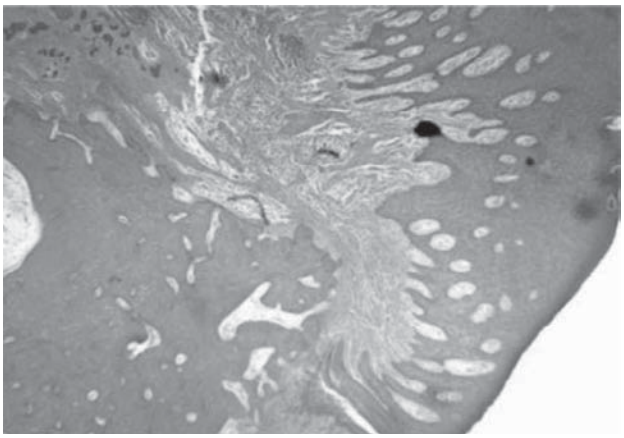


**Figura 1–12.** Corte histológico de fibroma osificante que muestra el epitelio superficial que reviste al fibroma y, hacia la base, el tejido óseo.



**Figura 1–13.** Leucoplaquia del borde de la lengua.

cionado con el cáncer oral. Se ha investigado mucho la predisposición genética a padecer un determinado tipo de cáncer, pero, si bien existen neoplasias en las que ya se ha determinado una mutación específica de algún gen, en las neoplasias intraorales no se ha podido comprobar.

## Tipos histológicos

De las neoplasias intraorales malignas 90% corresponden a carcinoma de tipo escamoso, moderadamente diferenciado, y 10% a melanomas, linfomas o sarcomas.

El médico puede diagnosticar dichas lesiones en forma incipiente, ya que basta con una revisión meticulosa de la cavidad oral para detectar su presencia. Es frecuente que el carcinoma escamoso esté precedido de una lesión denominada leucoplaquia, la cual es un engrosamiento blanquecino de la mucosa superficial. Es conveniente que a dicha lesión se le practique una biopsia para determinar la existencia de displasia. En una serie de biopsias de leucoplasias se ha reportado el hallazgo de 1.8% de carcinoma *in situ* y de 8.1% de carcinoma invasivo (figuras 1–13 y 1–14).

## Carcinoma escamoso

Lesión típicamente ulcerada de márgenes indurados, que puede ser exofítica o endofítica. El factor más importante para establecer su pronóstico y tratamiento es el tamaño y la profundidad de la lesión.

Siempre se debe explorar la región cervical y cuello para identificar la existencia de adenopatía. El área submandibular corresponde al nivel I, los ganglios superiores, medios e inferiores de la cadena yugular constituyen los niveles II, III y IV, respectivamente, y el triángulo posterior equivale al nivel V. Si existe sintomatología neurológica en el área del facial se debe sospechar que existe afectación neural por invasión y extensión de la enfermedad a lo largo de los espacios epineurales (también puede haber sintomatología por afectación del nervio glosofaríngeo o anestesia de ramas del trigémino). La invasión neurológica es un signo de mal pronóstico. Las metástasis a distancia pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad. Los órganos en los que las neoplasias malignas de la cavidad oral causan metástasis suelen ser el pulmón y los huesos.

La lengua es de los sitios más afectados, ya que las neoplasias malignas suelen aparecer en los dos tercios anteriores de la lengua, en los bordes laterales o en la superficie ventral y generalmente son de mayor tamaño a la palpación que a la inspección visual; con frecuencia son lesiones indoloras, por lo que se detectan de forma más tardía. Cuando los movimientos linguales están restringidos se debe inferir que existe una afectación de la musculatura extrínseca estriada (geniogloso, hiogloso) que convierte el tumor en un T4 y obliga a la exéresis de todo el músculo afectado (desde su origen hasta su inserción). Generalmente se diagnostican en grado T2. Las primeras estaciones ganglionares suelen ser la submandibular (nivel I), la subdigástrica (nivel II) y la yugular media (nivel III). La afectación submentoniana, yugular baja (nivel IV) y del triángulo posterior (nivel V) es rara.

Después de la lengua, el sitio más afectado es el piso de la boca. Esta localización es tres veces mayor en los hombres que en las mujeres. Suele aparecer en la parte anterior o en la línea media como una úlcera que va progresando en lo profundo y puede ocluir el conducto de Wharton, con distensión de la glándula submaxilar.

Es importante realizar una palpación bimanual para apreciar la profundidad, ya que la adherencia a la mandíbula indica un estadio avanzado y se puede determinar

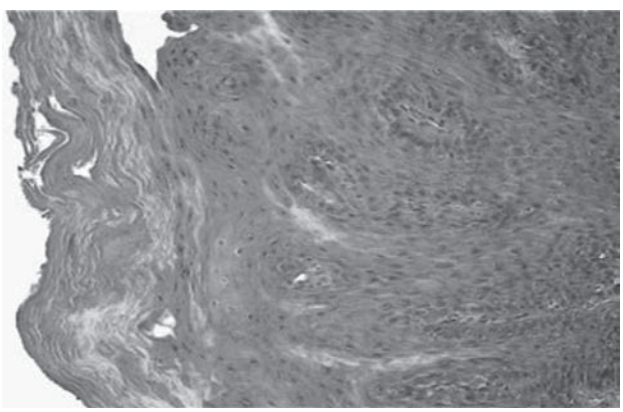


**Figura 1–14.** Corte histológico de leucoplaquia que muestra una amplia zona de hiperqueratosis con paraqueratosis.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 1–15.** Carcinoma epidermoide localizado en el maxilar inferior que abarca los órganos dentarios: incisivo lateral, canino y primer premolar inferiores izquierdos.

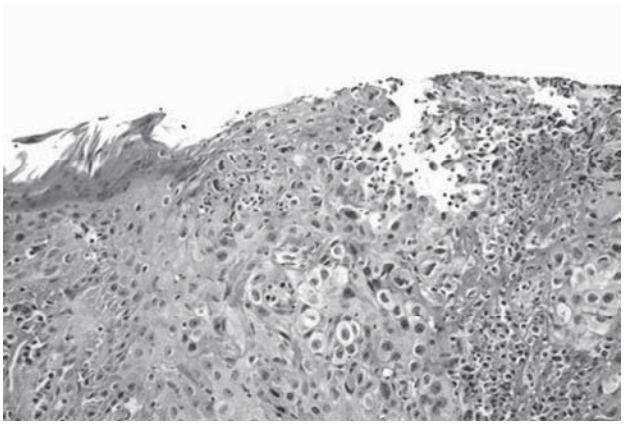


**Figura 1–16.** Imagen histológica de carcinoma epidermoide ulcerado e infiltrante, con abundantes células de origen epitelial del piso de la boca.

mediante estudios radiológicos. El primer estadio de afectación ganglionar suele ser la cadena submandibular seguida de los ganglios yugulodigástricos y yugulares medios; prácticamente nunca afecta los ganglios yugulares bajos ni el triángulo posterior. La mayoría de los pacientes se diagnostican cuando se encuentran en los estadios III y IV.

Para realizar un plan terapéutico adecuado, hay que hacer estudios de extensión tumoral, como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), que además de delimitar el tamaño y la localización del tumor determinan la invasión a estructuras vecinas y la afección de los grupos de ganglios linfáticos locales o regionales a los cuales se extendió la neoplasia.

El carcinoma epidermoide debe manejarse quirúrgicamente o mediante radioterapia externa o braquiterapia. Cuando se decide emplear la cirugía se debe abarcar toda la extensión de la lesión, dejando siempre un margen adecuado de tejido libre de tumor; si los ganglios regionales son positivos, generalmente se hace una disección de los ganglios cervicales en continuidad. Apoyándose en las técnicas modernas, el cirujano puede extirpar exitosamente tumores grandes de la cavidad oral y con métodos reconstructivos puede lograr resultados funcionales satisfactorios (figuras 1–15 a 1–17).

La radioterapia para cáncer de la cavidad oral puede hacerse con terapia con haz externo o con braquiterapia, pero en muchos sitios el uso de ambas modalidades lleva a un mejor control y a resultados funcionales.

Los cánceres pequeños superficiales pueden tratarse exitosamente mediante implantación local con el empleo de cualquiera de las diversas fuentes radiactivas, con radioterapia intraoral de cono o con electrones. Ambas modalidades tienen tasas de curación de 70 a 85% en lesiones tempranas.

Las lesiones más grandes siempre deben extirparse quirúrgicamente y después aplicar radioterapia externa, la cual debe incluir el sitio primario y los territorios ganglionares regionales, aunque no estén afectados. Las tasas de curación oscilan entre 30 y 40% de supervivencia a cinco años. La rehabilitación prostodóntica es importante, en especial en los cánceres que están en etapas iniciales, para asegurar la mejor calidad de vida.

### Melanoma

Es una lesión poco frecuente, que se manifiesta por una lesión papilar y nodular de color oscuro característico

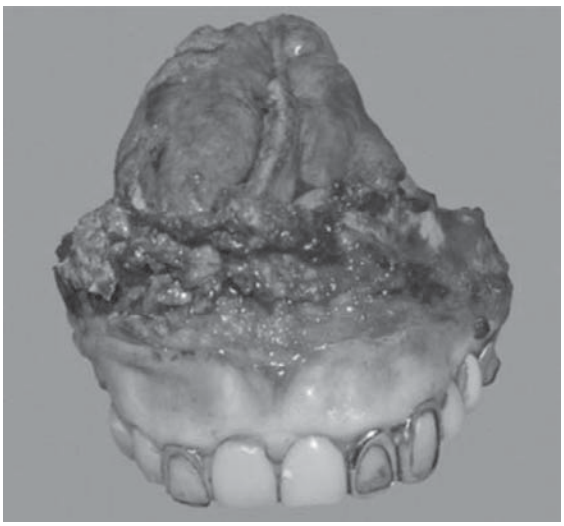


**Figura 1–17.** Pieza quirúrgica de resección de maxilar inferior por carcinoma epidermoide.

debido al depósito de melanina que crece rápidamente y se extiende hacia las estructuras vecinas, infiltrando las estructuras óseas adyacentes; en forma temprana origina metástasis en los ganglios linfáticos regionales y en las cadenas cervical y axilares. Desde el punto de vista histológico se identifican con facilidad gracias a su relación con estructuras nerviosas, donde infiltran sobre todo la capa basal, en la cual se aprecia el gran polimorfismo celular, pero sobre todo la presencia de pigmento oscuro.

Su comportamiento es extremadamente maligno y la posibilidad de curación es remota, por lo que hay que insistir en que cualquier lesión pigmentada de la mucosa sea extirpada quirúrgicamente desde sus estadios iniciales, aun cuando no haya una gran actividad celular.

### Linfoma

Tumor que tiene su origen en el tejido linfoide de la cavidad oral. En general se inicia como un tumor múltiple que crece rápidamente y se extiende infiltrando tejidos vecinos; en su forma temprana origina metástasis linfáticas en todos los territorios regionales y en estadios avanzados suele encontrarse en el bazo, el hígado, los riñones y los huesos. Es un tumor de consistencia firme, que tiende a ulcerarse en su superficie; la variedad más común es la enfermedad de Hodgkin.

Se controla a base de quimioterapia, ya que es una enfermedad sistémica, y las lesiones bucales pueden ser resecadas cuando se encuentran localizadas, aunque lo común es que reincida si no se trata con quimioterapia.

### Sarcoma

Neoplasia que se considera habitualmente secundaria a un traumatismo bucal, cuyo origen suele ser el periostio en la lámina cortical y en el hueso esponjoso. La mayoría de las veces es un tumor solitario que afecta con más frecuencia los maxilares.

Suele manifestarse por dolor debido a la compresión de estructuras nerviosas o por distensión del periostio, el cual ocasiona zonas de parestesia en la cara para después notarse su crecimiento con deformidad de la cara. Se diagnostica casi siempre en forma tardía, cuando ya existe infiltración ósea avanzada.

Los estudios radiológicos convencionales apoyan en gran medida el diagnóstico temprano; sin embargo, es conveniente realizar una biopsia para confirmar su presencia. Histológicamente, el sarcoma está compuesto por células fusiformes o poliédricas morfológicamente idénticas al hueso, con hipercromatismo y mitosis atípicas.

La única forma de tratamiento es la extirpación extensa de la lesión en forma radical, incluida parte del maxilar afectado con disección ganglionar cervical, seguido de radioterapia adyuvante.

## REFERENCIAS

### Gingivitis


1. Arweiler NB, Pergola G, Kuenz J, Hellwig E, Sculean A *et al.:* Clinical and antibacterial effect of an anti–inflammatory toothpaste formulation with Scutellaria baicalensis extract. *Clin Oral Invest* 2011;15:909–913.
2. Arduino PG, D'Aiuto F, Cavallito C, Carcieri P *et al.:* Professional oral hygiene as a therapeutic option for pediatric patients with plasma cell gingivitis: Preliminary results of a prospective case series. *J Periodontol* 2011;82: 1670–1675.
3. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S: Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc* 2006;137(Suppl):7S–13S.
4. Campus G, Cagetti MG, Cocco F *et al.:* Effect of a sugar–free chewing gum containing magnolia bark extract on different variables related to caries and gingivitis: a randomized controlled intervention trial. *Caries Res* 2011;45:393–399.
5. Eres G, Altiok E, Ozkul A, Acikel CH: Subgingival Epstein–Barr and cytomegalovirus occurrence in pregnancy gingivitis. *J Periodontol* 2011;82:1676–1684.
6. García R, Dietrich T: Introduction to periodontal epidemiology. *Periodontology* 2012;58:7–9.
7. Grande SR, Imbronito AV, Okuda OS, Pannuti CM, Nunes FD *et al.:* Relationship between herpesviruses and periodontopathogens in patients with HIV and periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:1443–1452.
8. Greenspan JS: Oral manifestation of disease. En: Fauci *et al.* (eds.): *Harrison's Principles of internal medicine.* 14ª ed. McGraw–Hill, 2004:199–200.
9. Golusinski W, Wasniewska E, Jarmolowska–Jurczyszyn D, Majewski P, Golusinski P: Histological characteristics of tongue and floor of the mouth neoplasms and their clinical prognostic value. *Otolaryngol Pol* 2006;60:823–827.
10. Grenier G, Gagnon G, Grenier D: Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiol & Immunol* 2009;24:506–509.
11. Grbic J, Wexler I, Celenti R, Altman J, Saffer A: A phase II trial of a transmucosal herbal patch for the treatment of gingivitis. *J American Dental Assoc* 2011;142:1168–1175.
12. Howell RB, Jandinski JJ, Palumbo P *et al.:* Oral soft tissue manifestations and CD4 lymphocyte counts in HIV–infected children. *Pediatr Dent* 1996;18:117–120.
13. Hugoson A, Rolandsson M: Periodontal disease in relation to smoking and the use of Swedish snus: epidemiological


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

studies covering 20 years (1983–2003). *J Clin Periodontol* 2011;38:809–816.
14. Kang SW, Park HJ, Ban JY, Chung JH, Chun GS *et al.:* Effects of nicotine on apoptosis in human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2011;56:1091–1097.
15. Kinane DF, Mark Bartold P: Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2007;43:278–293.
16. Lafaurie GI, Contreras A, Baron A, Botero J, Mayorga–Fayad I *et al.:* Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia: a multicenter study. *J Periodontol* 2007;78:345–352.
17. Lee A, Ghaname CB, Braun TM, Sugai JV, Teles TB *et al.:* Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. *J Periodontol* 2012;83:79–89.
18. Li YM, Lee S, Hujoel P, Su MF, Zhang W *et al.:* Prevalence and severity of gingivitis in American adults. *Am J Dentistry* 2010;23:9–13.
19. Lorenz K, Bruhn G, Heumann C *et al.:* Effect of two new chlorhexidine mouthrinses on the development of dental plaque, gingivitis, and discoloration. A randomized, investigator–blind, placebo–controlled, 3–week experimental gingivitis study. *J Clin Periodontol* 2006;33:561–567.
20. Mealey BL: Periodontal disease and diabetes: A two–way street. *J Am Dent Assoc* 2006;137(Suppl 2):26S–31S.
21. Pejcic A, Kojovic D, Kesic L, Obradovic R: The effects of low level laser irradiation on gingival inflammation. *Photomed & Laser Surg* 2010;28:69–74.
22. Pereira EMR, da Silva JLDC, Silva FF, De Luca MP, Ferreira EFE *et al.:* Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: A phase II study. *Evidence–based Complement & Alternative Med* 2011;1:1–7.
23. Roesch RL: *Patología de la cavidad oral en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, D. F., Alfil, 2007:13–28.
24. Roesch RL, Ruiz JI, Hernández CB, Velázquez MJ, Remes TJ *et al.:* Cavidad oral y faringe. En: *Atlas de gastroenterología.* 1ª ed. México, D. F., 2010:37–98.
25. Sciubba R: Enfermedades de las glándulas salivales. En: *Patología bucal.* 3ª ed. México, D. F., McGraw–Hill Interamericana, 2004:221.
26. Signoretto C, Bianchi F, Burlacchini G *et al.:* Drinking habits are associated with changes in the dental plaque microbial community. *J Clin Microbiol* 2010;48:347–356.
27. Szkaradkiewicz AK, Karpinski TM, Zeidler A *et al.:* Protective effect of oral lactobacilli in pathogenesis of chronic periodontitis. *J Physiol & Pharmacol* 2011;62:685–689.
28. Underner M, Maes I, Urban T, Meurice JC: Effects of smoking on periodontal disease. *Rev Malad Respirat* 2009; 26:1057–1073.
29. Woolfe SN, Kenney EB, Hume WR, Carranza FA Jr: Relationship of ascorbic acid levels of blood and gingival tissue with response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2004;31:159–165.
30. Zimmer S, Kolbe C, Kaiser G *et al.:* Clinical efficacy of flossing versus use of antimicrobial rinses. *J Periodontol* 2006;77:1380–1385.

## Estomatitis

1. Bobkowska BD, Ziolkiewicz ZD, Wysocka WB, Hedzelek W, Kakol SA *et al.: Candida*–associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res & Clin Practice* 2010;90:81–86.
2. Carlson MW, Garlick JA, Solomon LW: Chronic ulcerative stomatitis: evidence of autoimmune pathogenesis. *Oral Surg Pathol Endodontology* 2011;111:742–748.
3. Chattopadhyay A, Shetty KV: Recurrent aphthous stomatitis. *Otolaryngol C North Am* 2011;44:79.
4. DalPozzo F, Martinelle L, Gallina L, Mast J, Sarradin P *et al.:* Original findings associated with two cases of bovine papular stomatitis. *J Clinical Microbiol* 2011:49:4397–4400.
5. Emami E, Taraf H, de Grandmont P, Gauthier S, de Koninck L *et al.:* The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: A systematic review. *Int J Prosthodont* 2012;25:120–126.
6. Evren BA, Uludamar A, Iseri U, Ozkan YK: The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living different residential homes. *Arch Gerontol & Geriatrics* 2011; 53:252–257.
7. Guenova E, Hoetzenecker W: Treatment of recurrent aphthous stomatitis with fumaric acid esters. *Arch Dermatol* 2011;147:282–284.
8. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV: Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol & Med* 2012; 41:149–152.
9. Kossioni AE: The prevalence of denture stomatitis and its predisposing conditions in an older Greek population. *Gerodontology* 2011:28:85–90.
10. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC *et al.:* Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double–masked, placebo–controlled trial. *J Amer Dental Assoc* 2012;143:370–376.
11. Mima EG, Pavarina AC, Silva MM, Ribeiro DG *et al.:* Denture stomatitis treated with photodynamic therapy: five cases. *Oral Surg Pathol Endodontology* 2011;112:602–608.
12. Morin B, Rahmeh AA, Whelan SPJ: Mechanism of RNA synthesis initiation by the vesicular stomatitis virus polymerase. *EMBO J* 2012:31:1320–1329.
13. Pauszek SJ, Barrera JD, Goldberg T, Allende R, Rodríguez LL: Genetic and antigenic relationships of vesicular stomatitis viruses from South America. *Arc Virology* 2011; 156:1961–1968.
14. Rahmeh AA, Schenk AD, Danek EI *et al.:* Molecular architecture of the vesicular stomatitis virus RNA polymerase. *Proc Nat Acad Scien* 2010;107:2007–2008.
15. Roesch L: *Patología de la cavidad oral en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:13–28.
16. Roesch RL, Ruiz JI, Hernández CB, Velázquez MJ *et al.:* Cavidad oral y faringe. En: *Atlas de gastroenterología* 1ª ed. México, D. F., 2010:37–98.
17. Subramanyam RV: Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking – A possible hypothesis. *Med Hypoth* 2011;185:185–187.
18. Uludamar A, Ozyesil AG, Ozkan Y: Clinical and microbiological efficacy of three different treatment methods in the management of denture stomatitis. *Gerodontology* 2011;28: 104–110.
19. Shi ZC, Cai ZY, Sánchez A, Zhang TT, Wen S *et al.:* A novel toll–like receptor that recognizes vesicular stomatitis

virus. *J Biological Chemist* 2011;286:4517–4524.
20. Sung H, Schleiss MR: Update on the current status of cytomegalovirus vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010;9:1303–1314.
21. Tarakji B: Review of the current evidence on the diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. *Saudi Med J* 2011;32:85–87.
22. Zadik Y, Drucker S, Pallmon S: Migratory stomatitis (ectopic geographic tongue) on the floor of the mouth. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:45–46.

## Erosión dental

1. Ali DA, Brown RS, Rodríguez LO, Moody EL, Nasr MF: Dental erosion caused by silent gastroesophageal reflux disease. *J Am Dent Assoc* 2002;133:734–737.
2. Atlas of gastroenterology. 4ª ed. Oxford, Blackwell Publishing Ltd, 2009:839–845.
3. Bartlett DW, Evans DF, Anggiansah A, Smith BG: A study of the association between gastro–oesophageal reflux and palatal dental erosion. *British Dental J* 1996;181(4):125–131.
4. Beyer M, Reichert J, Bossert J, Sigusch BW, Watts DC *et al.:* Acids with an equivalent taste lead to different erosion of human dental enamel. *Dental Mat* 2011;27:1017–1023.
5. Eccles JD, Jenkins WG: Dental erosion and diet. *Journal Dentist* 1974;2:153–159.
6. Farrokhi F, Vaezi MF: Extra–esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Dis* 2007;13:349–359.
7. Fan–Hsu J: Evidence linking gastroesophageal reflux disease and dental erosion is not strong. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:1401–1402.
8. Fass R, Achem SR, Harding S, Mittal RK *et al.:* Review article: supra–oesophageal manifestations of gastro–oesophageal reflux disease and the role of night–time gastro–oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(9):26–38.
9. Fox C: Evidence summary: how can dietary advice to prevent dental erosion be effectively delivered in UK general dental practice? *Brit Dental J* 2010;217:217–218.
10. Frye JW, Vaezi MF: Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(4):845–858.
11. Holbrook WP, Furuholm J, Gudmundsson K, Theodors A, Meurman JH: Gastric reflux is a significant causative factor of tooth erosion. *J Dental Research* 2009;88:422–426.
12. Huew R, Waterhouse P, Moynihan P, Kometa S, Maguire A: Dental caries and its association with diet and dental erosion in Libyan schoolchildren. *Internat J Paediatric Dentistry* 2012;22:68–76.
13. Jaspersen D: Extra–esophageal disorders in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004;22:115–119.
14. Margaritis V, Mamai Homata E, Koletsi Kounari H, Polychronopoulou A: Evaluation of three different scoring systems for dental erosion: A comparative study in adolescents. *J Dentistry* 2011;39:88–93.
15. Meurmann J, Toskala J, Nuutinien P *et al.:* Oral and dental manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:583–589.
16. Milosevic A: The problem with an epidemiological index for dental erosion. *British Dental J* 2011;5:201–203.
17. Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A: Dental erosion, gastro–oesophageal reflux disease and saliva: how are they related? *J Dent* 2004;32:489–494.
18. Nahás PM, Nahás PS, Nahás PJ, Nahás PE, Murakami C *et al.:* Prevalence and associated factors of dental erosion in children and adolescents of a private dental practice. *Internat J Paediat Dentistry V* 2011;21:451–458.
19. Oginni AO, Agbakwuru EA, Ndububa DA: The prevalence of dental erosion in Nigerian patients with gastro–oesophageal reflux disease. *BMC Oral Health* 2005;5:1–11.
20. Pace F, Pallotta S, Tonini M, Vakil N, Bianchi Porro G: Systematic review: gastro–oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1179–1186.
21. Rabine JC, Nostrant TT: *Oral manifestations of gastrointestinal diseases.* Publicación en línea, 4 de marzo de 2009.
22. Ranjitkar S, Smales R, Kaidonis J: Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. *International Journal of Dentistry* 2012;.23:1–10.
23. Ranjitkar S, Smales R, Kaidonis J: Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterology Hepatology* 2012;27;21–27.
24. Richter JE: Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol* 2004;16:837–845.
25. Roesch RL, Roesch DF, Remes TJ, Romero SG *et al.: Erosión dental, una manifestación extraesofágica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Experiencia de un centro de fisiología digestiva en el Sureste de México.* En prensa.
26. Schlueter N, Hardt M, Klimek J, Ganss C: Influence of the digestive enzymes trypsin and pepsin in vitro on the progression of erosion in dentine. *Archiv Oral Biol* 2010;55:294–299.
27. Silva JSAE, Baratieri LN, Araujo E, Widmer N: Dental erosion: Understanding this pervasive condition. *J Esthetic & Restorative Dentistry* 2011;23:205–216.
28. Van Roekel N: Gastroesophageal reflux disease, tooth erosion, and prosthodontic rehabilitation: A clinical report. *J Prosthodont* 2003;12:255–259.
29. Wang GR, Zhang H, Wang ZG, Jiang GS, Guo CH: Relationship between dental erosion and respiratory symptoms in patients with gastro–oesophageal reflux disease. *J Dentistry* 2010;38:892–898.
30. Wild YK, Heyman MB, Vittinghoff E, Dalal DH, Wojcicki JM *et al.:* Gastroesophageal reflux is not associated with dental erosion in children. *Gastroenterol* 2011;141: 1605–1611.
31. Wilder–Smith C, Wilder–Smith P, Kawakami–Wong H, Voronets J, Osann K *et al.:* Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double–blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2788–2795.
32. Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M *et al.:* Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol* 2012;47:412–420.

## Tumores benignos y malignos

1. Adeyemi BF, Olusanya AA, Lawoyin JO: Oral squamous cell carcinoma, socioeconomic status and history of exposure to alcohol and tobacco. *J National Med Assoc* 2011;103: 498–502.
2. Anantharaman D, Samant TA, Sen S, Mahimkar MB: Polymorphisms in tobacco metabolism and DNA repair

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

genes modulate oral precancer and cancer risk. *Oral Oncol* 2011;47:866–972.
3. Bagan JV, Jiménez SY, Díaz FJM, Murillo CJ, Sanchis BJM *et al.:* Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases. *Oral Oncol* 2011;47:732–735.
4. Bonifazi M, Malvezzi M, Bertuccio P *et al.:* Age–period–cohort analysis of oral cancer mortality in Europe: The end of an epidemic? *Oral Oncol* 2011;47:400–407.
5. Bremmer JF, Brakenhoff RH, Broeckaert MAM *et al.:* Prognostic value of DNA ploidy status in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2011;47:956–960.
6. Buchner A, Marell PW, Carpenter WM: Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004;33:550–557.
7. Chen MF, Wang WH, Lin PY, Lee KD, Chen WC: Significance of the TGF–β1/IL–6 axis in oral cancer. *Clin Sci* 2012: 122:459–472.
8. Cheng YS, Rees T, Jordan L, Oxford L, O'Brien J *et al.:* Salivary endothelin–1 potential for detecting oral cancer in patients with oral lichen planus or oral cancer in remission. *Oral Oncol* 2011;47:1122–1126.
9. de Spindula JV, da Cruz AD, Oton Leite AF, Batista AC, Leles CR *et al.:* Oral squamous cell carcinoma versus oral verrucous carcinoma: an approach to cellular proliferation and negative relation to human papillomavirus (HPV). *Tumor Biology* 2011:32:409–416.
10. Dedhia RC, Smith KJ, Johnson JT, Roberts M: The cost–effectiveness of community–based screening for oral cancer in high–risk males in the United States: A Markov decision analysis approach. *Laryngoscope* 2011;1121:952–960.
11. Deng H, Sambrook PJ, Logan RM: The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Austral Dental J* 2011;56:244–252.
12. El–Naaj IA, Leiser Y, Shveis M, Sabo E, Peled M: Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1–T2N0 oral cancer patients. *J Oral & Maxillofacial Surg* 2011;69:2674–2679.
13. Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, Staibano S, Porter SR *et al.:* Macroscopic classification of superficial neoplastic lesions of the oral mucosa: A preliminary study. *Eur J Surg Oncol* 2007;65:123–134.
14. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA *et al.:* Meta–analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node–negative neck. *Oral Oncol* 2011;47:320–324.
15. Ganly I, Patel S, Shah J: Early stage squamous cell cancer of the oral tongue–clinicopathologic features affecting outcome. *Cancer* 2012;116:101–107.
16. Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M *et al.:* The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Internat J Cancer* 2010;127:160–171.
17. Handschel J, Naujoks C, Depprich RA, Kübler NR *et al.:* CT–scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients. *Oral Oncol* 2012;48:361–366.
18. Hertrampf K, Wiltfang J, Katalinic A, Timm O, Wenz HJ: Trends in incidence, tumour sites and tumour stages of oral and pharyngeal cancer in Northern Germany. *J Cancer Res & Clinical Oncol* 2012;138:431–437.
19. Köhler HF, Kowalski LP: A critical appraisal of different survival techniques in oral cancer patients. *Eur Arch Oto–Rhino–Laryngol* 2012;269:295–301.
20. Kim KY, Cha IH: A novel algorithm for lymph node status prediction of oral cancer before surgery. *Oral Oncol* 2011; 47:1069–1973.
21. López OK, Ney Soares AN: Primary malignant melanoma of the oral cavity: a case report. *Int J Dermatol* 2004;43: 750–752.
22. McGorray SP, Guo Y, Logan H: Trends in incidence of oral a*nd pharyngeal carcinoma in Florida:1981–2008. J* Public Health Dent 2012;72:68–74.
23. Meltzer C: Surgical management of oral and mucosal dysplasias: The case for laser excision. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:293–295.
24. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA: Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis* 2007;13:126–133.
25. Murugan AK, Munirajan AK, Tsuchida N: Ras oncogenes in oral cancer: The past 20 years. *Oral Oncology* 2012; 48:383–392.
26. Ong CK, Chong VF: Imaging of tongue carcinoma. *Cancer Imaging* 2006;20:186–193.
27. Pace BA, Shaw RJ, Butterworth C: Oral rehabilitation following treatment for oral cancer. *Periodontol* 2000;2011 (57):102–117.
28. Parkins GE, Armah G, Ampofo P: Tumours and tumour–like lesions of the lower face – an eight year study. *World J Surg Oncol* 2007;7(5):48.
29. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M: Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol & Med* 2010;39:513–517.
30. Preuss SF, Klussmann JP, Wittekindt C, Drebber U, Beutner D *et al.:* Submandibular gland excision:15 years of experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:953–957.
31. Reidy J, McHugh E, Stassen LFA: A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *Surg J Royal Coll Surgeon* 2011;8:278–283.
32. Sarode SC, Sarode GS, Karmarkar S: Early detection of oral cancer: Detector lies within. *Oral Oncol* 2012;48:193–194.
33. Steele TO, Meyers A: Early detection of premalignant lesions and oral cancer. *Otolaryngologic C North Am* 2011; 44:221–234.
34. Thoma KH: Tumores de los tejidos blandos de la cavidad bucal. En: *Patología bucal*. 4ª ed. México, D. F., Edit. Unión Tipográfica Hispano–Mexicana, 2003:1147.
35. Truelove EL: Detecting oral cancer. *J American Dental Assoc* 2010;141:626–628.
36. Villa A, Kreimer AR, Pasi M, Polimeni A, Cicciù D *et al.:* Oral cancer knowledge: a survey administered to patients in dental departments at large Italian hospitals. *J Cancer Educ* 2011;26:505–509.
37. Villa A, Villa C, Abati S: Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Austral Dental J* 2011;56:253–256.
38. Walters DM, Little SC, Hessler RB, Gourin CG: Small cell carcinoma of the submandibular gland. *Am J Otolaryngol* 2007;28:118–122.

Capítulo 2

# Evaluación de los síntomas esofágicos

*José María Remes Troche, Yolopsi Sánchez Maza*

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas relacionados con enfermedades esofágicas tienen una alta prevalencia y afectan de manera significativa a los pacientes.

Los síntomas se desarrollan a través de interacciones complejas entre el esófago y el sistema nervioso, y pueden ser modulados por el estado emocional y psicológico del paciente.

## DISFAGIA

### Definición

Desde el punto de vista clínico puede distinguirse la disfagia como un síntoma aislado. El término disfagia *(dys,* dificultad, y *phagia,* comer) indica una dificultad para deglutir; es un síntoma común que a menudo los pacientes refieren como una sensación de adherencia u obstrucción en el paso de los alimentos a través de la boca, la faringe o el esófago.

La dificultad exclusiva para deglutir sólidos sugiere un trastorno mecánico, mientras que la aflicción para deglutir tanto líquidos como sólidos insinúa un trastorno neuromuscular. Dependiendo de la localización del origen de la disfagia, ésta se clasifica en disfagia orofaríngea y disfagia esofágica.

La disfagia orofaríngea engloba las alteraciones de la deglución de origen oral, faríngeo, laríngeo y del esfínter esofágico superior, y supone casi 80% de las disfagias diagnosticadas.

La disfagia esofágica se refiere a las alteraciones en el esófago superior, el cuerpo esofágico, el esfínter inferior y el cardias; por lo general es producida por causas mecánicas y supone 20% de las disfagias que se diagnostican.

Cada una de estas disfagias tiene signos y síntomas característicos, desde los sutiles hasta los que afectan la calidad de vida del paciente (cuadro 2–1).

### Clasificación

Desde el punto de vista clínico se acepta dividir la disfagia en dos categorías:

**Cuadro 2–1. Signos y síntomas característicos de la disfagia**

| Disfagia orofaríngea | Disfagia esofágica |
|---|---|
| Toser o ahogarse al tragar | Sensación de comida atorada en el pecho |
| Dificultad para iniciar la deglución | Regurgitación oral o faríngea |
| Sialorrea | Sialorrea |
| Pérdida de peso inexplicable | Pérdida de peso inexplicable |
| Cambio en los hábitos dietéticos | Cambio en los hábitos dietéticos |
| Neumonías recurrentes | Dificultad para localizar el sitio de la disfagia |
| Cambio de la voz o del habla | Otros síntomas asociados (pirosis, regurgitación) |
| Regurgitación nasal | |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 2–2. Etiología de disfagia orofaríngea**

**Enfermedades neurológicas**
- Evento cerebrovascular
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis múltiple
- Tumor cerebral
- Poliomielitis y síndrome pospolio
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Huntington

**Miopatías**
- Miositis
- Dermatomiositis
- Miastenia *gravis*
- Distrofias musculares

**Enfermedades metabólicas**
- Hipertiroidismo, inflamatorias/enfermedades autoinmunitarias
- Amiloidosis
- Sarcoidosis
- Lupus eritematoso sistémico

**Enfermedades infecciosas**
- Meningitis
- Difteria
- Botulismo
- Enfermedad de Lyme
- Sífilis
- Víricas (Coxsackie, herpes, citomegalovirus)

**Enfermedades estructurales**
- Inflamatoria (faringitis, abscesos, tuberculosis)
- Síndrome de Plummer–Vinson
- Neoplasias
- Barra cricofaríngea
- Divertículo de Zenker
- Compresión extrínseca (osteofitos, bocio, linfadenopatía)
- Enfermedades de la piel

**Enfermedades iatrogénicas**
- Efectos secundarios de los medicamentos (neurolépticos)
- Resección quirúrgica
- Inducida por radiación
- Corrosivo (pastilla para eliminar la lesión, intencional)

## Disfagia orofaríngea

Los pacientes con disfagia orofaríngea refieren dificultad en el inicio de la deglución y hacen intentos repetidos para ello. Se describe como la incapacidad para iniciar la deglución, lo que resulta en un fracaso de la transferencia del bolo desde la boca hasta el esófago. Esta condición puede ser resultado de una variedad de alteraciones neurológicas y musculares. Un gran número de enfermedades que afectan la región hipofaringe, el esfínter esofágico superior y el esófago cervical pueden ocasionar disfagia (cuadro 2–2). La disfagia orofaríngea es más común en pacientes de edad avanzada y con frecuencia se presenta como parte de un complejo más amplio de signos y síntomas.

Es un síntoma que engloba dos conceptos importantes:

1. La penetración laríngea, que supone la entrada del alimento hasta el vestíbulo laríngeo, por encima del nivel de las cuerdas vocales.
2. La aspiración, que se define como la entrada del alimento en la laringe, por debajo del nivel de las cuerdas vocales. La aspiración puede ser clínica o silente, es decir, asintomática, en función de la indemnidad o no de la sensibilidad laríngea, del reflejo tusígeno y de los mecanismos de limpieza traqueal. Si se considera que un individuo produce 1.5 L de saliva al día tanto despierto como dormido, realizando una media de 600 degluciones voluntarias y unas 1 000 involuntarias que movilizan de 2 a 3 L de líquido diarios, se tendrá una idea del riesgo que supone una disfagia orofaríngea a líquidos con aspiraciones silentes, inadvertidas, para el árbol bronquial de ese individuo.

## Disfagia esofágica

Se caracteriza por la dificultad en el transporte de material ingerido por el esófago por causas intrínsecas que obstaculizan el flujo luminal (anillos o bandas, estenosis péptica, carcinoma de esófago, etc.) o por causas extrínsecas (cuadro 2–3). Los pacientes con disfagia esofágica tienen la sensación de que la comida ya deglutida se les adhiere en la garganta o en el pecho. La descripción que el paciente hace de la localización percibida de la obstrucción a menudo no se correlaciona bien con la patología real, sobre todo si la ubicación se percibe en la zona cervical.

**Cuadro 2–3. Etiología de la disfagia esofágica**

**Trastornos neuromusculares**
- Acalasia
- Espasmo esofágico difuso
- Esclerodermia
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico

**Lesiones estructurales (intrínsecas)**
- Estenosis péptica benigna
- Anillos de esófago congénitos
- Divertículos
- Cuerpos extraños
- Carcinoma de esófago
- Por medicamentos
- Esofagitis eosinofílica

**Lesiones estructurales (extrínsecas)**
- Compresión vascular
- Lesiones mediastínicas
- Artrosis cervical

**Cuadro 2–4. Medicamentos asociados a disfagia**

| | | |
|---|---|---|
| Antibióticos | **Medicamentos, hormonas y alimentos** | Anticolinérgicos: atropina, escopolamina |
| Doxiciclina | **asociados con la reducción del tono del** | Bloqueadores alfa adrenérgicos |
| Tetraciclina | **esfínter esofágico inferior y reflujo** | Inhibidores de la enzima convertidora |
| Clindamicina | Butilhioscina | de la angiotensina |
| Trimetoprim–sulfametoxazol | Teofilina | Antagonistas de los receptores angio- |
| **Medicamentos antiinflamato-** | Nitratos | tensina II |
| **rios no esteroideos** | Antagonistas del calcio | Antiarrítmicos |
| Alendronato | Alcohol, grasa, chocolate | Disopiramida |
| Zidovudina | **Medicamentos asociados con xerostomía** | Mexiletina |
| Ácido ascórbico | Anticolinérgicos: atropina, escopolamina | Bromuro de ipratropio |
| Cloruro de potasio | Bloqueadores alfa adrenérgicos | Antihistamínicos |
| Teofilina | Inhibidores de la enzima convertidora | Diuréticos |
| Quinidina | de angiotensina | Opiáceos |
| Sulfato ferroso | | Antipsicóticos |

Varios medicamentos se han asociado con una lesión directa a la mucosa esofágica, mientras que otros pueden disminuir la presión de esfínter esofágico inferior y causar reflujo (cuadro 2–4). Se debe realizar un minucioso interrogatorio respecto a:

a. Tipo de alimentos que producen los síntomas.
b. Síntomas acompañantes.
c. Si es intermitente o progresiva.
d. Si existen síntomas de reflujo.

Basándose en estas respuestas con frecuencia se puede distinguir si la causa de la disfagia es una obstrucción mecánica o un trastorno motor. La dificultad para deglutir líquidos y sólidos se relaciona con trastornos motores esofágicos, en tanto que la dificultad para deglutir alimentos sólidos se relaciona con obstrucciones mecánicas.

## Evaluación clínica y abordaje

La causa de la disfagia se puede determinar con gran exactitud basándose tan sólo en la historia clínica. Desde el punto de vista clínico puede distinguirse la disfagia como síntoma aislado y, por otra parte, la presencia de síntomas acompañantes alertará sobre la existencia de posibles etiologías o complicaciones. Un buen interrogatorio guiará a los estudios diagnósticos que permitan confirmar el diagnóstico inicial (figura 2–1). La odinofagia o deglución dolorosa es característica de la esofagitis no asociada a reflujo, se debe especialmente a candidiasis o herpes y no debe confundirse con la disfagia.

El examen físico en pacientes con disfagia es crucial, puede revelar pistas para el diagnóstico y el estado nutricional del paciente. Se realiza examen cuidadoso de la cabeza y el cuello para detectar masas, ganglios linfáticos o agrandamiento de la tiroides. La cavidad oral, incluyendo la dentadura, o dentadura, lengua y orofaringe, debe ser inspeccionada. El examen del tórax puede revelar signos de neumonía por aspiración, sobre todo en pacientes con disfagia orofaríngea; en estos pacientes es obligatorio realizar un examen neurológico durante su evaluación.

Se ha demostrado que con un examen físico cuidadoso y detallado con una buena historia del problema médico se obtiene un diagnóstico correcto en 80 a 85% de la disfagia. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar síntomas y signos atípicos. En estos casos deben realizarse otros estudios de diagnóstico, para establecer el diagnóstico correcto (cuadro 2–5).

# DOLOR TORÁCICO

## Definición

El dolor torácico no cardiaco (DTNC) o de origen esofágico es muy común en la población general; sin embargo, la historia del paciente y las características no distinguen entre las causas cardiacas y las de origen esofágico. Se define como dolor en el pecho recurrente que es indistinguible del dolor isquémico del corazón. Los pacientes con DTNC refieren opresión o dolor quemante en el pecho subesternal, que puede irradiarse a espalda, cuello, brazos y mandíbulas. Esto se ve agravado por el hecho de que los pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria (EAC) también pueden experimentar dolor torácico de origen esofágico. En consecuencia, todos los pacientes deben someterse primero a una evaluación por cardiología, para excluir angina cardiaca.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

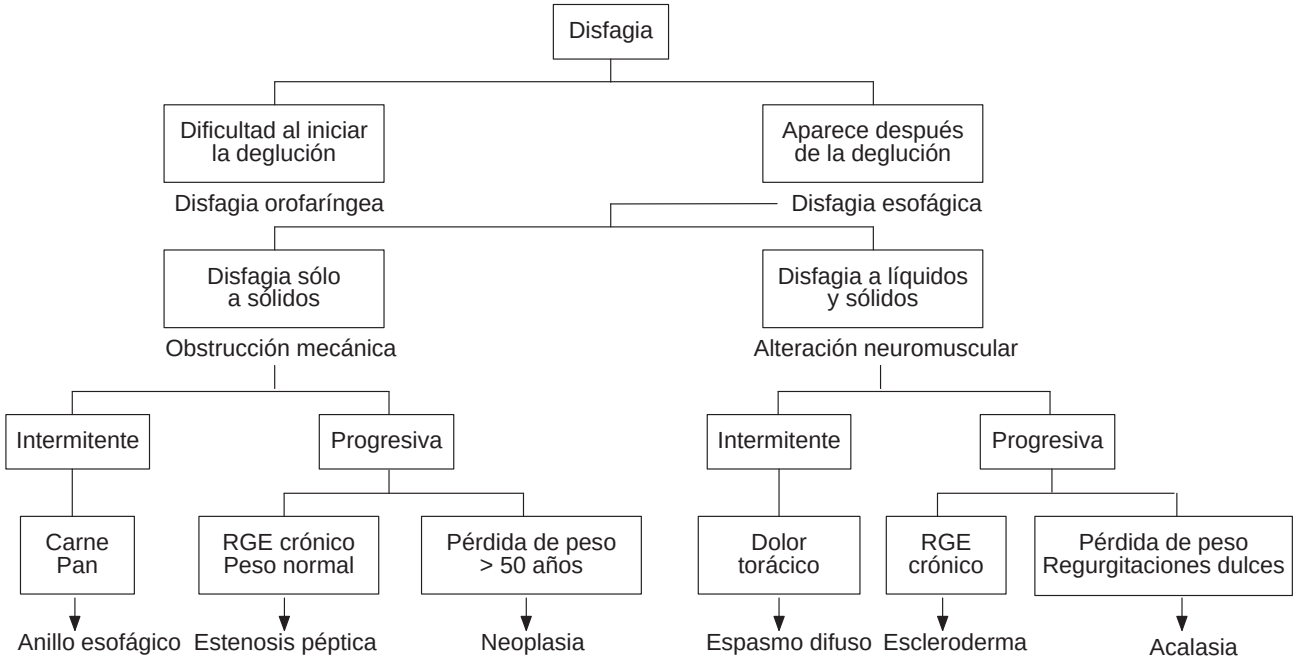



**Figura 2–1.** Diagnóstico diferencial entre disfagia orofaríngea y disfagia esofágica.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la causa con mayor prevalencia de la presentación de casos de dolor torácico no cardiogénico; la mayoría de los pacientes son tratados en forma similar a la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Puede producirse de forma espontánea durante una comida y no debe confundirse con odinofagia o pirosis.

El Comité de Roma III utiliza el término "dolor en el pecho funcional de presunto origen esofágico" para describir los episodios recurrentes de dolor de pecho subesternal de la calidad visceral, sin explicación aparente.

## Evaluación clínica y abordaje

El principal diagnóstico diferencial del dolor torácico de origen esofágico es, como ya se mencionó, el dolor torácico de origen cardiaco. La historia clínica no es confiable para la diferenciación por la gran similitud, pero es importante destacar el tiempo de evolución. Estos pacientes a menudo tienen una larga historia (figura 2–2).

Uno de los principales mecanismos subyacentes propuestos del dolor torácico funcional de origen esofágico es, en primer lugar, ERGE; la mayoría de los autores concuerdan en que sus síntomas típicos están significativa e independientemente asociados con la presencia de dolor torácico (cuadro 2–6). Cuando no está relacionado con reflujo gastroesofágico puede sospecharse de alteración de la motilidad esofágica. El trastorno esofágico motor más común que presenta dolor torácico es el esófago en cascanueces. Mecanismos periféricos y centrales se han propuesto como responsables de la hiper-

**Cuadro 2–5. Procedimientos diagnósticos**

**Estudios baritados**
- Sospecha de lesión obstructiva
- Sospecha de trastorno de la motilidad esofágica

**Evaluación gastrointestinal superior de doble contraste**
- Sospecha de lesión de la mucosa esofágica
- Evaluación de la anatomía de la función de la orofaringe (fluoroscopia)
- Sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico

**Endoscopia**
- Sospecha de lesión obstructiva aguda (impacto del bolo alimenticio)
- Evaluación de la mucosa esofágica
- Confirmación de un estudio de bario, positiva con biopsia o citología

**Manometría**
- Anormalidad no identificada en el estudio de bario o endoscopia

**pHmetría**
- Sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico

**Radiología**
- Sospecha de riesgo de aspiración

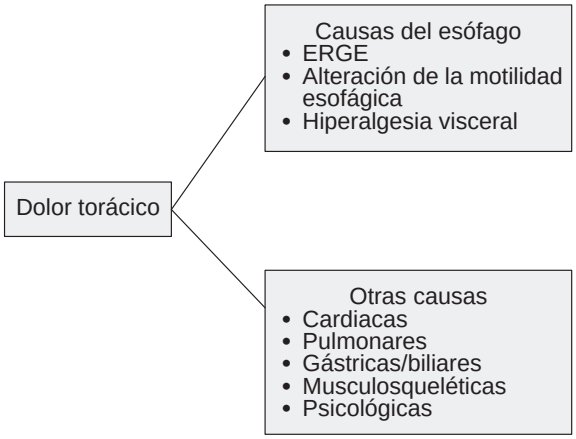



**Figura 2–2.** Diferencial de causas de dolor torácico.

**Cuadro 2–6. Mecanismos subyacentes del dolor torácico**

| |
|---|
| **Mecanismos establecidos** |
| • Reflujo gastroesofágico |
| **Hipersensibilidad visceral** |
| • Sensibilización periférica y central |
| • Alteración del procesamiento central de los estímulos viscerales (alteración de la actividad autonómica) |
| **Alteraciones psicológicas** |
| • Ataque de pánico |
| • Ansiedad |
| • Depresión |

sensibilidad visceral en pacientes con dolor torácico; se ha planteado la hipótesis de que la sensibilización periférica del esófago conduce a respuestas fisiológicas o patológicas de la mucosa esofágica.

Aún falta por determinar qué causa la sensibilización periférica o central. Se ha demostrado que la comorbilidad psicológica es común en pacientes con dolor torácico de origen esofágico.

El abordaje del dolor torácico relacionado con reflujo se inicia con una prueba terapéutica con inhibidor de la bomba de protones (IBP) dos veces al día durante cuatro semanas. Si se asocia con una mejoría significativa o resolución del dolor torácico, esto daría fin a la evaluación para dolor torácico funcional de presumible origen esofágico.

Otras pruebas de diagnóstico incluyen endoscopia, manometría esofágica convencional, pHmetría ambulatoria de 24 h y combinaciones de las anteriores. Recientemente se han introducido el advenimiento de la combinación de impedancia esofágica, la medición de pH y la manometría de alta resolución (HRM).

## Pirosis y regurgitaciones

Estos dos síntomas se consideran los síntomas típicos de la ERGE y se verán en detalle en el capítulo respectivo. La pirosis se define como la sensación de "ardor" retroesternal y la regurgitación se define como la percepción sin esfuerzo de contenido esofagogastroduodenal (sólido o líquido) hacia la boca o hipofaringe. La causa más común de pirosis es la ERGE; sin embargo, existen otras situaciones que se pueden asociar a este síntoma, como la hipersensibilidad visceral, el reflujo de gas y la comorbilidad psiquiátrica (véase el capítulo 6, *Enfermedad por reflujo gastroesofágico en el adulto).*

Aunque la pirosis y la regurgitación son los síntomas más frecuentes, existen síntomas y manifestaciones extraesofágicas o atípicas que se han asociado a la ERGE, como DTNC, síntomas laríngeos (odinofagia, disfonía, globus, ronquera, sensación de cuerpo extraño, entre otros), síntomas pulmonares (tos crónica y bronquitis asmatiforme) y erosiones dentales.

Existen otros síntomas que pudieran asociarse con ERGE; sin embargo, su asociación se considera sólo como "probable" en casos de otitis media recurrente, halitosis, bronquiolitis y fibrosis pulmonar.

## REFERENCIAS

1. Duval M, Black M, Gesser R, Krug M, Ayotte D: Multidisciplinary evaluation and management of dysphagia: the role for otolaryngologists. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 38:227–223.
2. Eslick G, Talley N: Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life–a population–based study. *Aliment Pharmacol* 2008;27:971–979.
3. Fass R, Achem S: Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:110–123.
4. Fass R, Navarro T: Noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:636–646.
5. Fass R, Dickman R: Non–cardiac chest pain: an update. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:408–417.
6. Gasiorowska A, Fass R: Current approach to dysphagia. *Gastroenterol Hepatol* 2009;5:269–279.
7. González M: Metodología en el diagnóstico de la disfagia. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:33–37.
8. Jeong K, Poong Lyul R: Recent advances in noncardiac chest pain in Korea. *Gut Liver* 2012;6:1–9.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

9. Kachintorn U: How do we define non–cardiac chest pain? *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:2–5.
10. Kahrilas P, Smout A: Trastornos esofágicos. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:453–462.
11. Lazarescu A, Karamanolis G *et al.:* Perception of dysphagia: lack of correlation with objective measurements of esophageal function. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:1292–1337.
12. Madanick RD, Shaheen NJ: Symptom overview and quality of life. En: Castell DO, Richter JE (eds.): *The esophagus.* 5ª ed. Oxford, Wiley–Blackwell, 2012:3–13.
13. Palmer J, Drennan J, Bada M: Evaluation and treatment of swallowing impairments. *Am Fam Phys* 2000;61:2453–2462.
14. Rivera Ramos JF: Dolor torácico no cardiogénico. *Rev Mex Algología* 2008;5:11–15.
15. Sáenz FV, Galindo VG: Disfagia: opciones quirúrgicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:45–48.
16. Spieker M: Evaluating dysphagia. *Am Fam Phys* 2000;61: 3639–3648.
17. Huerta Iga F: Diagnóstico diferencial en la disfagia alta y baja. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:28–32.
18. Suárez Morán E, Figueroa Barojas P: Disfagia: ¿quiénes son candidatos a tratamiento no quirúrgico y cómo tratarlos? *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:38–44.
19. Shekhar C, Whorwell J: Evaluation and management of patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterol Res Pract* 2008:37:1–4.
20. Tae S, Kim J, Lee J, Ko S, Hong S *et al.:* Clinical distinct features of noncardiac chest pain in young patients. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:166–171.
21. Velasco M, Arreola V, Clave P, Puiggros C: Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. *Nutr Clin Med* 2007;1:174–202.
22. Williams J, Sontag S, Schnell T, Leya J: Non–cardiac chest pain: the long–term natural history and comparison with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2145–2152.

Capítulo 3

# Trastornos motores del esófago

*Miguel Ángel Valdovinos Díaz*

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos motores del esófago (TME) son un grupo heterogéneo de alteraciones de la función contráctil de la musculatura esofágica. Pueden tener un origen primario o idiopático, o ser secundarios a la afección del músculo esofágico por enfermedades sistémicas. Sus principales manifestaciones clínicas son la disfagia y el dolor torácico El diagnóstico se establece con manometría y las modalidades terapéuticas utilizadas en estos trastornos incluyen agentes farmacológicos, dilataciones pasivas o neumáticas y cirugía.

## MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MOTORA DEL ESÓFAGO

### Manometría esofágica de alta resolución (MAR)

Es una nueva técnica en la cual se utilizan catéteres con 36 sensores de presión que permiten el registro de la actividad motora de la hipofaringe al estómago. Con un programa de cómputo se obtiene una imagen topográfica que muestra la amplitud, la duración y la relación espaciotemporal de las contracciones esofágicas (figura 3–1). En la actualidad se considera el estándar de oro para diagnosticar los trastornos motores del esófago. También se utiliza para evaluar la terapia médica o quirúrgica y es un estudio obligado antes de realizar cirugía antirreflujo.

Existen parámetros básicos para el análisis de la MAR:

- Presión de la relajación integrada. IRP, por sus siglas en inglés, es el promedio del nadir de presión durante la relajación del EEI en 4 seg no consecutivos. Se mide en mmHg. Valor normal: < 15 mmHg.
- Integral de la contracción distal. DCI, por sus siglas en inglés, mide la fuerza de contracción del cuerpo esofágico, que integra medición de amplitud, duración y longitud de dicha contracción. Se mide de la zona de transición al borde proximal del EEI. Se mide en mmHg/cm/seg. Valor normal: < 5 000 mmHg/cm/seg.
- Velocidad del frente de contracción. CFV, por sus siglas en inglés, es la velocidad a la cual se propaga la onda de contracción. Se mide en cm/seg. Valor normal: < 8 cm/seg.
- Presión intrabolo. IBP, por sus siglas en inglés, es la presión compartimentalizada entre la onda peristáltica y la unión esofagogástrica (UEG). Se mide 1 a 2 cm del borde superior del EEI durante la deglución. Se mide en mmHg. Valor normal: < 15 mmHg.
- Punto de desaceleración contráctil. CDP por sus siglas en inglés, es el punto de inflexión donde disminuye la velocidad de propagación de la onda de contracción.
- Latencia distal. DL, por sus siglas en inglés, es el intervalo entre la relajación del EES y el CDP.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

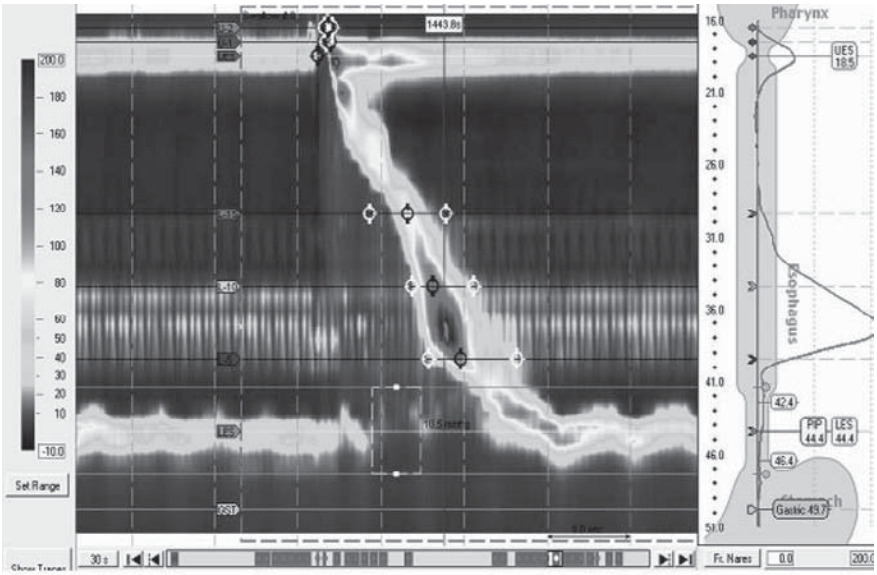



**Figura 3–1.** Topografía de la presión esofágica obtenida con manometría de alta resolución.

## Impedancia intraluminal y manometría de alta resolución

La combinación de MAR con impedancia intraluminal multicanal (IIM) permite evaluar simultáneamente la actividad contráctil y el tránsito esofágico. Se utiliza un catéter con 36 sensores de presión y 16 anillos de impedancia. Con este estudio se define si el tránsito del bolo es completo o incompleto. Con esta técnica se han definido los TME con o sin alteraciones en el tránsito esofágico. Aún está investigándose la utilidad de la MAR–IIM para predecir la disfagia después de cirugía antirreflujo.

### Radiología

El trago de bario es útil para evaluar la disfagia de origen mecánico y, en algunos casos, la producida por trastornos neuromusculares (acalasia, espasmo difuso). Es un estudio complementario a la manometría, ya que brinda información sobre la anatomía y el tránsito esofágico. Es una prueba de elección en los casos de disfagia orofaríngea. También es útil en la evaluación de las estenosis benignas y malignas y en la identificación de la hernia hiatal.

### Trastornos motores primarios del esófago

Aunque la exacta incidencia y prevalencia de estos desórdenes se desconoce, se estima que de 11.4 a 33% de los pacientes referidos para un estudio de manometría esofágica tienen alguno de estos trastornos. La clasificación convencional de los TME primarios se muestra en la figura 3–2. Con el advenimiento de la manometría de alta resolución, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación, conocida como Clasificación de Chicago (figura 3–2). Esta nueva clasificación ha permitido definir tres tipos de acalasia, un nuevo trastorno denominado obstrucción al flujo distal en la unión esofagogástrica (UEG), así como caracterizar los trastornos espásticos y de hipomotilidad esofágica.

### Acalasia

Es el trastorno motor mejor definido. Se caracteriza por aperistalsis y relajación anormal del esfínter esofágico inferior. Es un trastorno raro que ocurre por igual en hombres y mujeres, con una incidencia anual de 1 caso por cada 100 000 habitantes. Su etiología es desconocida o idiopática, pero se han propuesto diversas teorías:

a. Un origen genético por la mayor prevalencia del antígeno DQW 1 en estos pacientes, mientras que a la menor frecuencia del DRW 53 se le atribuye un papel protector.
b. Una etiología viral o isquémica del esófago *in utero*.
c. Un origen inmunitario con la formación de anticuerpos contra los plexos nerviosos del esófago.

La disminución del número de células ganglionares del plexo de Auerbach, principalmente en los segmentos más distales del esófago, es el hallazgo histológico más

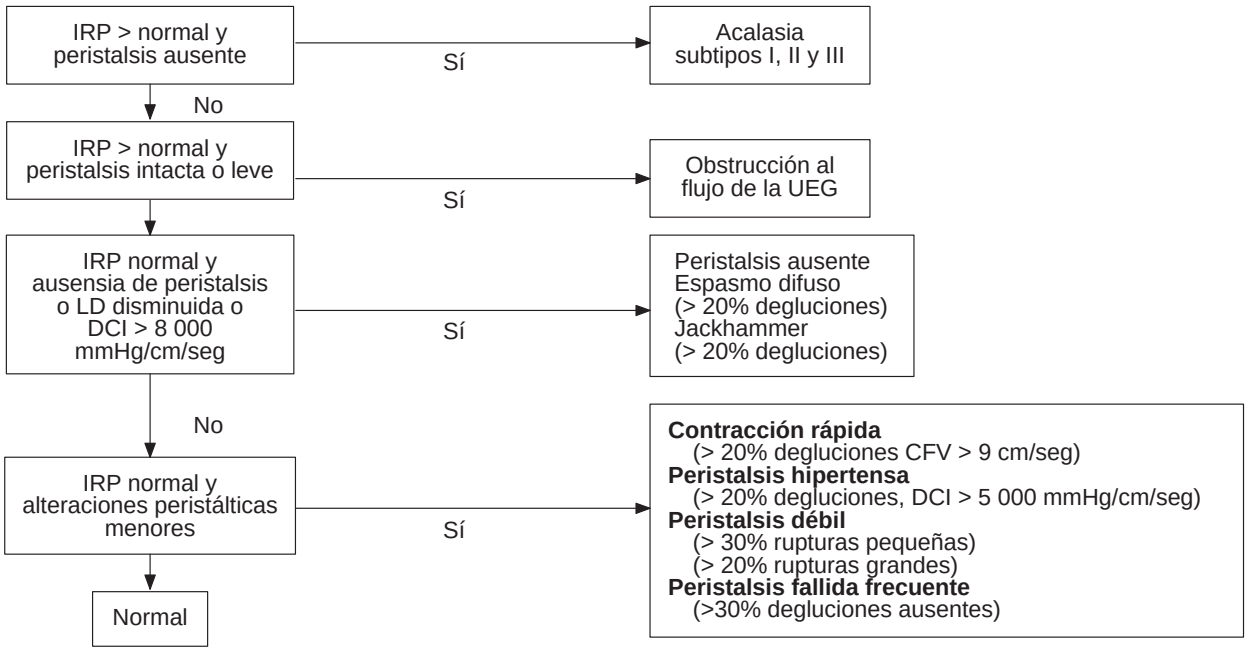



**Figura 3–2.** Clasificación de Chicago de los trastornos motores del esófago modificada.

frecuente. Estudios con microscopia electrónica han evidenciado degeneración walleriana de las fibras vagales, así como disminución de los cuerpos neuronales en los núcleos motores dorsales de la médula y el núcleo del vago. Como resultado de la denervación, el cuerpo esofágico y el EEI son hipersensibles a la estimulación colinérgica.

El péptido intestinal vasoactivo (PIV) y el óxido nítrico se han encontrado disminuidos en el esófago distal de pacientes con acalasia, lo que contribuye a la falta de relajación del EEI. La pérdida de la influencia inhibitoria sobre el EEI puede explicar el aumento de presión del mismo luego de la administración de colecistocinina (CCK).

La manifestación principal es la disfagia tanto a sólidos como a líquidos. El paciente también puede referir pérdida de peso, regurgitación, dolor torácico y pirosis.

En el momento del diagnóstico los síntomas por lo general tienen más de dos años de evolución, y más de la mitad de los pacientes no son diagnosticados al inicio por una mala interpretación de la disfagia. El dolor torácico se presenta en la mitad de los sujetos, pero con la progresión de la enfermedad el esófago se dilata y el dolor cede, haciéndose más importante la regurgitación de alimentos retenidos en la luz esofágica.

Los pacientes con acalasia tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer esofágico de tipo escamoso, y se ha descrito una asociación entre ésta y el síndrome de Allgrove (insuficiencia adrenal y alácrima).

El diagnóstico se puede sospechar con la radiografía de tórax por la presencia de un nivel hidroaéreo, indicativo de la retención de secreciones y restos en el esófago, desplazamiento de la tráquea por un esófago dilatado o ausencia de burbuja gástrica. El esofagograma con bario y la videofluoroscopia mostrarán la peristalsis distal con indentaciones en la columna de bario y la presencia de contracciones terciarias. Con la progresión de la enfermedad el esófago se encuentra dilatado y la porción distal termina en una estrecha luz con apariencia de "pico de pájaro" o "punta de lápiz".

Es importante la evaluación endoscópica donde se encontrará el esófago dilatado y la presencia de restos de alimentos con un EEI muy estrecho. Luego de vencer el EEI se debe realizar retroflexión, para descartar tumores que pudieran producir acalasia secundaria.

Con la MAR se han definido tres tipos de acalasia:

a. Tipo I o acalasia clásica, cuya característica es la aperistalsis.
b. Tipo II con panpresurización esofágica.
c. Tipo III o acalasia espástica (figuras 3–3 a 3–5). Dicha clasificación tiene importancia clínica, ya que predice la respuesta al tratamiento, siendo éste más efectivo en el tipo II.

## Espasmo difuso del esófago

Se desconoce su etiopatogenia. En la histopatología se ha encontrado hipertrofia muscular del esófago distal,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

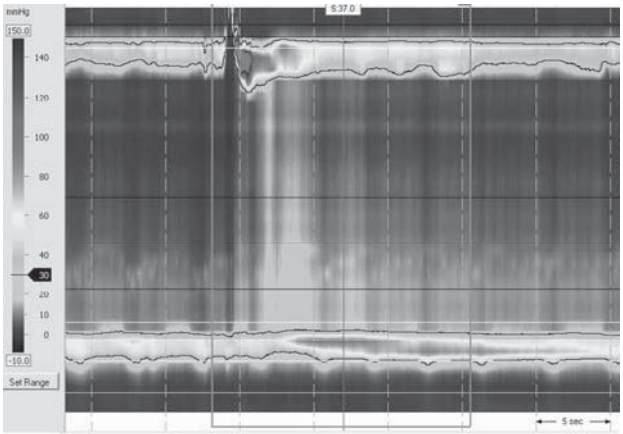


**Figura 3–3.** Acalasia tipo I o clásica.

así como anormalidades del nervio vago con aumento del colágeno neural y fragmentación mitocondrial en un subgrupo de pacientes. Se desconoce el significado de estos hallazgos. Se ha sugerido que la principal anormalidad fisiopatológica se encuentra en la inervación inhibitoria intrínseca que regula las latencias de contracción y la peristalsis ordenada, además de una síntesis y degradación de óxido nítrico endógeno alterada. Con el uso de ultrasonido intraluminal también se han encontrado contracciones esofágicas sostenidas de la capa muscular longitudinal que se asocian con dolor.

El EDE también ha sido diagnosticado en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y dolor torácico (prevalencia de 3%). Los pacientes con este trastorno pueden tener comorbilidad psicológica, como ansiedad o depresión.

Las manifestaciones clínicas incluyen dolor torácico opresivo, que se irradia al cuello y a la espalda, con

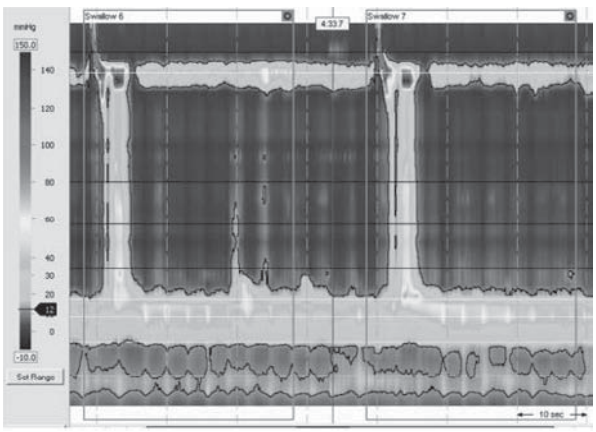


**Figura 3–4.** Acalasia tipo II con compresión o panpresurización esofágica.

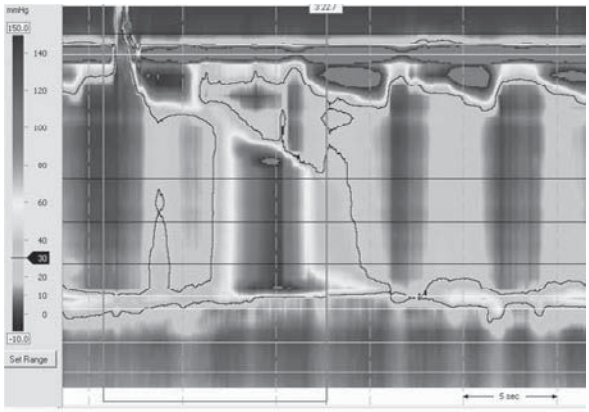


**Figura 3–5.** Acalasia tipo III o espástica.

duración de minutos a horas, y disfagia intermitente a sólidos y líquidos que no es progresiva; la pérdida de peso es rara.

Radiológicamente en el EDE se presentan contracciones frecuentes no peristálticas o terciarias que indentan la columna de bario. A esta morfología se le ha denominado "esófago en sacacorchos". El diagnóstico de EDE se establece con manometría. Los criterios para EDE utilizando la manometría convencional incluyen contracciones simultáneas en > 20% de las degluciones con amplitud > 30 mmHg que alterna con peristalsis normal. Recientemente se ha modificado el diagnóstico de EDE con manometría de alta resolución y se ha propuesto que la latencia distal < 4.5 seg es el parámetro más útil para detectar espasmos. Estudios recientes en los que se combina la impedancia y la manometría reportaron que sólo la mitad de los pacientes con EDE tienen un tránsito anormal para bolos líquidos.

## Esófago en cascanueces

Es la anormalidad manométrica más frecuente en pacientes con dolor torácico no cardiaco, con una prevalencia de 48%. Sin embargo, muchos pacientes con esófago en cascanueces son asintomáticos y en otros es frecuente la asociación con reflujo gastroesofágico.

Se desconoce su fisiopatología. Al igual que los demás trastornos motores, el diagnóstico se establece por manometría, la cual se caracteriza por la presencia de peristalsis normal con contracciones cuya amplitud promedio es > 180 mmHg. Con MAR los criterios para este trastorno son:

a. Con DCI mayor de 5 000 mmHg y CFV normal.
b. Con la variante de cascanueces espástico.
c. Con CFV normal y DCI mayor de 8 000 mmHg/cm/seg, ya que este criterio identifica mejor a

aquellos pacientes en quienes este hallazgo manométrico es clínicamente relevante (es decir, puede estar asociado con dolor torácico).

### Peristalsis hipotensa (PH)

Este término designa un patrón manométrico de falla peristáltica caracterizada por la presencia de contracciones del esófago distal de baja amplitud (DCI < 500 mmHg/cm/seg), contracciones proximales no transmitidas o ambas. La clasificación actual de Chicago la divide en la de segmentos pequeños o de segmentos largos, de acuerdo con el tamaño de las rupturas del contorno isobárico a 20 mmHg. Corresponde a la motilidad esofágica inefectiva de la clasificación tradicional de los TME.

Varios estudios han mostrado que la PH es común en la enfermedad por reflujo (20 a 50% de pacientes) y la mayoría han propuesto un importante papel de la PH para el retraso del aclaramiento esofágico después del reflujo. Se considera que la causa puede ser por exposición prolongada al ácido, síntomas extraesofágicos y disfagia antes y después de la cirugía antirreflujo. La PH puede observarse también en pacientes con disfagia sin evidencia de reflujo.

La patogénesis de este trastorno no se ha comprendido por completo, pero se cree que el principal defecto es la estimulación colinérgica deteriorada. Aún no se esclarece si la PH es un trastorno motor primario o si es el resultado de la inflamación crónica; se cree que mediadores inflamatorios tales como IL–6 y el factor activador de plaquetas producidas durante la esofagitis pueden difundir a través de la pared esofágica y reducir la liberación de acetilcolina de las neuronas mientéricas excitatorias al músculo liso circular. La peristalsis anormal en pacientes con ERGE también puede ser el resultado de una respuesta defectuosa a la distensión esofágica, involucrando a los mecanorreceptores periféricos en la parte aferente del reflujo.

### Obstrucción al flujo en la unión esofagogástrica (UEG)

Se define como la combinación de relajación UEG disminuida o IBP incrementado en el contexto de una peristalsis preservada. Tiene diferentes etiologías, incluyendo causas mecánicas de obstrucción (funduplicatura, hernia paraesofágica, tumor), variantes de acalasia y esofagitis eosinofílica. Puede encontrarse asociada a hernia hiatal y subdividirse de acuerdo con la localización de la obstrucción (EEI o crura diafragmática). El diagnóstico de esta patología es por MAR; por lo tanto, no presenta alteraciones endoscópicas ni radiográficas.

Los pacientes con disfagia posfunduplicatura son modelos iatrogénicos de la obstrucción al flujo de la UEG. En esta condición la relajación de la UEG se encuentra disminuida, el flujo a través de la unión está reducido y el IBP incrementado.

Algunos pacientes con obstrucción funcional idiopática con peristalsis preservada responden a tratamiento para acalasia, lo que sugiere que en algunos casos esta condición representa la expresión incompleta de acalasia. Se requieren mayores estudios para conocer el porcentaje de pacientes que progresan a acalasia.

## Enfermedades que afectan secundariamente la motilidad esofágica

### Seudoacalasia

Fue descrita en 1947 por Ogilvie. Resulta de la infiltración tumoral del esófago distal o del cardias que produce un cuadro clínico que imita la acalasia. El adenocarcinoma de estómago es el tumor que con mayor frecuencia produce esta alteración, aunque también se han descrito el carcinoma escamocelular metastásico, el carcinoma de células avenulares, el linfoma, el carcinoma pancreático y el mesotelioma pleural.

La explicación fisiopatológica se basa en la obstrucción directa del esófago, la interrupción o disfunción neural por la infiltración tumoral de los plexos mientéricos, o a través de la liberación de factores humorales no identificados que alteran la función esofágica como parte de un síndrome paraneoplásico. Puede tener los mismos hallazgos manométricos de la acalasia y la diferenciación depende de la clínica, la radiología y la endoscopia. Los pacientes tienden a ser mayores de 50 años de edad con una duración de la sintomatología menor a 12 meses, y presentan mayor pérdida de peso.

Otras enfermedades que pueden producir cuadros similares a la acalasia son *Trypanosoma cruzi*, la amiloidosis, la sarcoidosis, la neurofibromatosis, la gastroenteritis eosinofílica, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, el síndrome de Sjögren juvenil, la seudoobstrucción intestinal crónica y la enfermedad de Fabry.

### Esclerosis sistémica progresiva

Es la enfermedad sistémica que con más frecuencia produce dismotilidad esofágica. Involucra una disfunción neuropática y posteriormente miopática del músculo liso gastrointestinal. Compromete los dos tercios dista-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

les del esófago, reduciendo la amplitud de las contracciones peristálticas. Esto resulta en una peristalsis esofágica proximal preservada y en una peristalsis distal ausente o hipotensa. El EEI está infiltrado por tejido fibroso, lo cual produce disminución de la presión basal. Estas alteraciones promueven un incremento del reflujo gastroesofágico y un aclaramiento esofágico deteriorado, sobre todo en posición supina. Con frecuencia se observa en el escleroderma la esofagitis con o sin complicaciones. El estándar de oro para el diagnóstico de la afección esofágica por la escleroderma es la manometría. Los hallazgos manométricos de esta enfermedad son distintivos e incluyen baja presión del EEI y contracciones esofágicas débiles o ausentes en respuesta a los tragos húmedos, con contracciones normales en el esófago proximal (músculo estriado).

### Diabetes mellitus

Los trastornos motores del esófago han sido bien caracterizados en los pacientes con DM; sin embargo, los pacientes a menudo presentan alteraciones manométricas en ausencia de síntomas. Las anormalidades manométricas se encuentran hasta en 50% de los diabéticos e incluyen aumento de las contracciones espontáneas repetitivas, disminución de la presión del EEI, reducción en la amplitud y aumento de la duración de las contracciones. El tránsito esofágico por radionúcleos también se encuentra retrasado. La lesión neural del vago parece tener un papel importante en la patogenia y se correlaciona con la presencia y severidad de la neuropatía autonómica.

### Otras enfermedades

Se ha encontrado dismotilidad esofágica en enfermedades raras como la distrofia muscular y la seudoobstrucción intestinal crónica (POIC). En la distrofia miotónica no sólo se compromete el músculo estriado, sino también el liso. 80% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales como disfagia y dispepsia. El aclaramiento esofágico está deteriorado. La distrofia muscular de Duchene también compromete el músculo liso causando POIC y retraso en el vaciamiento gástrico. En la POIC la peristalsis esofágica es débil o poco frecuente. La amiloidosis, el alcoholismo, la esclerosis múltiple y el mixedema se asocian a contracciones de baja amplitud en el esófago distal. En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico también se han reportado anormalidades motoras del EEI y de la peristalsis esofágica, ya que éste es un estímulo gatillo de dolor torácico no cardiaco y trastornos esofágicos espásticos (EDE y EC), como ya se mencionó. La esofagitis eosinofílica también se ha asociado con anormalidades manométricas como EDE, EC y acalasia.

## TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS MOTORES

### Tratamiento médico

El tratamiento farmacológico se utiliza en pacientes de alto riesgo para procedimientos invasivos, en candidatos a dilatación mientras se puede realizar el procedimiento, así como en aquellos con dolor torácico no cardiaco y enfermedad por reflujo. Existe una variedad de fármacos que reducen la contractilidad relajando la musculatura lisa. Éstos son los anticolinérgicos, nitratos, calcioantagonistas e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, aunque ninguno ha mostrado ser totalmente efectivo.

Los calcioantagonistas disminuyen el tono del EEI en la acalasia y reducen las contracciones esofágicas y la amplitud de las mismas en el EDE. En el EC con dolor torácico el diltiazem en dosis de 60 a 90 mg disminuye la presión de las contracciones distales y alivia el dolor significativamente. También se ha informado disminución de la amplitud y duración de las contracciones, así como de la presión del EEI, con nifedipino en dosis de 10 a 30 mg tres veces al día.

Los anticolinérgicos han sido efectivos en algunos pacientes con trastornos espásticos; sin embargo, no hay estudios controlados que justifiquen su uso actualmente.

Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptura de serotonina en dosis bajas y la trazodona en dosis de 100 a 150 mg/día han mostrado utilidad en tratar el dolor torácico asociado con EDE, al mejorar la percepción del dolor visceral más que al tratar específicamente la dismotilidad. Estos agentes pueden ayudar a tratar el dolor torácico no cardiaco sin importar la causa.

El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (enzima responsable de la degradación del óxido nítrico) es un potente relajante del músculo liso. Se sabe que relaja el EEI y reduce la amplitud de las contracciones esofágicas en sujetos normales y en pacientes con acalasia esofágica. En pacientes con trastornos motores espásticos (EDE o EC) disminuye la amplitud de las contracciones en más de 70% y su efecto dura más de 8 h; sin embargo, no produce mejoría sintomática significativa y tiene efectos adversos importantes.

Los trastornos de motilidad esofágica que se han asociado a ERGE y a dolor torácico no cardiaco son EDE

(3% de los casos) y EC (48%). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido útiles en el tratamiento de pacientes con dolor torácico no cardiaco, ya que la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede ser la causa de éste. Por lo tanto, se recomienda en la práctica clínica un curso de IBP a doble dosis por dos semanas como prueba terapéutica.

La inyección de toxina botulínica (un potente bloqueador neuromuscular) en el EEI por vía endoscópica es útil en el tratamiento de la acalasia. Disminuye el tono colinérgico excitatorio en el EEI disminuyendo su presión basal. La respuesta inicial es de 70%; sin embargo, las recidivas de la sintomatología son frecuentes, haciendo necesaria la inyección repetida de este agente. Actualmente se reserva para pacientes con elevado riesgo quirúrgico.

La toxina botulínica también se ha probado en pacientes con trastornos motores espásticos (EDE, EC y esfínter esofágico inferior hipertenso), donde mejora el dolor torácico; en el caso del EDE normaliza los hallazgos manométricos. Su desventaja es que también se requiere aplicación repetida.

La dilatación neumática es una de las modalidades terapéuticas más seguras y efectivas en la acalasia. Consiste en la colocación de un balón neumático (rigiflex de 3 a 4 cm de diámetro) en la unión esofagogástrica que se insufla hasta alcanzar una presión de 300 mmHg durante 1 min. Su efectividad depende de la adecuada disrupción de las fibras musculares del EEI. Debe realizarse bajo visión fluoroscópica y obtenerse un esofagograma con medio de contraste hidrosoluble al término del procedimiento, para asegurar la ausencia de perforación. Produce una mejoría en 60 a 90% de los pacientes, principalmente en aquellos mayores de 45 años de edad con una evolución clínica mayor de cinco años y que presenten un esófago dilatado menor de 8 cm. La complicación más frecuente es la perforación esofágica, la cual ocurre en 2 a 6% de los casos. 2% de los pacientes tratados con dilatación neumática desarrollan esofagitis por reflujo debido a la hipotensión resultante en el EEI. En el EDE la dilatación neumática ha sido moderadamente efectiva en un pequeño número de pacientes; también se ha realizado en pacientes con alteraciones del EEI, como en el EEI hipertenso.

### Tratamiento quirúrgico

La cardiomiotomía de Heller es el tratamiento actual de elección para la acalasia. Para ser efectiva deben seccionarse por lo menos 5 cm de longitud de la capa muscular del esófago distal y extenderse 1 cm en la porción intragástrica. Su complicación es el RGE; éste se presenta en 10% de los casos y se previene realizando algún procedimiento antirreflujo, como la funduplicatura tipo Dor. Su resultado es excelente en 70 a 95% de los casos. Actualmente se prefiere el abordaje abdominal por vía laparoscópica.

La selección de pacientes para dilatación neumática o cirugía por tratamiento primario aún está en debate. A pesar de que la cirugía es más efectiva para una respuesta perdurable, la disfagia recurrente es un síntoma con proporción significativa entre los pacientes. Por otro lado, la dilatación neumática comúnmente requiere dilataciones para una remisión sostenida. Las tasas de respuesta en pacientes jóvenes son menores y es preferible en pacientes ancianos y con comorbilidades para someterse a cirugía. Hoy en día la elección del tratamiento se basa en una decisión individualizada que valore la experiencia del sitio de tratamiento, la aceptación del paciente de los posibles riesgos y otros factores, como edad y comorbilidades.

En casos de EDE que no hayan respondido al tratamiento conservador se ha realizado miotomía a todo lo largo del esófago comprometido evaluado por manometría o extendida hasta la altura del arco aórtico, con buenos resultados. Este tratamiento invasivo se reserva únicamente para pacientes sin respuesta al tratamiento médico convencional.

## REFERENCIAS


1. Aguilar Paiz L, Valdovinos MA *et al.*:Evaluación prospectiva del reflujo gastroesofágico en pacientes con acalasia tratados con dilatación neumática, miotomía torácica o abdominal. *Rev Invest Clin* 1999;51:345–350.
2. Carmona Sánchez R, Valdovinos MA: Nuevos conceptos en fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la acalasia. *Rev Invest Clin* 1998;50:263–276.
3. Conklin J, Pimentel M, Soffer E (eds.): *Color atlas of high resolution manometry.* Springer Science, 2009.
4. Henríquez A: Prevalencia de los diferentes trastornos motores primarios del esófago. Estudio prospectivo de 5 440 casos. *Rev Méd Chile* 2007;135:1270–1275.
5. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE: Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:627–635.
6. Kahrilas PJ, Sifrim D: High–resolution manometry and impedance–pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008;135: 756–769.
7. Savarino E, Tutuian R: Combined multichannel intralumi-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nal impedance and manometry testing. *Dig Liver Dis* 2008; 40:167–173.
8. Pandolfino JE, Kahrilas PJ: AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128:209–224.
9. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ: High–resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:796–806.
10. Pandolfino J, Fox M: Ascona 2011: Proceedings of the HRM Working Group Conference–Introduction for the Proceedings of the Ascona Conference on Advances in Clinical Investigation of Esophageal Dysmotility and Reflux Disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(Suppl 1).
11. Scherer J, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE: Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2219–2225.
12. Walzer N, Hirano I: Achalasia. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37:807–825.
13. Williams V *et al.:* Achalasia of the esophagus: a surgical disease. *J Am Coll Surg* 2009;208:417–423.

Capítulo 4

# Ingestión de cáusticos

*Angélica Hernández Guerrero, Mauro Eduardo Ramírez Solís*

## INTRODUCCIÓN

La ingestión de sustancias cáusticas es una alteración que se reconoce desde hace más de 200 años y constituye una variedad especial de trastornos que afectan principalmente al esófago, aunque también se pueden afectar la laringe y el estómago. En los niños suele deberse a ingesta accidental y en los adultos es un método utilizado como acto intencional. Las consecuencias del daño no son sólo anatómicas (en el tracto digestivo o respiratorio), pues también suelen afectar el ámbito psicológico y el social.

### Definición

Este padecimiento se define como la agresión producida por la ingestión accidental o intencionada de agentes corrosivos sobre las diferentes capas de la laringe, el esófago o el estómago en grado y extensión variables.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es una entidad poco frecuente, pero tan sólo en EUA ocurren de 5 000 a 15 000 accidentes por año y en México se estima que son atendidos 5 000 niños diariamente en los servicios de urgencia de las instituciones del Sector Salud. La edad de predominio de esta entidad en los niños es entre 1 y 6 años, y en el adulto se presentan entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. En éstos la frecuencia es mayor en los hombres que en las mujeres en una proporción de 2–3:1.

Los sitios principalmente afectados por la quemadura son el tercio superior del esófago, sobre todo donde existe una disminución del calibre del órgano, como el anillo esofágico superior, el cruzamiento del bronquio izquierdo y la impresión del cayado de la aorta; le siguen en frecuencia el anillo esofágico inferior a nivel del cardias y el estómago en su porción media.

Por suerte, la mayoría de los casos son leves y sólo entre 15 y 20% se consideran de gravedad.

## ETIOLOGÍA

Existen numerosas sustancias que pueden causar lesión de la laringe, el esófago y el estómago; entre ellas las más frecuentes son los oxidantes (ácido clorhídrico y ácido nítrico), los corrosivos (fósforo y lejía) y los desecantes (ácido sulfúrico). La mayoría de dichas sustancias se emplean en el hogar y en su composición hay alcalinos o ácidos fuertes. La ingestión por cáusticos se presenta en 30 a 40% de los casos, la de jabones detergentes en 20% y la de ácidos y álcalis (productos de limpieza de estufa, cocina y drenaje) en 50%.

El sitio y la extensión del daño en el tejido afectado por agentes corrosivos varía de acuerdo con el tipo de producto (líquido, sólido, pasta o espuma), la cantidad ingerida y el tiempo de exposición del tejido a dicho agente causal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los álcalis fuertes se encuentran como agentes para la limpieza de tuberías, retretes, hornos, etc., bajo la forma de pastas o gránulos. Estas sustancias están implicadas con más frecuencia en la etiología y se accede a ellas mediante los productos de limpieza utilizados en el hogar, donde su concentración suele ser mayor de 30%.

Los álcalis suelen ser inodoros e insípidos, lo que puede ocasionar grandes volúmenes de ingesta accidental. Los álcalis con un pH de 9 a 11 (detergentes comunes) no suelen causar lesiones graves; los álcalis con un pH mayor de 11 producen quemadura química severa, y la ingesta de álcalis con pH mayor de 12.5 ocasiona lesiones graves sin importar su concentración. El carbonato de sodio, de reciente introducción, es igual de corrosivo.

La ingesta de ácidos por parte de los niños representa cerca de 15% de los casos. Al tratarse de un ácido fuerte se presenta necrosis coagulativa y aumenta el riesgo de perforación. La baja viscosidad y la gravedad específica resultan en un tránsito rápido al estómago; la lesión gástrica suele ser más común que la esofágica, en especial en el área prepilórica. Su sabor amargo suele evitar la ingesta de grandes volúmenes de ácido por accidente.

## PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La extensión y profundidad del daño en el tracto digestivo superior depende del agente causal y de su concentración, de la cantidad, del estado físico y del tiempo de exposición de la mucosa al cáustico. En algunos experimentos se ha estudiado el daño producido por estos agentes corrosivos mediante el empleo de lejía, que es el agente reportado en la mayoría de los accidentes. La lesión comprende tres fases:

1. Primera fase. Se aprecia necrosis de los tejidos por licuefacción; la sustancia actúa como solvente sobre el recubrimiento de lipoproteínas y penetra profunda y extensamente en los tejidos; el epitelio superficial es destruido y la necrosis puede abarcar todas las capas del órgano. La pared dañada es invadida por bacterias y leucocitos polimorfonucleares, y aparece trombosis vascular. Entre el segundo y el quinto días la trombosis y la respuesta inflamatoria son más intensas y la capa necrótica superficial forma una escara que se desprende.
2. Segunda fase o fase de reparación. Se inicia cerca del quinto día con el desarrollo de tejido de granulación en la periferia de la zona dañada. El depósito de colágena aparece durante la segunda semana y puede persistir durante meses; la reepitelización de la mucosa se inicia en esta fase, pero puede no ser completada.
3. Tercera fase o fase de retracción cicatricial. Comienza al fin de la segunda semana; la colágena recién formada contrae circunferencial y longitudinalmente el órgano, lo cual resulta en acortamiento y formación de estenosis.

Además de la lesión por contacto, los agentes cáusticos producen espasmo muscular. En el esfínter esofágico inferior ocasionan relajación y, en consecuencia, reflujo del material ingerido.

Los ácidos producen necrosis por coagulación y ocasionan una escara firme y protectora que impide la penetración del agente corrosivo y limita la profundidad de la lesión; asimismo, tienden a dañar más el esófago que el estómago. Se dice que los ácidos causan lesiones más graves en el estómago; sin embargo, los estudios recientes señalan que los ácidos fuertes pueden ocasionar daños graves en la laringe y el esófago, y sobre todo en el estómago vacío, donde originan úlceras, estenosis y perforación.

La diferencia principal entre la lesión por álcali y ácido es la rápida penetración del álcali en los tejidos, mientras que el ácido depende de las características físicas y del tipo de necrosis que produce.

Las lesiones cáusticas del esófago se clasifican macroscópicamente de forma similar a las quemaduras de la piel. Desde el punto de vista endoscópico se clasifican en tres grados (cuadro 4–1). En los casos de grado II se subclasifican en superficiales y profundas; esta división tiene implicaciones en el manejo médico y el pronóstico

**Cuadro 4–1. Clasificación endoscópica del daño por cáusticos**

| |
|---|
| **Grado I.** Hiperemia de la mucosa y edema sin exudado ni ulceraciones. La mucosa no presenta erosiones profundas ni necrosis y el eritema es mínimo al roce del endoscopio. El daño está confinado a la mucosa y no se relaciona con perforación secundaria o formación de estenosis |
| **Grado II.** El daño de la mucosa está presente en forma difusa o en erosiones profundas, e incluye úlceras con la presencia de exudado blanquecino, friabilidad de la mucosa y eritema grave |
| **Grado III.** Existe daño transmural de la mucosa caracterizado por ulceraciones profundas, tejido necrótico oscuro o manchas oscuras, y tejido friable. Hay sangrado cuando se roza con el endoscopio |

de la lesión. Las quemaduras en el estómago suelen afectar su cuerpo y tienen las mismas características que en el esófago.

## CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica varía desde molestias locales, como afectación de la cavidad bucal, los labios, el paladar, la úvula, la hipofaringe y sus estructuras, y en ocasiones afección del tracto respiratorio, hasta el estado de choque. De acuerdo con la evolución de la enfermedad, las manifestaciones clínicas se dividen en tres etapas.

### Etapa I

Se inicia desde el momento de la ingesta del agente corrosivo y se prolonga durante un periodo de 7 a 10 días.

El cuadro clínico depende principalmente del grado de lesión producida. Los síntomas más comunes son dolor en la cavidad bucal y la orofaringe; disfagia, odinofagia y en casos graves afagia en poco tiempo; dolor torácico y abdominal; y náuseas, vómitos, hematemesis y manifestaciones de choque. Cuando existe disfonía, estridor, disnea y enfisema subcutáneo el cuadro es sugestivo de perforación alta del órgano o compromiso de las vías respiratorias superiores. Si llega a perforarse el estómago, puede haber también manifestaciones de irritación peritoneal o neumoperitoneo.

El examen de labios, boca y orofaringe puede revelar signos de lesiones tisulares bajo la forma de membranas blanquecinas o grisáceas en la superficie mucosa. La presencia o ausencia de lesiones orofaríngeas nos ayudan a identificar a los pacientes con daño esofagogástrico.

La sintomatología del periodo agudo persiste por espacio de 7 a 10 días y después, en forma paulatina, reaparece la deglución normal.

### Etapa II

Es la etapa latente o posinflamatoria. En esta fase se presenta la proliferación de fibrosis y colágena en los sitios con quemaduras más profundas, pero el paciente no refiere sintomatología alguna.

### Etapa III

Se presenta de la cuarta a la sexta semana después del cuadro agudo y corresponde a la fase cicatricial o de estenosis, que ocasiona la disminución del calibre del órgano. En ella reaparece la disfagia, la cual es progresiva, y una vez que se establece la estenosis el paciente estará en la fase crónica e irreversible de esta enfermedad.

En esta etapa acompañan al cuadro clínico síntomas y signos de desnutrición, ya que está impedida la alimentación adecuada de los pacientes.

## DIAGNÓSTICO

La historia clínica completa es importante pero no garantiza la localización, la extensión y la gravedad del daño ocasionado por el agente agresor.

En la actualidad, el estudio ideal para evaluar la magnitud de la lesión es la endoscopia, utilizando endoscopios de pequeño calibre y en manos experimentadas.

Se recomienda efectuar este estudio dentro de las primeras 24 h después de la ingestión, siempre y cuando las condiciones clínicas lo permitan, con dos propósitos principales: primero, evaluar el daño en toda su magnitud (localización, extensión y profundidad); segundo, contar con datos para emitir el pronóstico y las pautas para el manejo. El endoscopio debe avanzar bajo visión directa y examinar en forma cuidadosa toda la mucosa; el estudio debe interrumpirse si el grado de lesión es de tipo III. Si las condiciones lo permiten, es conveniente revisar hasta el duodeno bajo anestesia endovenosa o sedación en niños pequeños. Este procedimiento no incrementa la morbimortalidad, pero deben realizarlo endoscopistas experimentados dentro del periodo establecido (figuras 4–1 a 4–4).

La radiología simple de tórax y abdomen es de gran utilidad en la etapa inicial del padecimiento, ya que tiene el fin de descartar complicaciones, como la perforación. La radiología con medio de contraste (empleando sustancias baritadas) ha dejado de realizarse de rutina en fase aguda a menos que se sospeche la existencia de perforación y deberá utilizarse medio de contraste hidrosoluble. Siempre se les debe dar prioridad a los estudios endoscópicos, los cuales son de gran utilidad cuando el paciente se ha estabilizado y se encuentra en una fase intermedia entre la segunda o tercera semana; el objetivo de estos estudios es el de definir el calibre del órgano y detectar en forma oportuna las zonas de estenosis (figura 4–5). Los exámenes de laboratorio son útiles para valorar en forma integral las repercusiones sistémicas de las quemaduras y detectar complicaciones, como insuficiencia renal, sepsis y desequilibrio hidroelectrolítico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

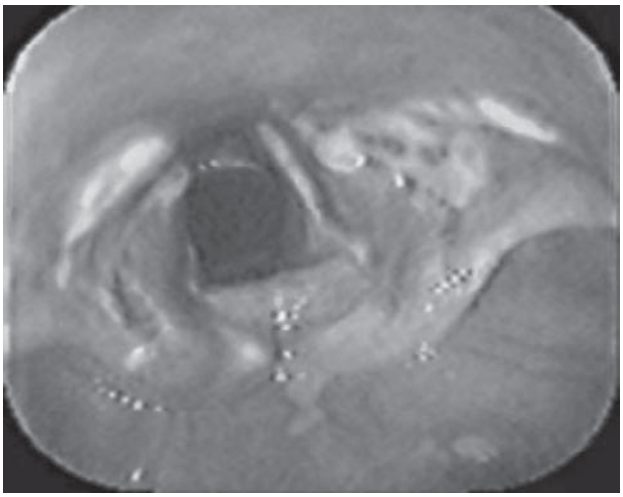


**Figura 4–1.** Apariencia endoscópica de una quemadura en la laringe, con presencia de fibrina e hiperemia de la mucosa. (Cortesía del Dr. Fernando Bernal Sahagún; Hospital General de México.)

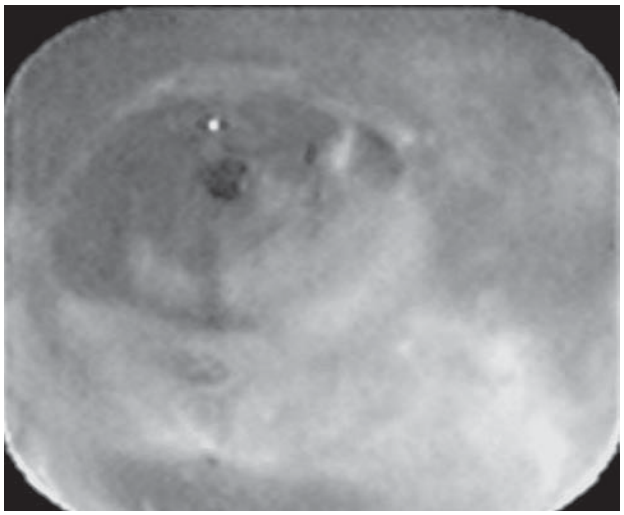


**Figura 4–3.** Lesión esofágica grado II con edema y estenosis distal secundaria profunda. (Cortesía del Dr. Fernando Bernal Sahagún; Hospital General de México.)

## TRATAMIENTO

### Medidas generales

El objetivo primordial está encaminado a la estabilización hemodinámica y la prevención de la formación de estenosis. Se recomienda hospitalizar al paciente para realizar una adecuada evaluación del daño ocasionado por el agente agresor. Es primordial la suspensión de la vía oral y proceder a la reposición de líquidos, electrólitos o sangre de acuerdo con las demandas del paciente. Los analgésicos se administran sólo cuando el médico lo considere estrictamente indispensable.

Debe asegurarse la permeabilidad de las vías aéreas superiores y, en caso de que el cuadro clínico lo amerite, hay que recurrir a la intubación y la traqueostomía lo

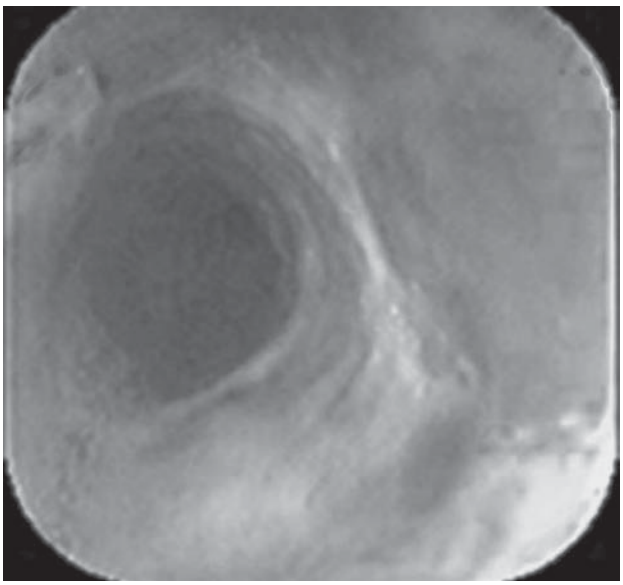


**Figura 4–2.** Quemadura por cáusticos grado II a nivel del tercio medio del esófago. (Cortesía del Dr. Fernando Bernal Sahagún; Hospital General de México.)

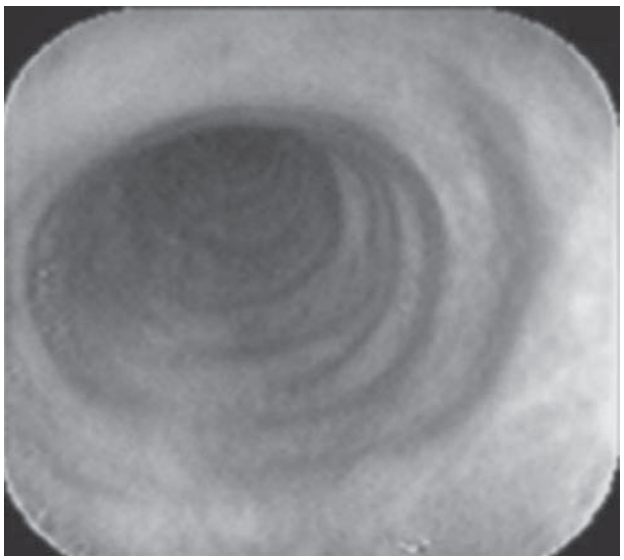


**Figura 4–4.** Aspecto tardío de una quemadura por cáusticos. (Cortesía del Dr. Fernando Bernal Sahagún; Hospital General de México.)

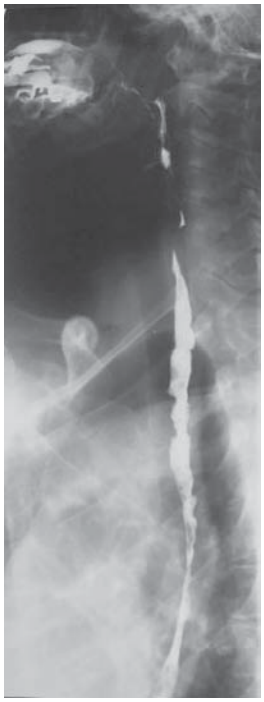


**Figura 4–5.** Imagen radiológica con bario en la cual puede observarse una estenosis importante del tercio medio y el tercio distal del esófago.

más pronto posible. Siempre debe evitarse el vómito o el paso de sondas a ciegas para no provocar mayor daño o incluso una perforación en el esófago.

En la actualidad el empleo de antídotos se considera controversial y puede decirse que es más peligroso que benéfico. Hay que recordar que el daño ocasionado por el cáustico ingerido es por contacto y que en ocasiones las sustancias administradas como antídoto pueden producir reacciones químicas que aumenten la temperatura y, en consecuencia, causen un mayor daño tisular.

Existe debate acerca de la utilidad de hacer que el paciente degluta un hilo, pero se considera que es una maniobra que puede asegurar una guía para poder realizar con posterioridad las maniobras de dilatación cuando sean requeridas. Además, es conveniente inhibir la producción de ácido clorhídrico, por lo cual se recomienda administrar desde el inicio fármacos que inhiban su secreción, como los inhibidores de la bomba de protones. Algunos autores recomiendan administrar antiácidos por vía oral en cuanto el paciente recupere la deglución.

## Corticosteroides

En la década de 1950 aparecieron diversas publicaciones que enfatizaban que estos fármacos, administrados en etapas tempranas de quemaduras por lejía en animales de laboratorio y en algunos humanos, inhibían la reacción del tejido de granulación y del tejido fibroblástico, por lo que durante muchos años constituyeron la piedra angular en el manejo de estos pacientes.

A fines del decenio de 1970 e inicios de la década de 1980 los reportes de mayor número de casos con seguimiento más prolongado y con estudios controlados pusieron en duda su efectividad, y en la actualidad no se ha logrado demostrar que realmente eviten la formación de estenosis; por otro lado, pueden enmascarar complicaciones tan graves como la mediastinitis y la peritonitis. Por ello, no se recomienda su empleo en forma sistemática, aunque algunos casos deberán ser individualizados o se considerará su uso en pacientes con quemaduras grado II profunda y grado III, así como cuando el agente etiológico sea un álcali.

## Antibióticos

Los estudios en animales revelan que, si se emplean esteroides después de la ingestión de álcalis, habrá un aumento considerable de la incidencia de infecciones locales, las cuales pueden prevenirse con la administración simultánea de antibióticos de amplio espectro. Hay pocas pruebas de que los antibióticos sólo atenúen la formación de escaras y, por lo tanto, inhiban la formación de estenosis en humanos. Debido a esto, no hay indicación para el empleo de antibióticos en ausencia de infección evidente.

## Inhibidores de la síntesis de colágena

El baminopropionitrilo, la penicilamina, la acetilcisteína y la colchicina, entre otros, no han demostrado utilidad en los seres humanos, y en la actualidad no se recomienda su empleo.

## Nutrición

En virtud de que la alimentación oral se debe suspender durante el cuadro agudo y en la etapa de secuelas, existe la posibilidad de contar con apoyo nutricional.

El método más fisiológico y menos costoso es la administración enteral por sonda nasoentérica. En los niños graves se puede emplear gastrostomía para alimentación y tener una vía permeable para la realización de dilataciones retrógradas.

En algunos casos graves puede requerirse la administración de alimentación parenteral total.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Dilataciones esofágicas

En caso de estenosis el mejor tratamiento es el endoscópico a base de dilataciones, las cuales se realizan cada 12 a 15 días durante un periodo variable hasta lograr la rehabilitación completa o establecer la falla del tratamiento endoscópico y decidir otra opción. El momento más oportuno para su inicio es cuando aparece la disfagia, que implica estenosis, la cual ocurre entre la tercera y la sexta semana después de la ingestión del cáustico.

En la actualidad se dispone de accesorios que pueden ser pasados a través de guías o bajo visión directa, como las bujías (sondas de Savary) o los balones hidrostáticos. En algunos centros hospitalarios aún se usan los dilatadores de Tucker, los cuales pasan con un hilo sin fin y a través de un orificio de gastrostomía.

## Prótesis esofágicas

En fechas recientes algunos investigadores han recomendado el empleo de prótesis expandibles de Silastic®

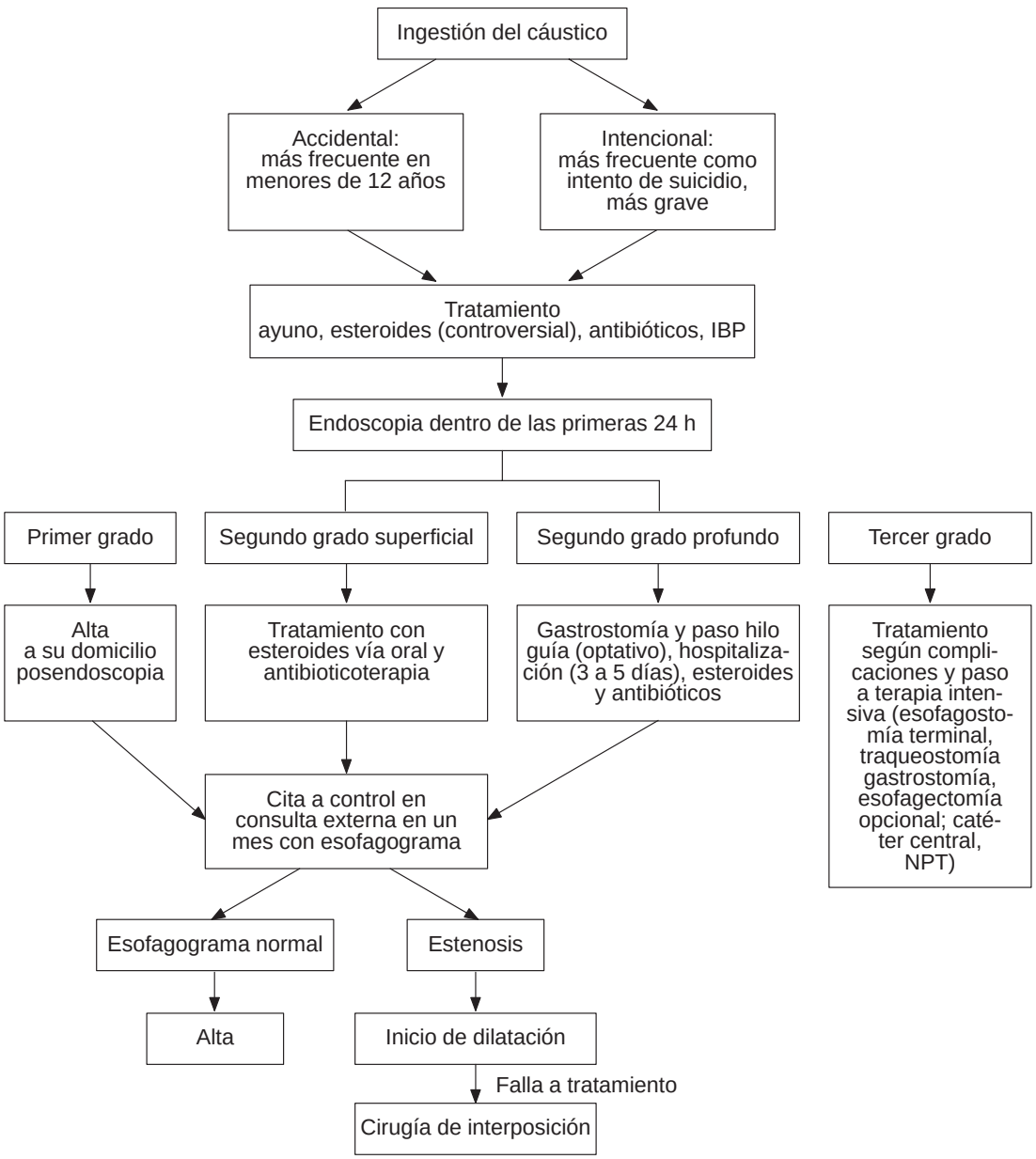



**Figura 4–6.** Algoritmo de manejo del paciente con quemadura de esófago por cáusticos. IBP: inhibidores de la bomba de protones; NPT: nutrición parenteral.

autorizadas por la FDA para uso en estenosis benigna refractaria y estenosis malignas, cuya colocación es fácil siempre y cuando se tenga un diámetro de 12 mm y se coloque después de la dilatación.

Son pocos los reportes que se tienen en relación con resultados y seguimiento a corto plazo, de tal suerte que es una opción más en estenosis refractarias antes de practicar una cirugía; se debe individualizar cada uno de los casos, y no se recomienda su empleo de manera sistematizada.

### Cirugía

En pacientes con quemaduras graves es conveniente solicitar la participación del cirujano, sobre todo en la fase inicial, que es cuando se demuestra una perforación esofágica.

En estos casos es necesario realizar el drenaje y la canalización del mediastino, para evitar las complicaciones mediastinales.

Además, es conveniente colocar una gastrostomía para poder establecer la alimentación del paciente por gastroclisis y poder realizar en el futuro dilataciones retrógradas por esta vía.

En la fase de cicatrización, cuando la fibrosis es grave y las dilataciones no resuelven el problema, es conveniente realizar una esofagectomía con interposición de un asa de colon, anastomosando el esófago al colon en la región cervical y en la porción distal, y hacer una cologastroanastomosis, sin que haya necesidad de abrir el tórax, a través de un túnel retroesternal o por vía subcutánea.

Se puede lograr otro tipo de reconstrucción con la realización de un túnel gástrico o un ascenso gástrico, y haciendo la anastomosis a nivel del esófago cervical (figura 4–6).

## COMPLICACIONES

Las complicaciones de la esofagitis por cáusticos pueden ser tempranas o tardías. Las tempranas comprenden la perforación del esófago, con paso del contenido esofágico al mediastino, y la producción de mediastinitis, las cuales, de no resolverse oportunamente, ocasionan un absceso mediastinal y septicemia, con elevada mortalidad. Es poco frecuente el abdomen agudo con neumoperitoneo por perforación gástrica. Entre las complicaciones tardías se consideran las estenosis de esófago, la mayor complicación crónica que se presenta después de la ingestión de cáusticos. Se han reportado extensas estenosis esofágicas de más de 30% en pacientes pediátricos, de 15% en pacientes adultos, y en el antro gástrico hasta en 15% de los casos. El carcinoma de esófago se ha asociado con las estenosis esofágicas y puede aparecer en promedio hasta 40 años después del accidente agudo.

## PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención deben observar tres puntos: educación, legislación e ingeniería. La educación es la más utilizada, pero, desgraciadamente, es la menos efectiva. Es necesario legislar el uso, manejo, conservación y venta de productos tóxicos y peligrosos, así como utilizar depósitos o zonas de almacenaje que no estén al alcance del público, y guardar los productos lejos de los niños. La conjunción de estas estrategias permitirá disminuir la incidencia de este padecimiento relacionada con accidentes; asimismo, permitirán ampliar la educación en relación con el manejo oportuno y adecuado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS


1. Arévalo SC, Eliasha R, Wohlgelernter J, Elidan J, Gross M: Ingestion of caustic substances: A 15–year experience. *Laryngosc* 2006;116:1422–1426.
2. Bastos RB, Graeber GM: Esophageal injury. Chest. *Surg Clin North Am* 1997;7:357–360.
3. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, DallOglio L *et al.:* Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest Endosc* 2008;68:434–439.
4. Berthet B, Castellani P, Brioche MI, Assadourian R, Gauthier A: Early operation for severe corrosive injury of the upper gastrointestinal tract. *Eur J Surg* 1996;162:951–956.
5. Bozymski EM, Isaacs KL: Caustic injury of the esophagus. En: Yamada T, Alperes DH, Owang CH, Powell DM, Silverstein EF: *Textbook of gastroenterology.* 2ª ed. Filadelfia, J. B. Lippincott Co., 1995:11283.
6. Celerie M: Management of caustic esophagitis in adults. *Ann Chir* 1996;50:449–455.
7. Delgado L, Acosta A, Iglesias C, Tanzi M, Sereno V *et al.:* Esofagitis cáustica. Estenosis esofágica y su tratamiento con dilataciones. *Rev Med Uruguay* 2006;22:46–51.
8. El–Serag HB, Sonnenberg A: Association of esophagitis and esophageal strictures with diseases treated with nonsteroidal anti–inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1997;92:52–57.

9. Elizondo RJ: Quemaduras del esófago por substancias químicas. En: Villalobos JJ: *Introducción a la gastroenterología.* 3ª ed. México, Méndez Editores, 1996:216–223.
10. Goldman IP, Weigert J: Corrosive substance ingestion. A review. *Am J Gastroenterol* 1984;70:285–290.
11. Guelrud M: Esophageal motor abnormalities after lye ingestion. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2450–2456.
12. Kikebdall JW: Caustic ingestion injuries. Mucosal diseases of the esophagus. *Gastroenteol Clin North Am* 1991;20:847–851.
13. Loeb PI, Eisenstein AM: Lesiones del tracto intestinal superior por cáusticos. En: *Enfermedades gastrointestinales*. 5ª ed. Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1994:301.
14. Mustaf O: Treatment of corrosive esophageal strictures by long term stenting. *J Pediat Surg* 1996;31:681–686.
15. Neimark S, Rogers AI: Estenosis química del esófago. En: Bockus HL: *Gastroenterología*. 4ª ed. México, Salvat, 1987: 867.
16. Ozokutan BH, Ceylan H, Ertaskin I, Yapici S: Pediatric gastric outlet obstruction following corrosive ingestion. *Pediat Surg Intern* 2010;26:615–618.
17. Pace F, Antinori S, Repici A: What is new in esophageal injury (infection, drug–induced, caustic, stricture, perforation)? *Curr Opin* 2009;25:372–379.
18. Patterson DJ, Graham DY, Lacey SJ: Natural history of esophageal stricture treated by dilatation. *Gastroenterol* 1993;95:346–351.
19. Ramírez D: Quemaduras del tubo digestivo superior por ingestión de substancias cáusticas. *Rev Gastroenterol Mex* 1982;13:18–23.
20. Repici A, Conio M, De Angelis C, Battaglia E, Pellicano R *et al.:* Temporary placement of an expandable polyester silicone–covered refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2004;60:513–519.
21. Riffat F, Cheng A: Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esoph* 2009;22: 89–94.
22. Rodríguez CF: *Estado actual de las diferentes conductas terapéuticas en las quemaduras del esófago por cáusticos.* Tesis recepcional, UNAM, México, 1962.
23. Santoyo R: Trauma esofágico por cáusticos. *Rev Fac Med* 1970;12:345 –351.
24. Saldaña CJ, Larios AF, Prieto DC, DeBuen EP, González MS *et al.:* Role of fibrin glue in the prevention of cervical leakage and strictures after esophageal reconstruction of caustic injury. *World J Surg* 2009;33:986–993.
25. Sevilla E, Larios AF, Navarro J, Celis A: Costo anual del tratamiento por quemaduras esofágicas en pacientes pediátricos. *Rev Med IMSS* 2004;42:137–143.
26. Shemesh E, Czeriak A: Comparison between Savary Gillard and balloon dilatation of benign esophageal strictures. *World J Surg* 1990;14:1518–1523.
27. Temiz A, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A: Predictability of outcome of caustic ingestion by esophagogastroduodenoscopy in children. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1098–1103.
28. Tinajero A: Esofagitis. Urgencias en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Méx* 1980;11:27–31.
29. Vivar MA: Esofagitis cáustica. Revisión de setenta casos. *Bol Med IMSS* 1967;6:129–133.
30. Warning JP, Wo JM: Esophageal dilatation is safe and effective. *Gastrointestinal Endosc* 1995;44:759–763.
31. Wijburg J, Urbanus NA: Caustic esophageal lesions in childhood: prevention of stricture formation. *J Ped Surg* 1989;24:171–176.
32. Wu MH, Lai WW, Hwang TL, Lee SC, Lin TS: Surgical results of corrosive injuries involving esophagus. *Hepatogastroenterol* 1996;43:846–851.
33. Zoran G: Esophagocoloplasty in management of postcorrosive structures of the esophagus. *Ann Surg* 1989;211:329–334.
34. Kay M, Willie R: Caustic ingestion in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2009;34:651–654.
35. Pace F, Spinello A, Repico A: What is new in esophageal injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:372–379.
36. Zerbib P *et al.:* The conservative management of severe caustic gastric injuries. *Ann Surg* 2011;253:684–688.

Capítulo 5

# Cuerpos extraños del aparato digestivo superior

*Federico Roesch Dietlen, José María Remes Troche, Arturo Meixueiro Daza*

## INTRODUCCIÓN

Los cuerpos extraños del aparato digestivo superior son una entidad relativamente frecuente; constituyen una emergencia calificada que requiere un manejo multidisciplinario para su correcta resolución. En la mayoría de los casos son ingeridos en forma accidental, pero también por un acto intencionado o por descuido. Su localización va desde la orofaringe y el esófago, que son los sitios más frecuentes, hasta llegar al estómago, y en ocasiones pasan al intestino delgado impulsados por la peristalsis.

### Epidemiología

No existen estudios que revelen su incidencia real; la mayoría corresponden a cohortes de casos. En EUA se han reportado cerca de 200 000 hospitalizaciones por año, con una tasa estimada de 122 ingresos por millón de habitantes, y alrededor de 1 500 defunciones anuales producto de las complicaciones que pueden ocasionar.

En México, en el Instituto Nacional de Perinatología, reportan anualmente de 45 a 48 niños; en población adulta, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", se atienden anualmente 100 casos.

Las edades de mayor presentación son en niños: 75 a 80% de los casos suceden entre los de 18 a 48 meses de edad, sin diferencia en el sexo; siguen los adultos mayores entre la sexta y la séptima décadas, habitualmente recluidos o con padecimientos psiquiátricos, con predominio del sexo masculino. No se ha podido establecer predilección por grupos raciales.

### Patogenia

Los objetos deglutidos son muy variados y cambian de acuerdo con la edad. En niños habitualmente son canicas, monedas, botones, piezas de juguetes de plástico o de metal, crayolas, alfileres, fragmentos de piedras y baterías pequeñas. En el adulto los más frecuentes son fragmentos de alimentos sin masticar, esquirlas de hueso, espinas de pescado, palillos de dientes, huesos de frutas, fragmentos de dentadura o puentes removibles, alfileres o ganchos, aretes, medallas, prendedores, broches para el cabello; recientemente en drogadictos, paquetes de heroína y cocaína. En cambio, los pacientes de edad avanzada o con trastornos psiquiátricos pueden ingerir los objetos más variados en forma y tamaño, tales como termómetros, cepillos de dientes, baterías, plumas, lápices, tornillos, clavos, tachuelas y cucharas, entre otros.

Habitualmente los objetos se detienen en los sitios en donde hay disminución del calibre de la luz del tracto digestivo superior. Estadísticamente las zonas más afectadas en el esófago son a nivel del músculo cricofaríngeo y el cardias, en el estómago a nivel del píloro y en el intestino delgado en la válvula ileocecal (cuadro 5–1).

Cuando el cuerpo extraño se impacta en la mucosa produce inflamación y edema con estimulación de las terminaciones nerviosas que condicionan la aparición de dolor y espasmo en la zona afectada; con el tiempo produce laceración y erosión, con infección de la pared.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 5–1. Sitio de localización de cuerpos extraños en esófago en una cohorte de 2 394 casos**

| Nivel | Niños % | Adultos % |
|---|---|---|
| Músculo cricofaríngeo | 63 a 84 | 24 a 39 |
| Estrechez aórtica | 10 a 17 | 8 a 10 |
| Esfínter esofágico inferior | 5 a 20 | 63 a 74 |

Cuando se trata de objetos puntiagudos se puede perforar la pared, extendiendo el daño a los órganos vecinos y dando lugar a la formación de abscesos, mediastinitis, neumotórax, pericarditis o fístulas, e incluso a lesión de la aorta o de los vasos pulmonares.

En particular las baterías, por su alto contenido alcalino, suelen producir en poco tiempo necrosis de la mucosa y de la pared del esófago o estómago, y causar rápidamente perforación, por lo que deben ser retiradas de inmediato. A nivel gástrico puede perforarse la pared y ocasionar peritonitis, así como cuando obstruye el píloro un cuadro de obstrucción aguda, al igual que en el intestino a nivel de la válvula ileocecal (cuadro 5–2).

## CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con cuerpos extraños en orofaringe normalmente refieren sensación de cuerpo extraño posterior a su ingesta, con sensación de ansiedad e inquietud de grado variable; suele acompañarse de sialorrea y disfagia alta. En raras ocasiones puede haber manifestaciones clínicas de compromiso respiratorio.

**Cuadro 5–2. Complicaciones de los cuerpos extraños**

- Lesiones superficiales
- Necrosis de la mucosa
- Absceso retrofaríngeo
- Estenosis
- Perforación con:
  - Absceso paraesofágico
  - Mediastinitis
  - Taponamiento pericárdico
  - Neumotórax
  - Neumomediastino
  - Fístula retroesofágica
  - Lesiones vasculares
  - Fístula aortoesofágica

**Cuadro 5–3. Valoración del paciente con posible ingesta de cuerpo extraño**

**A. Historia clínica cuidadosa**
- Inicio y caracteres de los síntomas
- Identificación del cuerpo extraño (si es posible)
- Historia de alteraciones psiquiátricas
- Historia de manifestaciones esofágicas que incluyan disfagia
- Historia de ingestión previa de cuerpos extraños
- Presencia de prótesis dentarias
- Historia de abuso de alcohol

**B. En población pediátrica**
- Historia clínica cuidadosa
- Síntomas no específicos frecuentes
- Énfasis en síntomas respiratorios
- Hábitos de alimentación

En caso de localización esofágica el principal síntoma en adultos es la disfagia, pudiendo llegar a afagia; es de presentación súbita y relacionada con el antecedente de la deglución del objeto, acompañada de dolor retroesternal, sialorrea y en ocasiones náuseas y vómitos.

En población infantil el cuadro es difícil de identificar si no se tiene el antecedente del evento previo; se presenta llanto, irritabilidad, angustia y rechazo a la alimentación, y debe investigarse exhaustivamente su posibilidad. Si transcurre algún tiempo puede acompañarse de fiebre y síntomas de compromiso pulmonar como estridor y disnea, así como de neumonía cuando existe perforación, absceso o compromiso pulmonar. Si el cuerpo extraño pasó al estómago o al intestino los síntomas digestivos son vagos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y distensión abdominal, con deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas. El examen físico no suele aportar gran información; sin embargo, siempre debe explorarse minuciosamente la orofaringe, el cuello, los campos pulmonares y la cavidad abdominal. Con frecuencia se logra visualizar en la orofaringe el cuerpo extraño, ya sea por laringoscopia indirecta o empleando la nasofaringoscopia flexible cuando exista cooperación del paciente. El cuadro 5–3 resume los pasos a seguir para la valoración adecuada de los pacientes.

## DIAGNÓSTICO

### Estudios de laboratorio

No son necesarios habitualmente, a menos que existan complicaciones como perforación o infección o bien cuando el paciente vaya a ser sometido a cirugía.

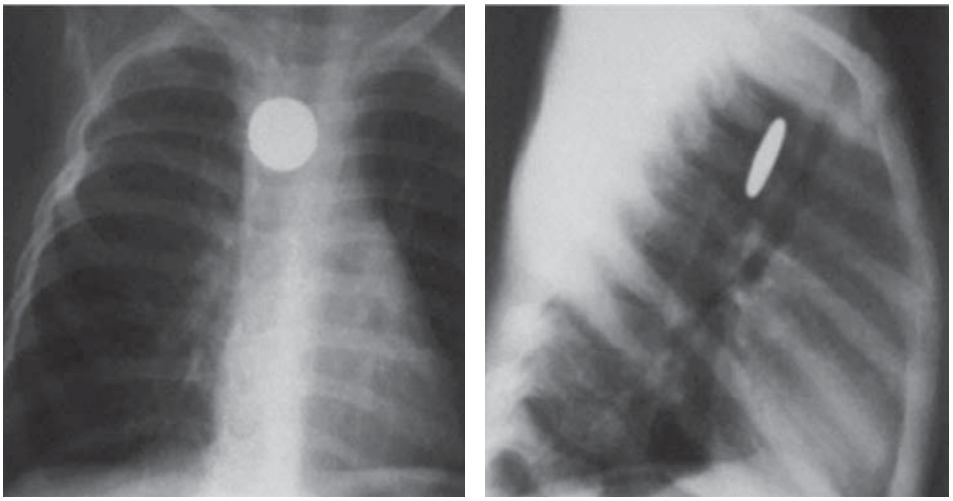


**Figura 5–1.** Telerradiografía de tórax PA y lateral que muestra imagen radioopaca de una moneda deglutida alojada en la unión del tercio superior con el tercio medio del esófago.

## Estudios de imagen

### Telerradiografía de tórax y placa de abdomen

Deben ser realizadas en todo paciente con antecedente de ingesta de cuerpo extraño, sobre todo en niños pequeños sin diagnóstico de certeza; deben efectuarse en posición anteroposterior y con proyecciones laterales. Los estudios simples son de gran utilidad para identificar y localizar la posición del objeto deglutido si éste es radioopaco (de metal o fragmentos óseos), y además permiten evaluar las repercusiones cardiopulmonares (figuras 5–1 y 5–2).



**Figura 5–2.** Placa simple de abdomen que muestra una moneda localizada en el estómago.

### Tránsito esofágico con medio de contraste

Cuando se trata de cuerpos extraños radiolúcidos es recomendable administrar bario convencional o diluido. Es un estudio útil en el esófago; sin embargo, en el estómago y en el intestino delgado es poco sensible y está contraindicado en casos en que se sospeche perforación.

### Tomografía axial computarizada (TAC)

Tiene una sensibilidad y especificidad muy alta (83 a 100%) para localizar e identificar cuerpos extraños alojados en el cuerpo del esófago, sobre todo si son radiolúcidos. Su principal indicación es la sospecha de perforación o de absceso. Sus desventajas son la disponibilidad del equipo y el alto costo.

### Endoscopia

Es el procedimiento de elección para el diagnóstico de los cuerpos extraños localizados tanto en el esófago como en el estómago. El procedimiento debe realizarse en forma urgente cuando exista compromiso ventilatorio o bien cuando se hayan ingerido objetos puntiagudos o baterías alcalinas, ante el peligro inminente de perforación. En la mayoría de los casos el procedimiento puede diferirse para ser realizado en las siguientes 12 a 24 h, lo que permite estabilizar las condiciones generales del paciente y que se cuente con el equipo humano y los recursos endoscópicos necesarios para resolver el problema durante el mismo acto; éste debe hacerse siempre bajo sedación e intubación de la vía aérea, para evitar broncoaspiración (figuras 5–3 a 5–5).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

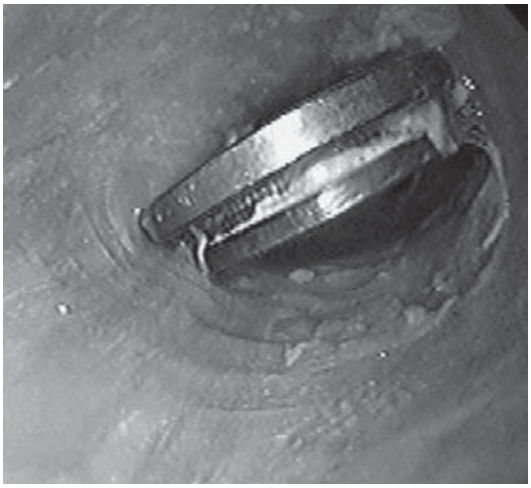


**Figura 5–3.** Esofagoscopia: monedas en el interior del esófago.

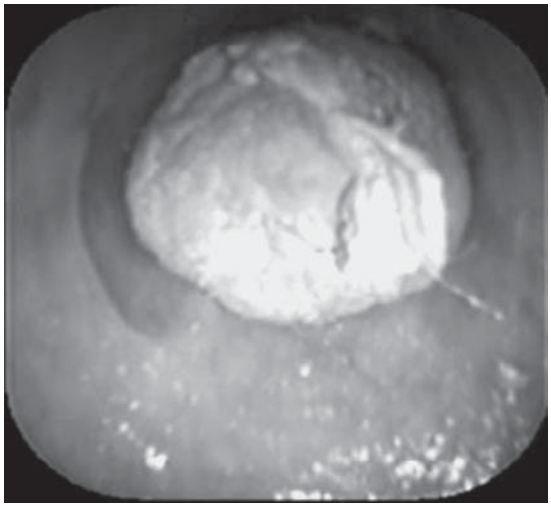


**Figura 5–4.** Esofagoscopia: fragmento de alimento sólido impactado en la unión cardioesofágica.

## TRATAMIENTO

Es frecuente que los pacientes que ingieren cuerpos extraños acudan en primera instancia al servicio de urgencias o con el médico general, por lo que éste debe saber el manejo inicial y remitir cuanto antes al paciente con el especialista o ante alguna institución para su extracción.

Los pacientes inestables o con compromiso potencial de la vía aérea requieren maniobras inmediatas para permeabilizar la vía aérea, así como endoscopia de urgencia. Si el paciente se encuentra estable algunas medidas útiles son:

1. Ayuno.
2. No administrar eméticos.
3. No intentar extraer los objetos manualmente.
4. No intentar colocar sonda nasogástrica.
5. Canalizar de inmediato al paciente a un centro o institución que cuente con servicio de endoscopia.

Una vez instauradas estas medidas es conveniente administrar una sedación adecuada, e incluso en niños es necesario realizar los procedimientos de extracción bajo anestesia general.

El manejo depende de las características del objeto y de su localización. Cuando el cuerpo extraño se aloja a nivel del músculo cricofaríngeo, en la mayoría de los casos es posible su extracción bajo visión directa, con la ayuda de un laringoscopio o una pinza de McGill. Sin

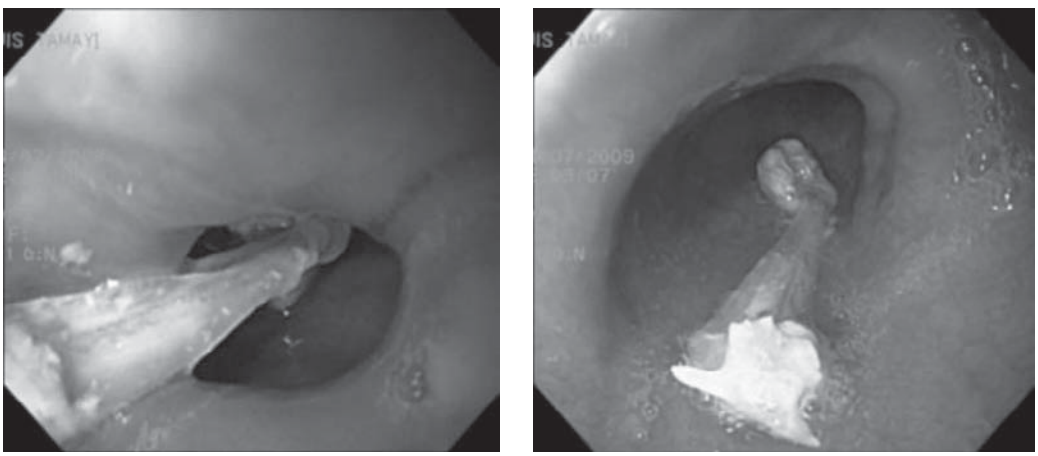


**Figura 5–5.** Espina de pescado en el tercio inferior del esófago.

embargo, cuando se aloja en el esófago medio o distal, es necesario realizar una endoscopia y utilizar accesorios especiales para recuperar el objeto impactado. El uso de una cánula de aspiración es útil en pacientes con mal manejo de secreciones por obstrucción esofágica completa.

Cuando el objeto ingerido es filoso la extracción con endoscopia tiene una efectividad de 94 a 100%; sin embargo, la vigilancia posterior es imperativa puesto que la posibilidad de perforación esofágica es alta. En casos en que el artefacto sea demasiado grande puede intentarse fragmentarlo y extraerlo por partes, siempre bajo visión directa.

Deben evitarse las maniobras bruscas y recordar que estos procedimientos deben ser realizados por personal capacitado, para evitar lo más posible producirle más daño al paciente. Otra maniobra por considerar es el desplazar suavemente el cuerpo extraño al estómago.

## CONCLUSIONES

La ingestión de cuerpos extraños es un hecho común que por fortuna sólo en un bajo porcentaje es capaz de producir síntomas y complicaciones.

Son casos asintomáticos en una alta proporción, y cuando se producen síntomas los más importantes son los locales y los respiratorios.

Hay que recordar que las complicaciones están en relación directa con el tiempo en que se realice el diagnóstico y el manejo.

El diagnóstico suele ser sencillo y el manejo actual óptimo, y lo que se considera de elección son los procedimientos endoscópicos. Éstos debe realizarlos personal médico capacitado y en instalaciones que cuenten con el equipo y los accesorios necesarios.

## REFERENCIAS


1. Barrera MA: Cuerpos extraños en el esófago. En: *Gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2008:37–40.
2. Bhayani WK, Smith AD, Baroody FM, Li D, Suskind D: Distal esophageal foreign bodies: is it a common occurrence post–fundoplication requiring immediate intervention? *Intern J Pediat Otorhinolaryngol* 2009;73:377–381.
3. Huang BL, Rich HG, Simundson SE, Dhingana MK, Harrington C *et al.:* Intentional swallowing of foreign bodies is a recurrent and costly problem that rarely causes endoscopy complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8;941–946.
4. Cole S, Kearns D, Magit A: Chronic esophageal foreign bodies and secondary mediastinitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:542–554.
5. Conway WC, Sugawa C, Ono H, Lucas CE: Upper GI foreign body: an adult urban emergency hospital experience. *Surg Endosc* 2007;21:455–460.
6. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE: Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:43–46.
7. Katsinelos P, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Pilpilidis I, Gelas G *et al.:* Management of ingested foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in childhood: an experience of 66 cases and suggested recommendations. *Ann Gastroenterol* 2007;20:87–92.
8. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Zavos C, Mimidis K *et al.:* Endoscopic techniques and management of foreign body ingestion and food bolus impaction in the upper gastrointestinal tract: a retrospective analysis of 139 cases. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:784–789.
9. Kazam JK, Coll D, Maltz C: Computed tomography scan for the diagnosis of esophageal foreign bodies. *Am J Emerg Med* 2005;23:897–898.
10. Kim N, Atkinson N, Manicone P: Esophageal foreign body: a case of a neonate with stridor. *Pediatr Emerg Care* 2008;24: 849–851.
11. Kimchi ET, Staveley O'Carroll KF: Esophageal perforation. *J Surg* 2006;56:156–160.
12. Kunishige H, Myojin K, Ishibashi Y, Ishii K, Kawasaki M *et al.:* Perforation of the esophagus by a fish bone leading to an infected pseudoaneurysm of the thoracic aorta. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:427–429.
13. Lee KI, Wang CP: Images in emergency medicine. Press–through package mis–swallowing. *Ann Emerg Med* 2008;52: 98–115.
14. Lee SC, Ebert CS Jr, Fordham L, Rose AS: Plain films in the evaluation of batteries as esophageal foreign bodies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1487–1491.
15. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, White NC, Marsolek M: Emerging battery–ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics* 2010;125:1168–1177.
16. Little DC, Shah SR, St. Peter SD, Calkins CM, Morrow SE *et al.:* Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg* 2006;41:914–918.
17. Liu L, Zhang X, Xie D, Peng A, Yang X *et al.:* Acute mediastinitis associated with foreign body erosion from the hypopharynx and esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:58–62.
18. Michaud L, Bellaiche M, Olives JP: Ingestion of foreign bodies in children. Recommendations of the French–Speaking Group of Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition. *Arch Pediatrie* 2009;16:54–61.
19. Monte CU: Foreign bodies ingestion in children. *Am Fam Phys* 2005;72:287–291.
20. Nadir A, Sahin E, Nadir I, Karadayi S *et al.:* Esophageal foreign bodies: 177 cases. *Dis Esophagus* 2011;24:6–9.
21. Orji FT, Akpeh JO, Okolugbo NE: Management of esophageal foreign bodies: experience in a developing country. *World J Surg* 2012;36:1083–1088.
22. Palta R, Sahota A, Bemarki A *et al.:* Foreign–body ingestion: characteristics and outcomes in a lower socioeconomic


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

population with predominantly intentional ingestion. *Gastrointest Endosc* 2009;69:426–433.
23. Silva RG, Jatinder PA: Asymptomatic esophageal perforation after foreign body ingestion. *Gastroint Endosc* 2005;61: 615–619.
24. Wu WT, Chiu CT, Kuo CJ, Lin CJ, Chu YY *et al.:* Endoscopic management of suspected esophageal foreign body in adults. *Dis Esophagus* 2011;24:131–137.
25. Zhao–Shen L, Zhen–Xing S, Duo–Wu Z, Guo–Ming X, Ren–Pei W: Endoscopic management of foreign bodies in the upper GI tract: experience with 1 088 cases in China. *Gastroint Endosc* 2006;64:485–492.

Capítulo 6

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico en el adulto

*Francisco Martín Huerta Iga*

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el más reciente consenso mexicano de 2011, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el ascenso del contenido gástrico o duodenal proximal a la unión esofagogástrica, provocando síntomas y daño estructural,que afectan el bienestar y la calidad de vida de los individuos que la padecen. Se considera que los síntomas de la ERGE afectan el bienestar del individuo cuando se presentan con mucha frecuencia, tienen una intensidad de moderada a grave o interfieren en las actividades cotidianas.

Se debe distinguir entre el simple reflujo gastroesofágico que se presenta como una respuesta fisiológica a ciertas condiciones de la vida diaria favorecidas por la ingestión de algunos alimentos o por la acción de algunas hormonas, como la progesterona durante el embarazo, que favorecen la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI). Estas condiciones se presentan de manera ocasional y generalmente no afectan la calidad de vida de un individuo. Sin embargo, cuando la frecuencia de los síntomas y su intensidad inciden en el bienestar de una persona, afectando su calidad de vida, se establece la presencia de ERGE.

La ERGE es una enfermedad muy frecuente, aunque su prevalencia es variable a nivel mundial. Mientras que en los países occidentales se reportan tasas de 5 a 20%, en los países orientales se estiman tasas de 2 a 10%. En México no hay suficiente información para poder establecer con certeza la prevalencia de la ERGE. La evidencia disponible indica que esta enfermedad va en aumento en todas las regiones del mundo.

Para entender mejor la fisiopatología de la ERGE es recomendable recordar algunos conceptos básicos de la anatomía y la fisiología del esófago aplicados al contexto clínico de esta entidad nosológica.

## ANATOMÍA DEL ESÓFAGO

El esófago humano es un tubo musculomembranoso de aproximadamente 25 cm de longitud cuya función principal es el transporte de los alimentos desde la boca hasta el estómago.

En su extremo proximal se encuentra el esfínter esofágico superior (EES), constituido por músculo estriado, conformado por los músculos cricofaríngeo y constrictores faríngeos inferiores, así como por las fibras musculares circulares del esófago superior. Por estar fijo en su extremo anterior al cartílago cricoides la principal fuerza de contracción ocurre en dirección anteroposterior. Recibe su inervación directamente del núcleo ambiguo.

En su extremo distal presenta el EEI, constituido por músculo liso. A pesar de ser más simétrico que el EES, su principal fuerza de contracción también ocurre en sentido anteroposterior. Su inervación la recibe del núcleo motor dorsal del vago a expensas de fibras eferentes que viajan en el nervio vago y hacen sinapsis en el plexo mientérico a nivel del EEI.

No es un esfínter propiamente dicho, sino una zona de alta presión que mide entre 3 y 5 cm de longitud, favorecida por la contracción tónica de fibras musculares a nivel de la unión esofagogástrica (EG). Su presión es

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en realidad un gradiente mayor a la presión intragástrica que utiliza cero como referencia y que se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Normalmente oscila entre 10 y 45 mmHg. Su relajación completa se define como la caída de su presión a niveles de la presión gástrica.

Se cree que el EEI mantiene su cierre tónico como respuesta a la actividad muscular intrínseca. En cambio, su mecanismo de relajación permanece en controversia. Se sabe que no se trata de un agente colinérgico o adrenérgico clásico que sigue un fenómeno neural; los estudios recientes sugieren que el polipéptido intestinal vasoactivo es un neurotransmisor. Otras hormonas que pudieran tener participación son la colecistocinina y la progesterona. De igual manera, algunos medicamentos también pueden provocar cambios en la presión del EEI.

El cuerpo esofágico está formado por una capa interna de epitelio plano estratificado no queratinizado, una capa submucosa y una doble capa de músculo liso externa longitudinal e interna circular. No posee serosa, sino una adventicia que ayuda a mantener la estructura del órgano. Su irrigación y drenaje venoso y linfático dependen directamente de ramas tiroideas inferiores, bronquiales y diafragmáticas. La inervación es casi exclusiva del sistema parasimpático a través del nervio vago.

## FISIOLOGÍA ESOFÁGICA

### Mecanismos de defensa

Los mecanismos mediante los cuales el esófago se protege del regreso anormal del contenido del estómago se pueden estudiar en tres grandes grupos:

1. Barrera antirreflujo.
2. Aclaramiento esofágico.
3. Factores epiteliales.

#### Barrera antirreflujo

La barrera antirreflujo comprende todas las estructuras anatómicas y los mecanismos fisiológicos que, en conjunto, forman un sistema valvular muy eficiente para impedir el regreso anormal del contenido del estómago y en ocasiones también del contenido duodenal. Los componentes de la barrera antirreflujo son el ligamento

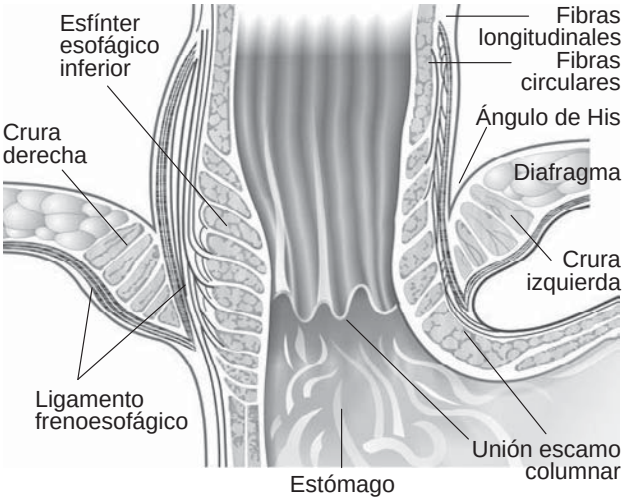



**Figura 6–1.** Estructuras que participan en la barrera antirreflujo.

frenoesofágico, las cruras diafragmáticas, el ángulo de His, el EEI y su localización intraabdominal (figura 6–1). Por su importancia, el estudio de EEI merece una atención especial.

La creencia tradicional es que el EEI funciona con una presión o tono menor al normal, que favorece el reflujo gastroesofágico, por lo que representa la principal causa de ERGE. Sin embargo, los estudios recientes han demostrado que la principal causa de la ERGE en cerca de 60% de los casos es la presencia de un fenómeno conocido como relajaciones transitorias del EEI (RTEEI). Éstas se definen como las relajaciones del EEI no relacionadas con la deglución faríngea y no acompañadas de peristalsis esofágica, con una duración mayor de 10 seg.

Lo que ocurre normalmente en el momento de una deglución es que las ondas peristálticas que se inician en el EES viajan a través del cuerpo esofágico y el tono del EEI simultáneamente cae hasta llegar a cerca de 0 mmHg. De esta manera, cuando la peristalsis alcanza la unión EG la presión del EEI que se encuentra en 0 mmHg permite el fácil paso del bolo hacia el estómago. En el caso de las relajaciones transitorias del EEI la pérdida del tono de éste ocurre sin ser precedida de una deglución o del inicio de una onda peristáltica (figura 6–2). El mecanismo mediante el cual ocurre este fenómeno no está claro, pero se cree que es favorecido por una respuesta fisiológica poco conocida o que es resultado de la distensión del *fundus* gástrico y la liberación de gastrina y colecistocinina.

El papel de la hernia hiatal es de especial interés en la fisiopatología de la ERGE. El aumento del diámetro del hiato diafragmático, uno de los tres orificios de este

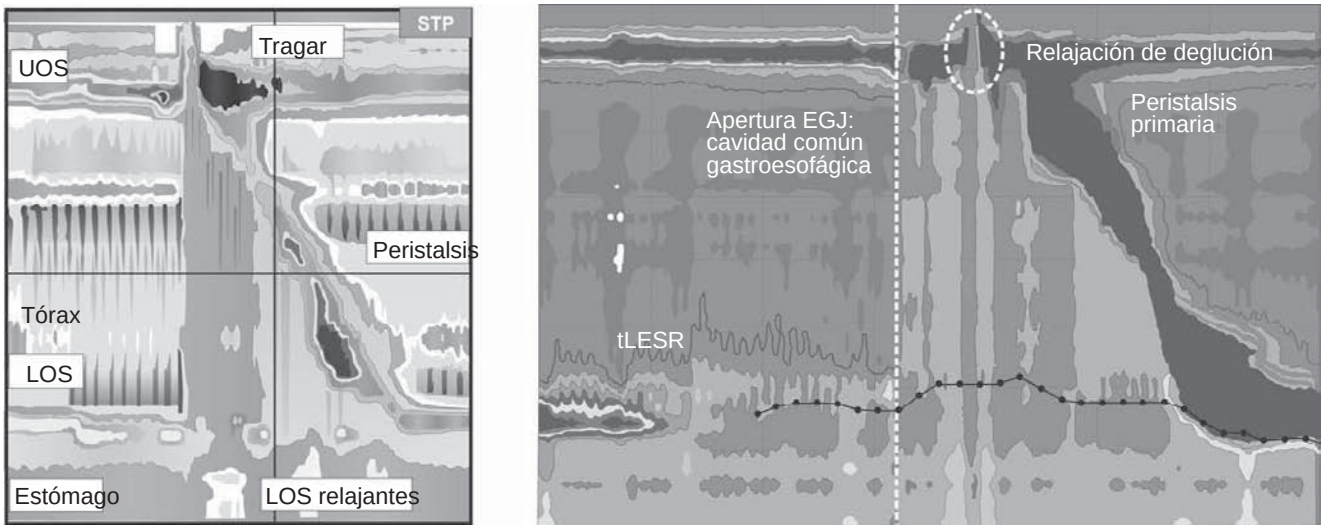



**Figura 6–2.** ***A.*** Trazo manométrico esofágico de alta resolución de una deglución húmeda normal. ***B.*** Trazo manométrico de alta resolución de una relajación transitoria del EEI.

músculo, que está formado principalmente por las curas, aunado al deslizamiento proximal de la unión EG modifica de manera importante a la barrera antirreflujo. Se pierden la situación intraabdominal del EEI y el ángulo de His, y el ligamento frenoesofágico funciona de forma inadecuada debido a la tensión a la que está sometido. Tradicionalmente se ha considerado que la hernia hiatal es la principal causa de la ERGE y que su sola presencia justifica el diagnóstico sin más estudio. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto en todos los casos. Se estima que solamente dos tercios de las personas que tienen una hernia del hiato son portadores de ERGE; en el tercio restante de las personas el EEI continúa funcionando de manera adecuada, protegiéndolas de la ERGE.

No sólo la presencia de una hernia hiatal favorece una mayor cantidad de reflujo; algunos fenómenos asociados, como el tamaño del defecto del hiato diafragmático, el porcentaje de *fundus* gástrico en situación intratorácica y la presencia de una hernia no reductible o fija dentro del tórax pueden aumentar la magnitud del reflujo y agravar el daño provocado por el mismo. Un ejemplo de esto es el fenómeno conocido como reflujo, el cual se presenta ante la presencia de una hernia hiatal no reductible. Al ocurrir el reflujo un porcentaje variable del material que ha refluido hacia el esófago permanece en el *fundus* gástrico herniado y no es devuelto al estómago. Esta condición favorece que el material retenido pueda refluir nuevamente hacia el esófago aumentando el tiempo de contacto entre el ácido, la pepsina y otras sustancias, como la bilis y las sales biliares, con el epitelio esofágico. En la actualidad, con el advenimiento de la manometría de alta resolución (MAR), el diagnóstico de hernia hiatal ha cambiado por completo, ya que esta tecnología se considera como la regla de oro para identificar estos defectos anatómicos aun cuando en otros estudios, como el esofagograma o la endoscopia, no exista evidencia objetiva de ellos. Su verdadero valor clínico aún está por determinarse, sobre todo en el contexto del costo–beneficio de esta tecnología tan cara (figura 6–3).

## Aclaramiento esofágico

Es el mecanismo mediante el cual el material que ha refluido hacia el esófago es devuelto al estómago. Existen dos grandes tipos de aclaramiento: el aclaramiento de volumen y el químico.

El aclaramiento de volumen está dado por la peristalsis esofágica y la fuerza de gravedad. Cuando una persona se encuentra en posición de pie o sedente el material refluido cae nuevamente al estómago por efecto de la gravedad. La peristalsis esofágica también participa en el barrido del material refluido al esófago y lo devuelve al estómago. Las condiciones que alteran la peristalsis esofágica, como la edad avanzada, la esclerodermia e incluso los trastornos motores primarios del esófago, favorecen el daño epitelial producido por el material refluido.

La peristalsis esofágica inefectiva es un trastorno motor primario del esófago que se diagnostica mediante una manometría esofágica convencional y que se define como la peristalsis no transmitida o la ausencia de contracciones alternando con la presencia de contracciones esofágicas con amplitudes menores de 30 mmHg en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

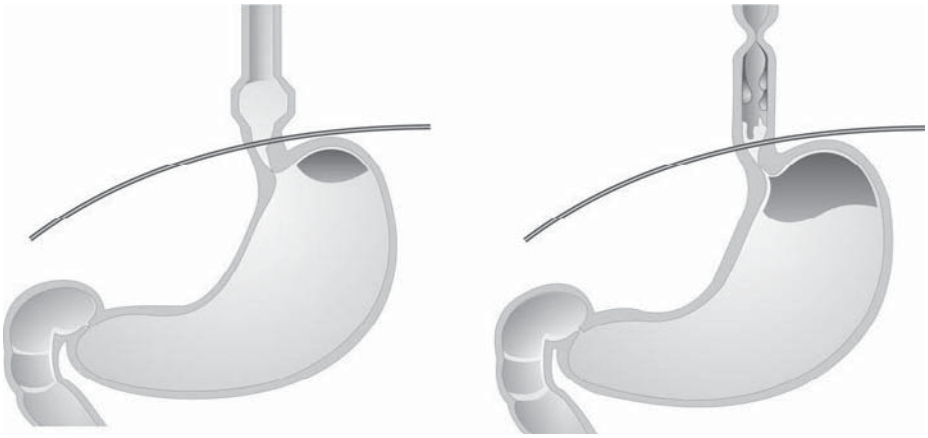


**Figura 6–3.** Hernia hiatal no reductible con material refluido retenido y fenómeno de reflujo.

más de 30% de las degluciones húmedas durante la realización de la manometría (normalmente las contracciones esofágicas efectivas oscilan entre 30 y 180 mmHg). Sin embargo, con la nueva clasificación de Chicago, basada en el uso de la MAR, este fenómeno ha cambiado de nombre y ahora se le conoce como disfunción peristáltica, cuya presentación leve se define como la presencia de tres o más degluciones, pero menos de siete, con alguna peristalsis fallida o un defecto de 2 cm o más en los 30 mmHg del contorno isobárico del segmento esofágico distal, mientras que en su presentación grave rebasa las siete degluciones con las características descritas.

Aún persiste controversia acerca de que esta patología sea una condición primaria que altere el aclaramiento esofágico y favorezca el daño epitelial provocado por el reflujo o si, por el contrario, el mismo reflujo crónico provoca un daño motor en el esófago que altera el aclaramiento y agrava el reflujo ya existente.

El aclaramiento químico, por su parte, está dado por la neutralización que la saliva, que tiene un pH alcalino, produce al entrar en contacto con el ácido que se queda adherido al epitelio esofágico una vez que el aclaramiento de volumen ocurre. La concentración de bicarbonato en la saliva ayuda en gran medida a esta neutralización. Cualquier patología o condición que disminuya la salivación o modifique la calidad de la saliva, como el tabaquismo, el sueño fisiológico y la xerostomía, entre otras, afectará el aclaramiento químico del esófago, favoreciendo el daño epitelial. Vale la pena recordar la existencia de un mecanismo reflejo, conocido como reflejo esófago–salival, en el cual la presencia de ácido en la porción distal del esófago genera un aumento en la salivación, precisamente para favorecer el aclaramiento químico. Durante el interrogatorio el paciente con ERGE puede referir una salivación súbita y sin causa aparente, la cual se traduce clínicamente en la presencia de ácido en el tercio distal del esófago.

## Factores epiteliales

Uno de los aspectos más importantes en la protección del epitelio esofágico contra la acción lesiva del reflujo del contenido gástrico, y que establece la diferencia entre un individuo y otro cuando son sometidos a la misma agresión, es la variedad de mecanismos de defensa, reparación y restitución a nivel del mismo epitelio. Estos factores de protección se agrupan en preepiteliales, epiteliales y posepiteliales.

Entre los factores preepiteliales está la capa de moco que, a diferencia del moco especializado del estómago, no brinda la protección contra la retrodifusión de los iones hidrógeno ($H^+$) ni los cambios del pH entre la superficie luminal y la superficie epitelial. Esta capa de moco participa en la lubricación para el fácil deslizamiento del bolo deglutido hasta el estómago. No obstante, su presencia, su integridad y su calidad ofrecen una capa protectora efectiva contra la existencia de sustancias extrañas en el esófago. Otro de los factores preepiteliales es la presencia de bicarbonato producido y secretado por una minoría de células a todo lo largo del esófago. La cantidad de bicarbonato producido por estas células no es comparable con la excretada por las glándulas salivales que, como se mencionó, representa una parte importante del aclaramiento químico del órgano.

En cuanto a los factores epiteliales, las uniones estrechas que se dan entre las células planas estratificadas del esófago representan la barrera más importante a este nivel. Los estudios recientes en pacientes portadores de enfermedad por reflujo no erosiva demuestran que una

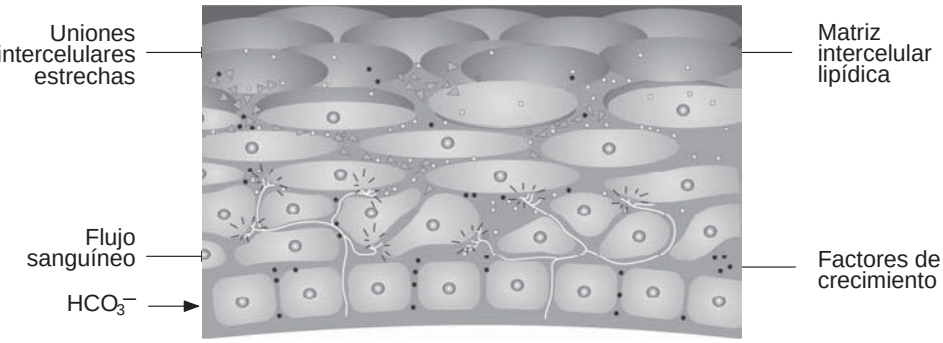



**Figura 6–4.** Esquema de las uniones celulares estrechas en el epitelio esofágico y del aumento de los espacios intercelulares favoreciendo el daño.

diferencia objetiva entre ellos y las personas sanas es el aumento del diámetro de los espacios intercelulares o uniones estrechas entre estas células. Es un marcador de daño epitelial que precede a las lesiones macroscópicas, e incluso histológicas, difíciles de observar con el microscopio de luz pero fácilmente reconocibles con el microscopio electrónico. En un estudio de Tobey y col. se encontró que ocho de 11 pacientes con ERGE tuvieron un diámetro mayor de 2.4 μm en el espacio intercelular de las células epiteliales del esófago, en comparación con ninguna persona de 13 controles sanos. Sin embargo, en un estudio más reciente de Cui y col. se estableció que cuando se utiliza la medida de 0.85 μm de diámetro del espacio intercelular como punto de corte para establecer el daño por reflujo la sensibilidad es de 93.3% y la especificidad es de 100%.

Se cree que a través de estos espacios aumentados en diámetro los $H^+$ penetran fácilmente a los estratos inferiores del epitelio, provocando cambios y daño, especialmente a nivel de los capilares y las terminaciones nerviosas (figura 6–4). Tan importante es la integridad celular que se calcula, que retarda la retrodifusión de $H^+$ en una proporción de 1:100 000, lo que equivale aproximadamente a cinco unidades de pH.

El flujo sanguíneo capilar, la acción de las prostaglandinas y de los mecanismos de restitución, y la reparación celular son considerados como factores posepiteliales, los cuales son muy importantes para mantener la integridad celular del esófago.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mejor herramienta diagnóstica para el estudio del paciente con ERGE implica un interrogatorio cuidadoso y sistemático, con semiología completa y una alta sospecha diagnóstica basada en el conocimiento de toda la fisiopatología y la nosología esofágicas.

Ante una enfermedad tan heterogénea en cuanto a fisiopatología y presentación clínica se han hecho numerosos intentos por sistematizar el interrogatorio a través de cuestionarios específicos que han sido probados y validados para diferentes grupos étnicos y regiones geográficas. Sin embargo, ninguno de ellos ha logrado demostrar una sensibilidad y especificidad adecuadas para establecer la enfermedad o discriminar entre las diferentes presentaciones clínicas. La prueba más reciente de esto es el estudio de Lacy y col., en el que se aplicó el cuestionario GerdQ y se realizó monitoreo del pH esofágico durante 48 h (pHmetría BRAVO®) en 358 pacientes con síntomas sugestivos de ERGE —180 de ellos sin consumo de medicamentos y 178 con inhibidor de la bomba de protones (IBP). Se documentó la exposición ácida anormal en 61% de los pacientes del primer grupo y en 26% del segundo grupo. Entre los pacientes con un cuestionario positivo para ERGE la probabilidad de tener una pHmetría anormal fue de 1.08 en pacientes sin tratamiento y de 1.00 en pacientes con IBP por cada punto extra de calificación en el cuestionario. Al parecer, este cuestionario es útil en pacientes que no toman IBP y tienen calificaciones altas; sin embargo, no es bueno para diagnosticar ERGE cuando se compara con la pHmetría de 48 h.

Actualmente se reconocen tres presentaciones clínicas principales o fenotípicas de la ERGE: enfermedad por reflujo erosiva, enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y esófago de Barrett. El diagnóstico de cada una de ellas se realiza mediante una endoscopia. Independientemente del tipo de presentación clínica de que se trate, los síntomas son similares y se pueden presentarse en todas ellas. La variedad fenotípica más frecuente es la ERNE, que va de 60 a 70% en la población abier-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ta. Cuando a los pacientes con ERNE se les realiza un monitoreo de la exposición esofágica al ácido y la correlación entre la presencia de ese ácido en el esófago y los síntomas se pueden establecer tres subgrupos clínicos: ERNE con exposición anormal al ácido, ERNE con exposición normal al ácido pero correlación sintomática positiva (también llamado esófago hipersensible) y ERNE con exposición normal al ácido y sin correlación sintomática (pirosis funcional). Sin embargo, de acuerdo con los criterios de ROMA III, la pirosis funcional no se debe considerar como parte de la ERGE. En términos generales, los pacientes que debutan con un fenotipo específico de la enfermedad lo conservan a lo largo de su vida y solamente en algunos casos se puede observar progresión a fenotipos más graves.

Los síntomas principales de la enfermedad por reflujo, también llamados típicos o clásicos, son la pirosis y las regurgitaciones. La pirosis es la sensación de ardor o quemadura en el pecho por atrás del esternón; las regurgitaciones son la percepción del contenido gástrico refluido en la garganta e incluso en la boca. Se dice que la presencia de estos síntomas dos o más veces por semana eleva a más de 90% las posibilidades de establecer el diagnóstico de ERGE. Una realidad clínica es que la intensidad de los síntomas no tiene ninguna relación con la presencia o el grado de lesión del epitelio esofágico; dicho de otra manera, los pacientes con síntomas muy intensos pueden tener una endoscopia normal y viceversa.

La causa más frecuente de pirosis es la presencia de ácido en el esófago. Sin embargo, este mismo síntoma puede ser provocado por la presencia de otras sustancias, deglutidas o refluidas, que no necesariamente poseen un pH ácido. Algunos ejemplos son las sales biliares, algunos líquidos y los alimentos con alta osmolaridad, así como volúmenes de gas en pacientes con sensibilidad esofágica alterada e incluso la situación particular de los pacientes que sin estímulo alguno presentan este síntoma (figura 6–5).

En cuanto a las regurgitaciones, se debe establecer mediante semiología el tipo o sabor de las mismas, ya que, de acuerdo con la clínica francesa, pueden ser ácidas, amargas o dulces; las segundas son consecuencia de la llegada de bilis a la boca y las últimas de la regurgitación de alimento y líquidos que no han llegado al estómago, como ocurre en el caso de la acalasia o de la estenosis orgánica de la unión EG, sea de origen péptico o tumoral.

Hasta hace pocos años se pensaba que los síntomas de pirosis y regurgitaciones eran patognomónicos de la ERGE, lo cual en general se puede considerar en nuestros días. Sin embargo, cada vez son más los casos de pacientes con otros síntomas poco frecuentes, en los cuales se ha demostrado una relación con la presencia de una cantidad anormal de ácido en el esófago y la faringe, una sensibilidad exagerada en el esófago y otras alteraciones del sistema nervioso entérico. Estos síntomas, también conocidos como atípicos o extraesofágicos, incluyen dolor torácico no explicado (anteriormente llamado dolor torácico de origen no cardíaco), asma bronquial por reflujo, tos crónica, laringitis posterior,

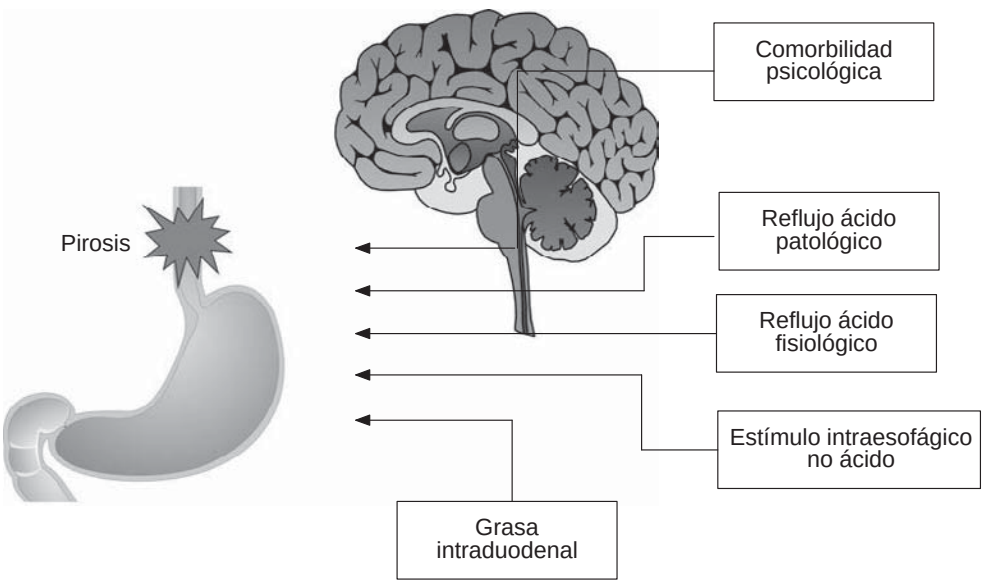



**Figura 6–5.** Mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que participan en la génesis del síntoma pirosis en las diferentes presentaciones clínicas de la ERGE. Modificado de Fass.

aclaramiento faríngeo o "carraspeo", *globus* faríngeo y caries de las caras palatina y lingual de las piezas dentarias.

Otros síntomas, como la sinusitis, la fibrosis pulmonar idiopática, la faringitis, la otitis media de repetición y la apnea del sueño no han demostrado una relación directa con el reflujo gastroesofágico, por lo que continúan en estudio.

Más adelante se revisan algunas características de estas manifestaciones clínicas.

Volviendo a la presentación clásica o esofágica de la ERGE, no se debe olvidar que pueden aparecer algunos síntomas cuya presencia se relaciona con la llegada de complicaciones relacionadas con el daño epitelial esofágico, sea de tipo erosivo o de tipo ulceroso, que se pueden manifestar como disfagia o dificultad para el paso de los alimentos, hemorragia digestiva manifestada como hematemesis o melena, dolor u opresión esternal que comparte semiología clínica con la cardiopatía isquémica, y pérdida de peso no buscada, entre otros.

## MANIFESTACIONES EXTRAESOFÁGICAS

### Dolor torácico no explicado

El dolor torácico no explicado (DTNE) se define como el dolor retroesternal recurrente de tipo anginoso no relacionado aparentemente con patología cardiaca después de una valoración objetiva. Se estima que 50% de los pacientes coronarios tienen síntomas esofágicos. La patología esofágica (ERGE, trastornos de motilidad e hipersensibilidad) representa entre 50 y 60% de las causas de DTNE.

El ácido provoca dolor por sí mismo. Los pacientes con ERGE pueden desarrollar hipersensibilidad aun con cantidades normales de ácido. Ante la presencia de ácido también se puede despertar un aumento en la quimiosensibilidad, que favorece un incremento de la sensibilidad de los mecanorreceptores, dando lugar a la aparición de dolor (figura 6–6).

Además de la ERGE, algunos trastornos de la motilidad esofágica, como el espasmo difuso, el esófago en cascanueces, la acalasia y el EEI hipertónico pueden explicar hasta 28% de los casos con DTNE.

Finalmente, la hipersensibilidad esofágica y las alteraciones centrales en respuesta a los estímulos en los mecanorreceptores esofágicos pueden explicar algunos casos de DTNE.

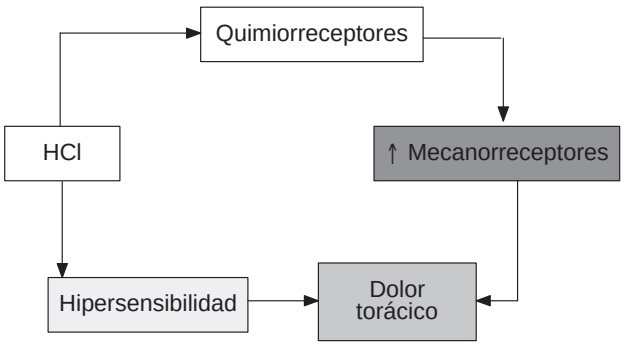



**Figura 6–6.** Mecanismo propuesto para la aparición del dolor torácico no explicado en pacientes portadores de ERGE.

### Síntomas laríngeos

Entre 39 y 55% de los pacientes con síntomas laríngeos tienen ERGE asintomática, pero hasta la fecha no existe un método diagnóstico confiable para confirmar la participación de la ERGE como causa de estos síntomas.

En la actualidad la etiología exacta de las manifestaciones supresofágicas o extraesofágicas permanece confusa. De cualquier manera, se aceptan dos hipótesis al respecto: el contacto directo del material refluido del estómago con la vía aérea y las estructuras faringolaríngeas y la presencia de reflejos vagovagales específicos (figura 6–7).

La mucosa laríngea es más sensible al ácido que la mucosa esofágica, según se hace evidente por la expresión de la isoenzima anhidrasa carbónica que participa con los mecanismos intrínsecos de defensa contra las lesiones provocadas por el ácido. Se cree que la anhidrasa carbónica brinda protección mucosa mediante la neutralización del ácido. La expresión laríngea de esta isoenzima está disminuida comparativamente con su expresión en el esófago. Además, se ha confirmado mediante sensores de pH localizados en la tráquea que las microaspiraciones de ácido se asocian a broncoespasmo.

Por otro lado, un reflejo vago–vagal puede ser el responsable de las manifestaciones supraesofágicas en la ERGE. Se cree que este reflejo inicia con la acidificación del esófago distal y con las microaspiraciones del ácido en la tráquea. La activación de vías aferentes en respuesta a esta acidificación favorece el broncoespasmo, así como la acidificación del esófago distal incrementa la hiperreactividad del epitelio bronquial a la metacolina y la capsaicina.

En condiciones normales existen varios mecanismos de defensa para evitar la llegada del reflujo a la faringe; el EES es un buen ejemplo de ellos. Cuando el ácido

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

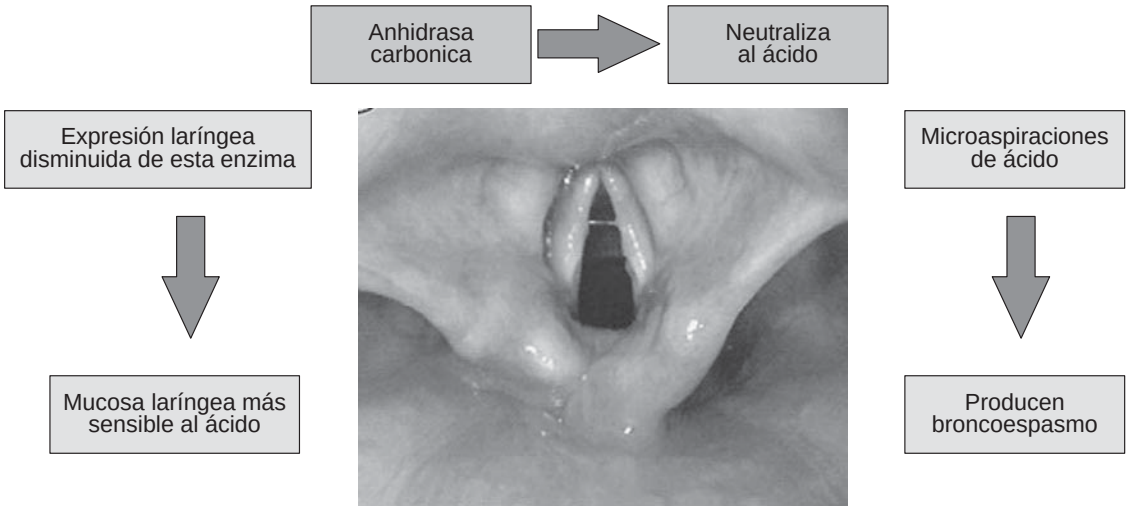



**Figura 6–7.** Mecanismos propuestos en la fisiopatología de los síntomas laríngeos relacionados con la ERGE. Fass R: *Aliment Pharmacol Ther* 2004).

clorhídrico se pone en contacto con la faringe se incrementa la presión basal del EES, evitando una mayor llegada de ácido. Durante la fase más profunda del sueño la presión de este esfínter disminuye de 40 ± 17 mmHg hasta 8 ± 3 mmHg, fenómeno que coincide con el incremento nocturno de la secreción ácida, favoreciendo el daño de la faringe y la laringe en las personas con ERGE. Durante la noche la deglución y la salivación, otros mecanismos de defensa, tienen una función muy disminuida. En términos generales, se sabe que ante la ausencia de pirosis y regurgitaciones es muy raro que los síntomas laríngeos puedan estar relacionados con la ERGE.

## Laringitis posterior

Se estima que 42% de los pacientes con laringitis posterior tienen ERGE. En un estudio acerca de la incidencia de reflujo ácido hacia la faringe utilizando registro ambulatorio de pH con tres sensores se encontró que 75% de los pacientes con laringitis posterior mostraron la presencia de ácido en la faringe, en comparación con 12% de los sujetos control ($p < 0.05$). La presencia de ácido en el esófago proximal durante la noche también es más común en los pacientes con laringitis posterior. En cuanto al tratamiento, existe cierto grado de consenso acerca del uso de IBP en dosis doble por lo menos durante seis meses. En un estudio abierto de 20 pacientes con síntomas supraesofágicos se utilizaron 20 mg de omeprazol tres veces al día durante 12 semanas, logrando 63% de mejoría en la laringitis y, aunque ocurrió una discreta mejoría en los síntomas, no se logró una significancia estadística. Estos resultados sugieren que la laringitis asociada a la ERGE puede ser un problema multifactorial.

## Laringoespasmo

La evidencia que asocia esta condición clínica a la ERGE proviene del hecho de la mejoría observada en estos pacientes al tomar IBP en dosis normal o doble. En un estudio de 10 pacientes con antecedente de disnea paroxística nocturna, quienes fueron sometidos a diferentes estudios, incluida una pHmetría, se demostró ERGE en nueve de ellos, de los cuales seis respondieron al tratamiento. Los autores concluyen que la ERGE puede ser solamente uno de varios factores etiológicos.

## Tos crónica

La ERGE es la tercera causa más común de tos crónica, teniendo al síndrome de escurrimiento posterior como la primera causa y al asma como la segunda. Hasta 75% de los pacientes con tos crónica pueden tener ERGE asintomática.

Un estudio demostró que la acidificación del esófago distal activa un mecanismo reflejo responsable de la tos crónica asociada a la ERGE. En otro estudio se demostró una correlación temporal entre la tos y el reflujo ácido en 57% de los pacientes, con una disminución a 35% ante la presencia de tratamiento. Este resultado sugiere que la supresión ácida puede disminuir el número de reflujos que provocan tos.

### Ronquera

Ocurre hasta en 71% de los pacientes con síntomas laríngeos en quienes se sospecha ERGE. La mayoría de los datos acerca de este síntoma provienen de estudios pediátricos. En 12.5% de 17 niños con ronquera se demostró reflujo ácido patológico en el sensor proximal, mientras que en 68.7% se presentó en el sensor distal. La endoscopia demostró alteraciones epiteliales en 94% de los pacientes.

En otro estudio no controlado de 96 pacientes se administró omeprazol durante 12 semanas, obteniendo mejoría en la ronquera al calificarse mediante un índice de síntomas. Resultados similares se encontraron al utilizar 40 mg de pantoprazol al día durante seis semanas.

### *Globus* faríngeo

Se reporta en 1 a 4% de los pacientes en la consulta de ORL y en 47% de los pacientes en quienes se sospecha ERGE. Su relación con esta última se sustenta en un estudio de 25 pacientes sometidos a laringoscopia, esofagogastroduodenoscopia y un cuestionario de síntomas antes y después de un curso de IBP durante ocho semanas.

La mayoría de los pacientes reportaron mejoría tanto de la ERGE como del *globus* faríngeo ($p < 0.05$). De cualquier manera, la relación entre la ERGE y este síntoma es controversial.

### Aclaramiento faríngeo (carraspeo)

Se reporta hasta en 42% de los pacientes con reflujo laringofaríngeo, pero no se ha logrado establecer una relación objetiva con la ERGE. Los estudios pequeños no controlados sugieren que el uso de IBP asociados o no a procinéticos puede mejorar este síntoma.

## DIAGNÓSTICO

Hay que insistir en que la mejor manera de orientar el diagnóstico de ERGE es el interrogatorio sistemático y cuidadoso de todos los síntomas del paciente. Sin embargo, en un buen número de casos es necesario complementar el interrogatorio con algunos estudios que permitan esclarecer la etiología. Existen muchos métodos diagnósticos que ayudan a establecer no sólo la presencia de ERGE, sino también su gravedad y pronóstico en cada paciente. En general se puede decir que dependiendo de la alteración que se desee buscar o establecer será el método a elegir para iniciar el estudio del paciente.

### Esofagograma

En caso de que el síntoma principal del paciente sea la disfagia se deberá iniciar el complemento diagnóstico con un esofagograma. Esto permite establecer si existe o no una estenosis, su situación anatómica en el esófago, su diámetro aproximado, su longitud, su morfología (si es recta o tortuosa) y la irregularidad de la mucosa involucrada, entre otros aspectos. Para un endoscopista siempre es útil conocer el tipo de estenosis al que se enfrenta, con el fin de preparar el abordaje diagnóstico y terapéutico para cada una. Por ejemplo, es más fácil tratar de rehabilitar una estenosis de origen péptico, que suele ser concéntrica y de 1 a 2 cm de longitud, que una estenosis secundaria a daño por ingestión de cáusticos, que suele ser excéntrica, más larga, irregular y más fibrosa, lo que la hace más resistente a la rehabilitación. El riesgo de perforación es mayor en las segundas (figura 6–8).

### Endoscopia

Para tratar de establecer si el supuesto reflujo gastroesofágico que se sospecha durante el interrogatorio ha provocado daño epitelial se debe recurrir al estudio metro patrón (llamado también estándar de oro), que es la endoscopia digestiva. Con este procedimiento y los avances tecnológicos de magnificación e imagen de banda angosta se pueden investigar, con cada vez mayor precisión, las características del epitelio esofágico, la morfología de los capilares, el sitio de la línea ZZ y su integri-

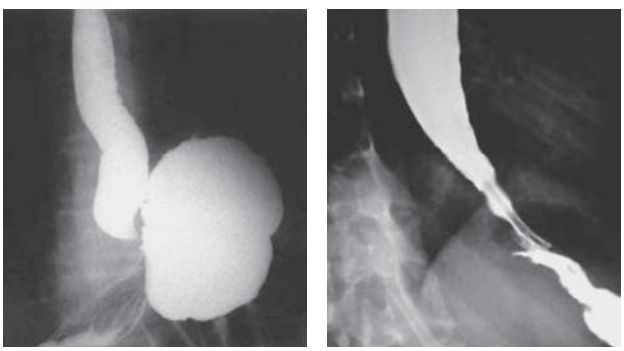


**Figura 6–8.** Esofagograma.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

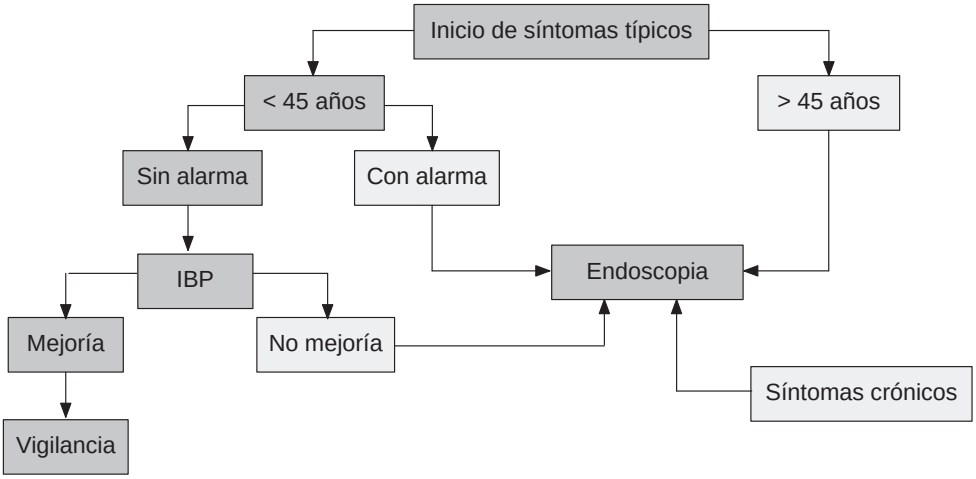



**Figura 6–9.** Algoritmo para la toma de decisiones.

dad, y la presencia de erosiones, ulceraciones o cambios epiteliales que sugieran metaplasia celular, además de que permite la realización de biopsias, cepillados y tinciones que ayudan a orientar en forma intencionada al sitio en el que se toman las muestras histológicas. Es un estudio muy importante, ya que permite categorizar de una manera objetiva el tipo de presentación clínica de la ERGE que porta cada paciente.

Se sabe que esta presentación inicial es la que el paciente manejará durante prácticamente toda su vida con algunos cambios poco significativos, en un porcentaje muy bajo.

Un aspecto importante es el momento adecuado para realizar la endoscopia. En términos generales, un paciente con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico, como pirosis y regurgitaciones, que iniciaron antes de los 45 años de edad y que no se acompañan de síntomas de alarma difícilmente será candidato a la realización de una endoscopia. Por el contrario, en un paciente con síntomas atípicos de más de cinco años de evolución, que no ha respondido al tratamiento médico o que presente síntomas de alarma, como dolor torácico, hemorragia digestiva, disfagia o pérdida de peso no buscada, se debe realizar una endoscopia a la brevedad posible (figura 6–9).

Una vez realizada la endoscopia se puede establecer la presencia o ausencia de alteraciones epiteliales. En caso de existir, y tomando en cuenta el tipo de daño epitelial que se observa durante la endoscopia, las presentaciones clínicas de la ERGE incluyen enfermedad por reflujo erosiva, enfermedad por reflujo no erosiva y esófago de Barrett (figura 6–10).



ERGE erosiva ERGE no erosiva ERGE de Barrett

**Figura 6–10.** Presentaciones clínicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Esta distinción no sólo se restringe a los aspectos morfológicos de los hallazgos, sino que también participa en el aspecto funcional y en el pronóstico de cada una de las presentaciones, ya que el manejo, aunque esencialmente es el mismo, no ofrece ni la misma respuesta en el control de los síntomas ni el mismo éxito en la cicatrización de las lesiones.

En cuanto a la enfermedad por reflujo erosiva (ERGE erosiva), la endoscopia permite establecer la gravedad de la enfermedad tomando en cuenta las diferentes clasificaciones de los hallazgos endoscópicos. La más conocida y tradicional fue la clasificación de Savary–Miller; sin embargo, desde 1994 un grupo de expertos mundiales se reunieron en Los Ángeles, California, para estandarizar las clasificaciones existentes hasta la fecha. Esta nueva clasificación, también conocida como clasificación de Los Ángeles, categoriza las lesiones erosivas encontradas durante un estudio endoscópico con letras del alfabeto que van de la A a la D dependiendo de la extensión de las lesiones y su gravedad. La esofagitis grado A se refiere a la presencia de erosiones longitudinales menores de 5 mm de longitud, no confluentes entre ellas. La esofagitis grado B se refiere a la presencia de erosiones longitudinales mayores de 5 mm de longitud, no confluentes entre ellas. La esofagitis grado C se refiere a la presencia de erosiones mayores de 5 mm de longitud, confluentes entre ellas en dos crestas epiteliales contiguas, pero sin ocupar más de 75% de la circunferencia del esófago. La esofagitis grado D se refiere a la presencia de erosiones mayores de 5 mm de longitud, confluentes entre ellas en dos o más crestas epiteliales contiguas que ocupan más de 75% de la circunferencia del esófago. Los grados A y B se consideran clínicamente como esofagitis leves. Los grados C y D como esofagitis moderadas o graves (figura 6–11).

La endoscopia también es muy útil para establecer la presencia de cambios epiteliales a través de biopsias y permite la vigilancia en el tiempo de la metaplasia intestinal completa, también conocida como esófago de Barrett. De esta manera se puede detectar una displasia de bajo grado, una displasia de alto grado e incluso un carcinoma *in situ* y realizar las acciones pertinentes para tratar adecuadamente al paciente. Algunas técnicas de tinción o cromatoscopia que emplean sustancias como lugol o azul de metileno permiten realzar las características macroscópicas de los diferentes tejidos basándose en su capacidad para absorber dichos colorantes y, de esta manera, dirigir con mucha intención la toma de las biopsias para obtener mejores y más certeros diagnósticos. En la actualidad los avances tecnológicos, como la magnificación, la imagen en banda estrecha o angosta (NBI) y la endotomografía de coherencia óptica, permiten obtener biopsias de sitios muy seleccionados, aumentando la sensibilidad diagnóstica de las mismas (figura 6–12).

En 2006 el Dr. Prateek Sharma propuso una estrategia para medir de una manera objetiva y sistemática el grado de extensión de la metaplasia intestinal y facilitar

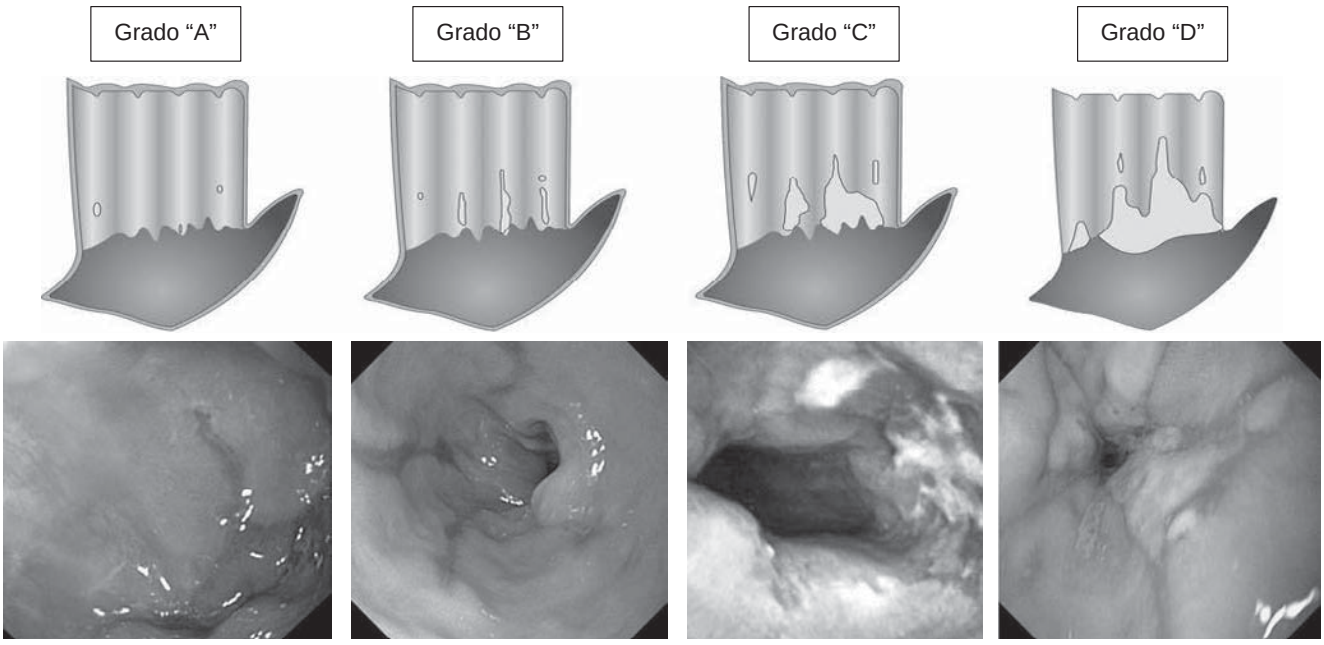



**Figura 6–11.** Clasificación de los Ángeles. Estadifica las diferentes lesiones epiteliales encontradas durante la endoscopia realizada en los pacientes con ERGE erosiva (modificado de Lundell, 1999).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

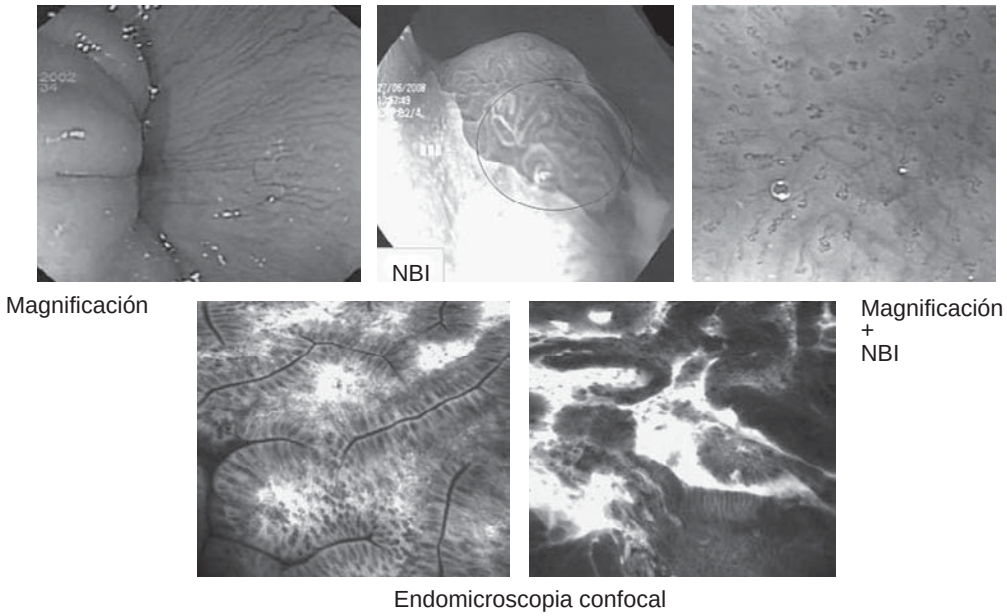



**Figura 6–12.** Diferentes tecnologías endoscópicas.

la vigilancia en el tiempo, por parte de diferentes endoscopistas, del epitelio de Barrett. Primero se debe localizar el sitio en donde terminan los pliegues gástricos, aun cuando formen parte de una hernia hiatal. Posteriormente se deben medir los centímetros hasta donde la metaplasia forma un anillo circunferencial, sin tomar en cuenta las lengüetas o elongaciones del esófago de Barrett; esta medida corresponde a la circunferencia o "C". Finalmente se mide en centímetros la longitud de la lengüeta más larga a partir de la "C" y hasta su punto más proximal; esta medida corresponde a la metaplasia o "M". Esta clasificación se conoce como C & M y permite al endoscopista saber si hay aumento o disminución de la extensión del Barrett al contar con una medición en centímetros de cada porción descrita (figura 6–13).

## Manometría

La utilidad de la manometría esofágica en la ERGE se restringe únicamente al diagnóstico diferencial de algunos casos de disfagia de semiología motora y en los que el esofagograma y la endoscopia no han logrado apoyar algún diagnóstico; también se emplea en los casos de dolor torácico una vez que se ha descartado objetivamente la presencia de cardiopatía isquémica, como en el caso de acalasia, espasmo difuso del esófago y esófago en cascanueces, por mencionar los más importantes. La manometría no da el diagnóstico de la ERGE, pero es muy útil para localizar de manera exacta al EEI, para la posterior colocación de un catéter que mida el pH esofágico durante 24 h, así como también para conocer el estado de la motilidad esofágica antes de una cirugía antirreflujo (figura 6–14).

## pHmetría

El registro del pH esofágico durante 24 h continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la ERGE. Permite distinguir a los pacientes que tienen una cantidad anormal de ácido en el esófago durante un tiempo también prolongado de aquellos que tienen reflujo fisio-

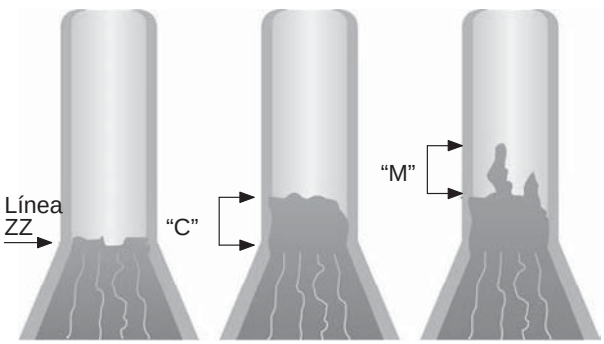



**Figura 6–13.** Clasificación de Praga C & M. Mide los centímetros desde la línea Zz hasta el borde en que la metaplasia es uniforme en la circunferencia (C) y de aquí hasta el punto más proximal de la lengüeta más larga (M). Esto permite vigilar al Barrett a lo largo del tiempo y por diferentes endoscopistas.

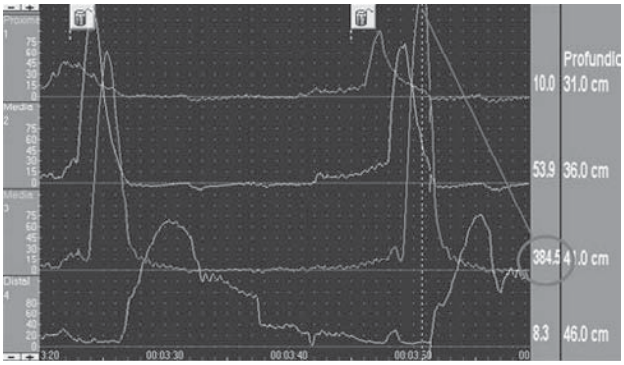



**Figura 6–14.** Trazo manométrico que muestra un esófago "en cascanueces" además de un esfínter esofágico inferior hipertónico. Los síntomas del paciente eran dolor opresivo esternal asociado a disfagia. Los hallazgos explican dichos síntomas. Nótese la presión de hasta 384 mmHg en la amplitud de la onda con línea punteada.

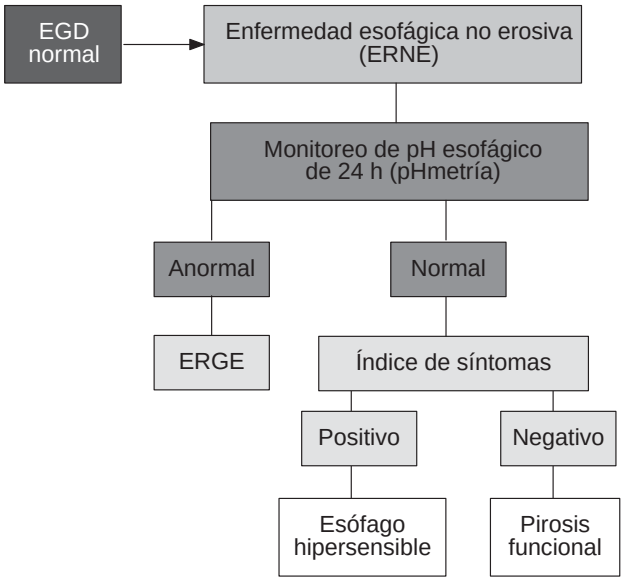



**Figura 6–15.** Algoritmo de estudio en pacientes con síntomas de ERGE y endoscopia normal. Se ilustran las variantes de esófago hipersensible y pirosis funcional con base en el resultado del índice de síntomas.

lógico. Asimismo, da la oportunidad de relacionar la presencia del ácido en el esófago con la aparición de algunos síntomas, como la pirosis o el dolor retroesternal. Esta correlación se conoce como índice de síntomas, el cual se considera positivo cuando es superior a 50% de los eventos. Este estudio se recomienda una vez que se realiza una endoscopia superior que ha resultado normal. De esta manera, y una vez catalogado al paciente como portador de una ERNE, la pHmetría permite determinar si efectivamente el paciente es portador de ERGE, esófago hipersensible o pirosis funcional (figura 6–15). Cada una de estas patologías supone una fisiopatología particular, la cual continúa en estudio en este momento, pero los hallazgos más consistentes orientan hacia las alteraciones en la sensibilidad y la conducción nerviosa, y cambios en la respuesta de centros cerebrales específicos.

## Impedancia eléctrica intraluminal

A principios de la década de 2000 se reportaron los primeros resultados de una nueva tecnología aplicada al estudio de la ERGE con base en las comunicaciones de los doctores Sifrim y Vela, en las que se establecía la presencia de eventos de reflujo no ácido, es decir, de gas, bilis u otras sustancias, en los pacientes que habiendo recibido tratamiento formal con IBP persistían con la sintomatología con poco o ningún cambio (figura 6–16).

Esta tecnología se basa en la medición de los potenciales eléctricos de las membranas de las células epiteliales esofágicas y la resistencia que ofrecen a los cambios que presentan una vez que ocurre la estimulación de las mismas. Esto se logra mediante el uso de un catéter con transductores que tienen la capacidad de realizar estas mediciones, además de poseer también sensores para la medición del pH a lo largo del mismo. De esta manera se puede medir no sólo la presencia de cambios en los potenciales eléctricos, sino también la dirección

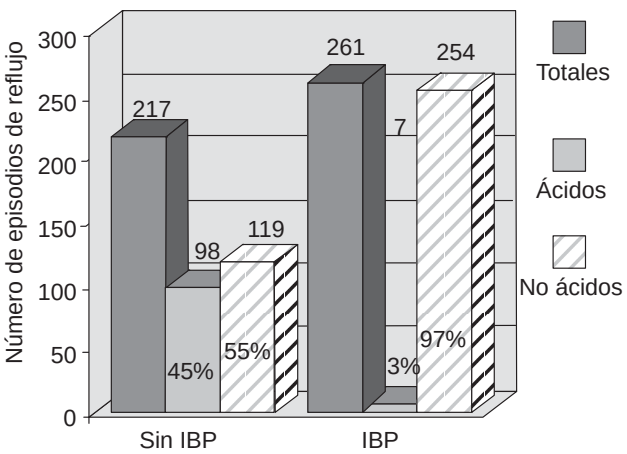



**Figura 6–16.** Gráfica comparativa que muestra el número de eventos de reflujo de tipo ácido, no ácido y totales en dos grupos de pacientes, ya sea utilizando o no IBP como tratamiento. Nótese que en el grupo de pacientes con tratamiento el número de reflujo totales incluso aumenta a expensas del número de reflujo no ácidos (Vela MF: *Gastroenterology* 2001).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hacia donde ocurren, es decir, en sentido proximal o distal, además de medir el pH del líquido o gas, cuya presencia en el esófago produce todos estos fenómenos. Está indicada en los casos de ERNE que no responden a IBP y en los cuales la identificación de reflujo no ácido puede modificar la conducta terapéutica. En la actualidad se considera la mejor opción o al menos la más conveniente en cuanto a costo–eficiencia para los casos de difícil diagnóstico.

### Prueba de Bernstein

La perfusión de ácido clorhídrico 0.1 N a razón de 4 a 8 mL/min en el esófago, o prueba de Bernstein, fue establecida en 1958 para ayudar a diferenciar la angina de pecho del dolor esofágico. Su indicación actual se orienta a relacionar los síntomas esofágicos con la acidificación del epitelio a este nivel. Los resultados positivos de esta prueba son altos en los pacientes con ERGE típica, en comparación con los controles sanos, sugiriendo que la exposición crónica al ácido sensibiliza el esófago. Este concepto se refuerza en estudios que han demostrado una disminución de la sensibilidad al ácido después de un tratamiento de supresión de la secreción ácida en pacientes con esofagitis o sin ella.

A pesar de que se han hecho algunas modificaciones, como la variación del pH de las soluciones para perfusión, en un intento por mejorar los resultados, la sensibilidad de esta prueba para identificar pacientes con ERGE oscila entre 42 y 100%. Esto se debe, en parte, a que los resultados son cualitativos o semicuantitativos. Recientemente se propusieron parámetros cuantitativos:

1. La medición del tiempo en segundos entre el inicio de la infusión y el inicio de los síntomas *(lag time)*.
2. La medición de la intensidad de la percepción del síntoma al final de la perfusión del ácido en una escala de 0 a 20 *(sensory intensity)*.
3. Una calificación de la sensibilidad a la perfusión ácida, que resulta de multiplicar el tiempo de aparición de los síntomas por la intensidad de los mismos, expresada en porcentaje *(lag time x sensory intensity/100)*. La utilidad clínica de estas mediciones aún está por determinarse.

### Distensión esofágica con balón

Esta prueba fue establecida en 1955 para ayudar a diferenciar el dolor esofágico del dolor cardiaco. Se utiliza un balón de látex de 10 a 30 mm de longitud y 25 mm de diámetro unido a un catéter de manometría que se llena con aire en volúmenes progresivos de 10 mL hasta que el paciente experimenta el dolor. Se ha encontrado que la porción esofágica más sensible a la distensión es la proximal y que las mujeres y los hombres jóvenes son más sensibles a la estimulación mecánica. Sin embargo, hay pocos estudios que relacionen la sensibilidad a la distensión del balón en pacientes con ERGE típica, además de que los resultados son ambiguos y heterogéneos.

Se ha encontrado que tanto la disfunción motora como la sensorial pueden contribuir a la sintomatología. En un estudio se encontró una relación inversa entre la gravedad de la esofagitis y la sensibilidad esofágica; los pacientes sintomáticos con menor reflujo fueron más sensibles a la distensión del balón que los pacientes con esófago de Barrett, que fueron menos sensibles. En este mismo estudio se compararon grupos de pacientes con hipersensibilidad esofágica, ERGE típica, síndrome de Barrett y voluntarios sanos, encontrándose que los pacientes con más alta sensibilidad a la distensión del balón fueron los pacientes con hipersensibilidad esofágica.

## TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de la ERGE son controlar los síntomas, curar las lesiones epiteliales y evitar la recurrencia y las complicaciones. Para poder comprender el gran logro alcanzado en el tratamiento de la ERGE es necesario hacer un breve resumen histórico acerca del control del ácido gástrico.

La identificación de la acidez en el estómago como un evento interno, propio del estómago humano, ocurrió en el siglo XIX. Los estudios de la fisiología gástrica de esos días fueron dirigidos por Beaumont en presencia de fístula gástrica de Alexis St. Martin. La regulación central de la actividad digestiva del estómago fue descrita inicialmente por I. Pavlov en sus estudios con perros. En 1902 W. Bayliss y E. Starling descubrieron la hormona secretina y sus efectos estimulantes sobre la secreción pancreática, lo cual ayudó al entendimiento de la regulación hormonal de la secreción gástrica. Edkins descubrió en ese entonces la hormona gastrina.

En esa primera mitad del siglo XIX el reconocimiento del daño que el ácido clorhídrico podía provocar en la mucosa estimuló el estudio y el desarrollo de diversos preparados antiacidez, dietas blandas e infusiones de leche y algunos de sus derivados como opciones terapéuticas. Sin embargo, en esa época la cirugía fue la forma

más efectiva de controlar el ácido y tratar la enfermedad ulcerosa péptica recurrente. Hacia 1881 Billroth, Péan y Rydiger habían realizado resecciones gástricas exitosas y Wölfler había desarrollado la técnica de gastroenterostomía. En el inicio del siglo XX Moynihan de Leeds transformó el tratamiento de la enfermedad ulcerosa en quirúrgico. Con el avance en el entendimiento de la regulación fisiológica en la secreción del ácido clorhídrico, la gastrectomía fue cambiada por la vagotomía introducida por Dragstedt, seguido por Griffith y Harkins en 1957 con la aplicación de la vagotomía selectiva, hasta que en 1967 Holle y Hart introdujeron la vagotomía superselectiva.

Hacia 1964 se sabía que la histamina estimulaba la secreción ácida en el estómago; sin embargo, los antihistamínicos tradicionales no podían bloquear esta secreción. James Black y col. demostraron la existencia de subtipos de receptores de histamina y desarrollaron el primer antagonista de los receptores $H_2$: la burimamida. Esta sustancia no podía ser administrada por vía oral, por lo que la investigación continuó hasta la aprobación de la cimetidina en Inglaterra, en 1976. Hacia 1981, con la sustitución del anillo imidazólico de la cimetidina por un anillo furano nitrogenado se desarrolló una nueva molécula 10 veces más potente y con mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios: la ranitidina, la cual fue el medicamento más vendido a nivel mundial para 1988. Con estos nuevos medicamentos la historia del tratamiento de las enfermedades relacionadas con la acidez, como la ERGE, dio un giro importante, dejando a la cirugía como una alternativa de manejo en complicaciones y eventos de emergencia.

A finales del siglo pasado el conocimiento más completo de la célula parietal y de sus mecanismos de secreción ácida, específicamente de la bomba de protones $H^+K^+$ATPasa, permitió que en 1989 se lanzara al mercado una nueva generación de medicamentos capaces de bloquear casi en su totalidad la secreción ácida del estómago, prácticamente libre de efectos adversos. El primero en aparecer fue el omeprazol, seguido del lansoprazol (1995), el rabeprazol (1999) y el pantoprazol (2000). En 2001 la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el primer medicamento perteneciente a la segunda generación de inhibidores de la bomba de protones, el esomeprazol, cuya característica bioquímica lo sitúa como isómero de una sal específica, lo que le permite disminuir la diferencia que genéticamente existe entre un individuo y otro en el metabolismo del medicamento. En enero de 2009 la FDA aprobó el isómero R del lansoprazol —el dexlansoprazol— para su uso en la ERGE en todas sus variedades clínicas.

## Medidas higiénico–dietéticas

Es innegable que antes de buscar atención médica el paciente que sufre de ERGE intenta controlar sus síntomas de diferentes maneras, la mayoría de ellas totalmente empíricas, pero tradicionales y culturales, que resuelven poco y por poco tiempo el problema. El médico, por su parte, suele sugerirle al paciente cambios en sus hábitos de dieta, higiene y comportamiento en un intento por controlar la pirosis y las regurgitaciones, por lo cual el paciente busca atención médica. Las más comunes son:

- Elevar la cabecera de la cama 15 cm para permitir que la gravedad mantenga el contenido del estómago dentro del mismo. No se deben utilizar almohadas apiladas, ya que esto solamente coloca el cuerpo del paciente en una posición flexionada que agrava el problema al aumentar la presión intraabdominal. Se sugiere dormir en decúbito lateral izquierdo, posición en la cual la curvatura mayor del estómago posee la mayor capacidad para almacenar mayor contenido gástrico evitando su reflujo al esófago.
- Ingerir porciones moderadas de alimentos y evitar las comidas copiosas, sobre todo las relacionadas con la disminución del EEI (grasa, chocolate, café, alcohol, bebidas carbonatadas, menta y otros carminativos). Tomar los alimentos por lo menos entre tres y cuatro horas antes de acostarse para facilitar el vaciamiento gástrico y reducir el volumen del contenido que pueda refluir al esófago.
- Mantener un peso corporal adecuado y utilizar ropa holgada para evitar el aumento de la presión intraabdominal. Evitar realizar ejercicio físico después de comer, lo cual también favorece el aumento de dicha presión.
- Dejar de fumar, ya que además de que el tabaco también relaja el EEI, favorece la mala calidad y cantidad de saliva que ayuda a la neutralización del ácido adherido al esófago a través del aclaramiento químico del mismo.

Aunque estas y otras medidas específicas de cada región geográfica son sugeridas a casi todos los pacientes que sufren ERGE, sólo algunas de ellas, según un riguroso análisis estadístico, han demostrado su validez o superioridad al ser comparadas contra cualquier placebo utilizado e incluso contra la ausencia de aplicación de las mismas. Lo que científicamente ha demostrado su verdadera utilidad es dormir en decúbito lateral izquierdo y evitar el consumo de bebidas carbonatadas y la realización de ejercicio después de los alimentos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Antiácidos

Los antiácidos se han usado desde hace mucho tiempo en el tratamiento sintomático de la ERGE. Entre los más comunes están a las sales de aluminio, de calcio, de magnesio y sodio aisladas o en combinación. Su mayor utilidad es el control sintomático de la ERGE de leve a moderada, aunque es necesario tener en cuenta que sus efectos secundarios, como diarrea, estreñimiento, interacción con otras drogas y asociación con bezoar gástrico, pueden limitar su uso en algunos pacientes.

Su mecanismo de acción es simple: alcalinizan o neutralizan parcialmente el ácido clorhídrico ($HCl^-$) del contenido gástrico e inhiben la acción de la pepsina. Algunos aumentan la secreción de bicarbonato ($HCO_3^-$) y la liberación de prostaglandinas, ejerciendo un efecto de citoprotección. Su potencia se determina por la capacidad que tienen para neutralizar el ácido. Los antiácidos aumentan el pH del estómago, logrando un pH de 4 a 5, con acción inmediata hasta por tres horas, especialmente si son administrados con alimentos o una hora después. Cuando se ingieren con el estómago vacío su acción dura sólo entre 20 y 60 min. La dosis recomendada de antiácido es de 0.5 a 1 mL/kg/dosis en un total de cuatro a ocho dosis al día, administrado entre una y tres horas después de los alimentos.

Existe una nueva generación de antiácidos que no se limitan exclusivamente a la neutralización del $HCl^-$, sino que poseen propiedades que les ayudan a depositarse exclusivamente en los sitios en donde el epitelio ha sufrido algún tipo de lesión, gracias a su capacidad de reaccionar con los cambios eléctricos a nivel de la membrana cuando éstas han desaparecido o bien a su facilidad para unirse a las sales biliares evitando el daño que producen en el epitelio sano. Algunos de estos nuevos antiácidos son el sucralfato, el magaldrato y la hidrotalcita.

Aunque pueden favorecer el control de la pirosis en forma rápida, en algunos pacientes con ERGE de leve a moderada el tiempo de acción es muy limitado y no muestran ninguna superioridad sobre otros medicamentos, como los antagonistas de los receptores $H_2$ de histamina ($ARH_2$) o los inhibidores de la bomba de protones $H^+K^+$ATPasa (IBP).

## Antagonistas de los receptores $H_2$ ($ARH_2$)

Fueron introducidos en 1976. La cimetidina dio un giro completo y definitivo en el manejo de las enfermedades relacionadas con la acidez. En 1981 la ranitidina fue aprobada y se convirtió en el medicamento de mayor venta mundial después de la Aspirina®. Estos medicamentos no sólo lograron controlar los síntomas típicos de la ERGE por más tiempo y de forma más duradera, sino que también lograron cicatrizar las lesiones erosivas y ulcerosas que se presentaban en los pacientes con ERGE en un tiempo menor, con una alta tasa de éxito. El porcentaje de curación de la esofagitis con $ARH_2$ oscila en 52%, en comparación con el placebo, que apenas es mayor de 20% (figura 6–17).

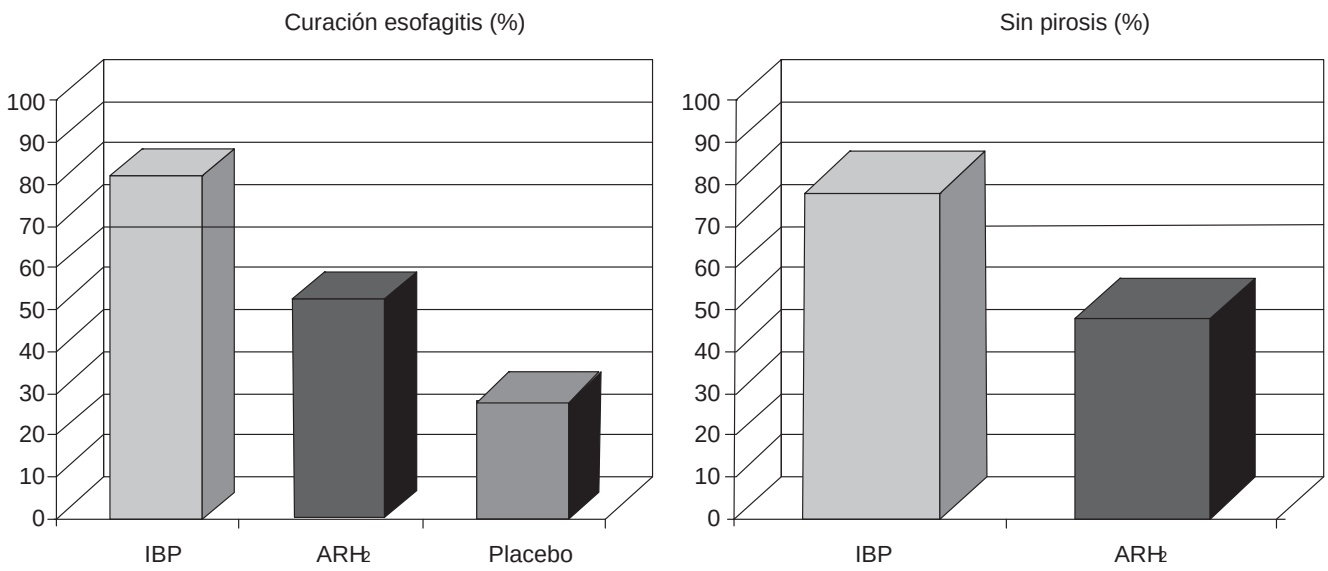



**Figura 6–17.** Gráficas comparativas que muestra el porcentaje de éxito en el control de los síntomas y en la curación de la esofagitis a ocho semanas de uso con IBP, $ARH_2$ y placebo (Chiba N: *Gastroenterology* 1997).

Estos medicamentos inhiben la secreción de ácido gástrico mediada por la histamina y otros $ARH_2$ de manera competitiva. Su acción es dependiente de la dosis y el grado de inhibición es proporcional a la concentración del fármaco en el plasma. Asimismo, inhiben además la secreción de ácido mediada por la gastrina y, en menor grado, la dependiente de los agonistas muscarínicos. Los $ARH_2$ se absorben con rapidez y eficiencia después de la administración oral; aunque sujetos al metabolismo hepático, los niños tienen un mayor aclaramiento renal para estos fármacos (70%) en relación con los adultos; por tanto, ante un trastorno renal se requiere reducir la dosificación de estos medicamentos. La ranitidina tiene un mayor metabolismo hepático, por lo que en pacientes con insuficiencia hepática se deben disminuir las dosis. Los efectos secundarios más frecuentes de la cimetidina incluyen cefalalgia, mareos, náuseas, mialgias, pancitopenia, trastornos de la función inmunitaria, ginecomastia, colestasis y leve incremento de la concentración plasmática de creatinina. Para la ranitidina se han referido efectos similares, pero menos frecuentes.

## Inhibidores de la bomba de protones $H^+K^+$ATPasa

Sin duda son el mejor grupo de medicamentos para el tratamiento de la ERGE en cualquiera de sus formas y etapas clínicas. El primero en aparecer fue el omeprazol (1989), seguido del lansoprazol (1995), el rabeprazol (1999) y el pantoprazol (2000). En 2001 la FDA aprobó el esomeprazol y en 2009 el dexlansoprazol, el último IBP comercializado en México desde octubre de 2011. Desde su inicio demostraron en forma clara y contundente su superioridad para el tratamiento de la ERGE, tanto en el control de la pirosis y otros síntomas atípicos, como en la cicatrización de las lesiones epiteliales cuando son comparados con otros medicamentos (figura 6–17). Desde los primeros ensayos clínicos demostraron una eficacia de 84% para cicatrizar lesiones epiteliales y 77% para controlar la pirosis en 12 semanas en pacientes con esofagitis grados II a IV de Savary–Miller, en comparación con los antagonistas de los receptores $H_2$, que demostraron 52 y 48%, respectivamente, para ambos parámetros.

Es oportuno comentar de la utilidad de los IBP no sólo en el tratamiento, sino también en el diagnóstico de la ERGE o de los síntomas relacionados con la acidez. La manera de hacerlo es con base en la llamada prueba terapéutica o tratamiento de prueba. Inicialmente, tanto el Dr. Ronnie Fass como el Dr. Sammy Achem establecieron la utilidad de esta prueba en pacientes con dolor torácico de origen no determinado. Consiste en administrar un curso de IBP con dosis doble antes del desayuno y dosis estándar antes de la cena durante dos semanas y valorar el control o incluso la desaparición de los síntomas en un paciente. De esta manera se podía inferir la relación de los síntomas con la presencia de ácido en el esófago. Posteriormente se realizaron modificaciones de esta prueba y, actualmente, se utiliza en dosis estándar antes del desayuno y antes de la cena durante dos semanas para establecer en forma empírica la presencia de ERGE. Obviamente, esta prueba sólo está indicada en los pacientes menores de 45 años de edad, con síntomas de ERGE de reciente inicio y sin datos de alarma.

Para el manejo de las diferentes presentaciones clínicas de la ERGE las estrategias son diferentes. En el caso de la ERGE erosiva se ha establecido que se debe utilizar el IBP por lo menos durante ocho semanas, ya que solamente en este tiempo se pueden alcanzar tasas de cicatrización de las erosiones que superen el 90%. En algunos casos de esofagitis grados C y D de Los Ángeles pueden ser necesarias hasta 12 semanas. En el caso de la ERGE no erosiva el control de los síntomas no es tan exitoso, ya que oscila entre 60 y 65% en el mejor de los casos. Esto demuestra la complejidad de la fisiopatología en la producción de los síntomas en los pacientes portadores de esta condición. Es en estos pacientes en quienes la impedancia eléctrica intraluminal pudiera tener alguna utilidad clínica. De hecho, se ha visto que en un grupo de pacientes con ERGE no erosiva el uso de medicamentos tricíclicos en dosis bajas puede mejorar e incluso controlar los síntomas. En el esófago de Barrett el uso de IBP debe ser indefinido, independientemente de la presencia de síntomas, ya que la sola presencia de esta metaplasia supone el cambio en la sensibilidad del tejido al ácido. En pacientes jóvenes con síndrome de Barrett y buena respuesta al control del ácido con IBP se debe tomar en cuenta la posibilidad del manejo quirúrgico ante la necesidad del consumo de IBP de por vida.

Un aspecto especial del manejo de la ERGE es la presencia de manifestaciones atípicas de la misma. Como se comentó, la conducta actual es utilizar IBP en dosis doble, por ejemplo omeprazol de 20 mg o su equivalente antes del desayuno y la cena durante 14 días. Si hay una respuesta favorable en la disminución de los síntomas se puede considerar que el paciente podrá responder a este tratamiento en el largo plazo. Se indican por lo menos tres meses continuos de manejo para todas las manifestaciones relacionadas efectivamente con la ERGE, como la laringitis posterior, la tos crónica, el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asma y las caries dentales. Los trabajos recientes señalan que en caso de que en tres meses no haya mejoría o control de los síntomas, difícilmente dichos síntomas están relacionados con la ERGE, por lo que se sugiere continuar el estudio del paciente orientado a otras patologías. Cada vez queda más claro que el número de casos verdaderos de ERGE y manifestaciones extraesofágicas es menor al reportado inicialmente.

A pesar de que en términos generales todos los IBP son lo mismo, existen algunas diferencias entre ellos que merecen ser mencionadas. En 2003 Miner y col. compararon entre sí a todos los IBP existentes hasta entonces en términos de su capacidad para mantener un pH mayor de 4 en el estómago. Encontraron que el esomeprazol fue el único que en 14 h logró el pH, mientras que el rabeprazol (12.1), el omeprazol (11.8), el lansoprazol (11.5) y el pantoprazol (10.1) no lograron rebasar las 12 h con este control. Sin embargo, los estudios recientes de farmacocinética que han comparado el dexlansoprazol con el esomeprazol reportan que aunque en el lapso de 0 a 12 h posteriores a la dosis la efectividad para mantener un pH mayor de 4 en el estómago fue muy similar, en el periodo de 12 a 24 h posteriores a la dosis y en el periodo total de 24 h el dexlansoprazol fue más eficiente que el esomeprazol.

Existen estudios que sugieren una mayor rapidez de acción en el control de los síntomas con el lansoprazol y el rabeprazol. Sin embargo, el esomeprazol, isómero óptico del omeprazol, ha permitido lograr entre 45 y 47% de pacientes libres de pirosis en el primer día de tratamiento, en comparación con el omeprazol (32 a 37%), logrando una semana completa sin síntomas después del quinto día de tratamiento (omeprazol = 8 a 9 días). En estos estudios la desaparición de la sintomatología se correlacionó en forma más fidedigna con la curación de la esofagitis en 83% de los casos (omeprazol = 73%), ofreciendo ganancias terapéuticas totales de 11 a 13%, independientemente del grado de esofagitis. El esomeprazol ha sido estudiado en estrategias de tratamiento a largo plazo; en el caso de la "libre demanda" promedia una toma cada tres días con resultados clínicos similares a la estrategia de dosis continua.

Todos los IBP tienen metabolismo hepático a través del sistema del citocromo P–450 (CYP450). Prácticamente todos siguen la vía dependiente del CYP2C19, excepto el pantoprazol, que utiliza preferentemente al CYP2C9, lo cual le confiere una seguridad mayor y un menor riesgo de interacciones con otros medicamentos que se metabolizan a nivel del citocromo P–450, evitando el ajuste de dosis en pacientes de mayor edad o en quienes tienen indicación de otros medicamentos, como antimicóticos, benzodiazepinas y antiagregantes plaquetarios. A pesar de su eficacia, la principal preocupación acerca del uso de los IBP sigue siendo la seguridad de su uso a largo plazo. Entre los principales aspectos referentes a la seguridad farmacológica de estos compuestos se encuentran la hiperplasia de las células parecidas a las enterocromafines y la aparición de tumores carcinoides, gastropatía atrófica, sobrecrecimiento bacteriano e infecciones enterales, así como la mala absorción de grasas, vitaminas y minerales. Los estudios realizados a diferentes niveles confirman la seguridad de dichos compuestos a largo plazo, incluso en dosis tan altas como 120 a 140 mg al día, en el caso de gastrinoma. En 2009 y 2010 surgieron varios reportes que alertaron sobre la mayor incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad, infecciones por *Clostridium difficile* y fracturas vertebrales y de cadera en pacientes que consumían IBP de manera crónica. Sin embargo, en un metaanálisis de 2011 se concluyó que estos reportes iniciales fueron hechos con base en estudios metodológicamente deficientes y que al revisar estudios de buena calidad científica la presencia de estos eventos adversos relacionados con el uso de IBP dejaba muchas dudas. En la actualidad se recomienda evaluar adecuadamente cada caso en particular y prescribir IBP por el tiempo que realmente se requiera.

Nadie duda en la actualidad de la potencia, eficacia y seguridad a corto y largo plazos de los IBP. Sus indicaciones clínicas cada vez son más claras y mejor demostradas en ensayos clínicos bien diseñados, con estrategias de tratamiento a largo plazo, con mejor costo–beneficio y mejor costo–eficacia para los pacientes. Los IBP representan la primera línea de tratamiento en el espectro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en cualquiera de sus presentaciones clínicas, tanto en el manejo inicial como en el tratamiento de mantenimiento, sea en estrategia continua, intermitente o a libre demanda. Finalmente, hay dos aspectos importantes del manejo de la ERGE con IBP. Por su característica de patología crónica y recurrente se debe utilizar tratamiento de mantenimiento para valorar la dosis eficaz mínima que garantice el control de los síntomas y la aparición de recaídas. Algunos detractores de los IBP han propuesto que su uso prolongado puede tener diversos efectos colaterales; sin embargo, la prueba del tiempo los ha colocado como uno de los grupos de medicamentos más eficaces y seguros en la historia de la farmacología médica, quedando manifiesto que solamente se han documentado aumento de las infecciones de las vías respiratorias, aumento de los casos de *Clostridium difficile*, mayor riesgo de fracturas vertebrales y de cadera y disminución de los niveles de vitamina $B_{12}$ en algunos pacientes.

Un concepto importante a tomar en cuenta es la presencia de ERGE refractaria al tratamiento médico, la cual se define como la falla para lograr una completa curación de la esofagitis y una respuesta satisfactoria sintomática después de haber concluido un curso completo de dosis estándar de IBP. Se estima que la incidencia de ERGE refractaria a tratamiento ocurre en alrededor de 30% de los casos y que antes de establecerla como diagnóstico se deberá de descartar la presencia de la falta de apego del paciente al tratamiento, la presencia del fenómeno de fuga ácida nocturna, el metabolismo acelerado del medicamento por parte del paciente, la presencia de reflujos no ácidos y la hipersensibilidad esofágica, entre otros.

## Cirugía

Es el mejor tratamiento para los pacientes con síntomas típicos, con buena respuesta clínica a los IBP y que estén bien estudiados, habiéndose descartado otras patologías u otras variantes de la ERGE.

Su éxito se basa en la eficiente corrección de la barrera antirreflujo, evitando no sólo el regreso del ácido sino de todo el contenido gástrico, incluidos la pepsina, las sales biliares, el alimento y otros factores que pueden ser nocivos. Esto supone un mayor control durante un mayor tiempo, incluso en situaciones especiales, como el esófago de Barrett.

En cuanto al procedimiento quirúrgico, se sugiere utilizar la técnica de Nissen de 360°, ya que ha demostrado mejores resultados en el control de la ERGE a largo plazo. Aunque esta técnica no difiere por el tipo de acceso, actualmente se prefiere el laparoscópico, ya que ofrece mayores ventajas de visualización durante la cirugía, menos invasión y recuperación en un tiempo más corto. Como es de suponer, para el tratamiento quirúrgico es muy importante la experiencia del cirujano, ya que depende de quien lo realiza.

El tratamiento quirúrgico de la ERGE está indicado en pacientes con ERGE de tipo erosivo que han tenido una respuesta satisfactoria al uso de los IBP, que requieren dosis elevadas en forma continua y que por su edad temprana suponen un uso prolongado de estos medicamentos. Los pacientes con metaplasia de Barrett pueden resultar muy beneficiados con este tipo de manejo. En forma secundaria se puede tomar esta decisión de tratamiento en los pacientes que deseen suspender el uso de IBP, sea por costos o por simple comodidad. Esta indicación es relativa, por lo que se deberá estudiar cada caso en forma particular. Es muy importante que antes de tomar la decisión de indicar una cirugía antirreflujo en un paciente con ERGE se esté completamente seguro de que los síntomas están relacionados con el ácido, sea por la presencia de erosiones esofágicas durante la endoscopia, por la buena respuesta a los IBP o por la confirmación mediante una pHmetría ambulatoria de 24 h. La utilidad de la cirugía antirreflujo en la ERGE no erosiva y en la ERGE atípica, aunque está apoyada en algunas investigaciones clínicas, no alcanza los índices de control de los síntomas reportados en la ERGE erosiva, por lo que se deberá esperar la realización de más estudios bien controlados, con un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento.

## Tratamiento endoscópico

Aunque ha habido numerosos intentos por ofrecer una alternativa de manejo endoscópico para los pacientes con ERGE, el tiempo ha limitado la utilidad de la mayoría de ellos, incluso la FDA ha prohibido su aplicación. Actualmente las únicas técnicas que han demostrado utilidad son la de radiofrecuencia, o Stretta®, y la gastroplicatura vertical (figura 6–17). Sin embargo, el grupo de pacientes que se han beneficiado de estas técnicas tienen hernias hiatales pequeñas y responden adecuadamente al uso de IBP, por lo que su indicación absoluta aún está en estudio.

## Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

A pesar de la gran cantidad de recursos para el diagnóstico oportuno y el tratamiento de la ERGE, en algunos pacientes se pueden presentar complicaciones. Las más reconocidas son la esofagitis erosiva, las úlceras esofágicas, la hemorragia, la estenosis cicatrizal, la aparición de metaplasia intestinal completa (esófago de Barrett) y el adenocarcinoma de esófago.

Las erosiones esofágicas y las úlceras se diagnostican con facilidad a través de una endoscopia. Su tratamiento ya fue revisado en el apartado correspondiente. Sin embargo, en ocasiones la cantidad y la gravedad del daño epitelial pueden alcanzar los lechos vasculares venosos o arteriales y originar una hemorragia que se puede manifestar como anemia, melena o hematemesis.

Para el tratamiento de la hemorragia secundaria al daño epitelial en la ERGE se indica el uso de técnicas endoscópicas, ya sea mediante inyección de sustancias que favorecen la hemostasia o con la aplicación de calor a través de sondas especiales o incluso rayo láser. El uso

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

combinado con IBP en bolo o infusión endovenosa permite el mejor control y curación de la hemorragia y las lesiones que la ocasionan.

La cicatrización de las úlceras esofágicas puede favorecer la disminución del calibre del órgano, ya que cuando alcanzan un diámetro de 13 mm o menos aparece disfagia de semiología orgánica. Gracias a la endoscopia se puede lograr la rehabilitación del esófago mediante dilataciones mecánicas o hidrostáticas, lo cual devuelve el calibre normal o casi normal, aliviando la disfagia. La complicación más temida de la dilatación esofágica es la perforación.

Sin embargo, la complicación más grave es la aparición de metaplasia intestinal completa en el esófago (esófago de Barrett), considerada como lesión premaligna de adenocarcinoma esofágico. Aunque en la realización de la endoscopia se puede sospechar la presencia del Barrett por sus características distintivas, el diagnóstico definitivo se realiza mediante histopatología confirmando la presencia de glándulas productoras de moco en un epitelio intestinal metaplásico. La posibilidad de encontrar esófago de Barrett en una endoscopia oscila entre 6 y 8%, y la probabilidad de que el epitelio se transforme en adenocarcinoma es de 0.5% cada año. Se recomienda la vigilancia con endoscopia y biopsias circunferenciales cada 2 cm en periodos de tres años en quienes solamente se detecta metaplasia intestinal, cada 6 a 12 meses en quienes se confirma displasia de bajo grado y cada tres meses en quienes se confirma displasia de alto grado. En estos últimos pacientes es necesario considerar otras estrategias, como la resección del epitelio o la extirpación del esófago.

Ni el tratamiento médico ni el quirúrgico aseguran la curación del esófago de Barrett, entendiendo por esto la regresión del epitelio metaplásico al epitelio normal plano estratificado. Sin embargo, se recomienda utilizar cualquiera de estas dos estrategias para evitar la inflamación del tejido metaplásico y su progresión a displasia. Los estudios recientes confirman que la resección endoscópica del epitelio metaplásico apoyada por técnicas de terapia fotodinámica ofrece los mejores resultados en la desaparición del epitelio de Barrett y del epitelio con cambios displásicos o carcinoma *in situ* limitado a la mucosa.

## REFERENCIAS


1. Achem SR, de Vault KR: Recent development in chest pain of undetermined origin. *Curr Gastroenterol Rev* 2000;2: 201–209.
2. Ali T, Roberts DN, Tierney WM: Long–term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122(10): 896–903.
3. Behm BW, Peura DA: Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(4):439–445.
4. Bernstein LM, Baker LA: A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958;34:760–781.
5. Bredenoord AJ, Foz M, Kahrilas PJ *et al.:* Chicago classification criteria of esophageal motility disorders in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012;28(Suppl 1):57–65.
6. Breumelhof R, Smout AJ: The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24–hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160–164.
7. Carlsson R, Dent J, Bolling Sternevald E *et al.:* The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023–1029.
8. Carlsson R, Frison L, Lundell L *et al.:* Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis (abstract). *Gastroenterology* 1996;110: A77.
9. Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C *et al.:* Is the esopagheal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1999;34:454–458.
10. Cui R, Zhou L, Lin S *et al.:* The feasibility of light microscopic measurements of intercellular spaces in squamous epithelium the lower–esophagus of GERD patients. *Dis Esophagus* 2011;24(1):1–5.
11. De Aquino JP, Brophy JM: The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. *BMC Med* 2012;8:81.
12. Dent J, Brun J, Fendrick AM *et al.:* An evidence–based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop report. *Gut* 1999;44(Suppl 2):S1–S16.
13. Dent J, El–Serag HB, Wallander MA *et al.:* Epidemiology of gastro–esophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710–717.
14. Dent J, Brun J, Fendrick AM *et al.:* An evidence–based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop report. *Gut* 1999;44(Suppl 2):S1–S6.
15. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J *et al.:* An evidence–based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut* 1999;44(Suppl 2).
16. Eubanks TR, Omelanczuk P, Richards C *et al.:* Outcomes of laparoscopic anti–reflux procedures. *Am J Surg* 2000;179: 391–395.
17. Falk GW: Is conventional endoscopic identification of non–erosive reflux disease adequate? *Digestion* 2008;78(Suppl 1):17–23.
18. Fang J, Bjorkman D: A critical approach to non–cardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):958–968.
19. Fass R, Achem SR, Harding S, Mittals RK, Quigley E: Re-

view article. Supra–oesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease and the role of night–time gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 9):26–38.
20. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM *et al.:* Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161–2168.
21. Fass R, Naliboff B, Higa L *et al.:* Differential effect of long–term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998;115: 1363–1373.
22. Fass R, Yalam JM, Camargo L *et al.:* Increased eosophageal chemoreceptor sensitivity to acid in patients after successful reversal of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1997;42: 1853– 1858.
23. Fass R: Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(Suppl 3): 3–7.
24. Grade A, Pulliam G, Johnson C *et al.:* Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2040–2043.
25. Genta RM, Magner DJ, D'Amico D, Levine DS: Safety of long–term treatment with a new PPI, esomeprazole in GERD patients. *Gastroenterology* 2000;118:A16.
26. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB: Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160–167.
27. Irwin RS, Curley FJ, French CL: Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640–647.
28. Jack Cl, Calverley PM, Donnelly RJ *et al.:* Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro–oesophageal reflux. *Thorax* 1995;50:201–204.
29. Johnsson F, Roth Y, Damgaard Pedersen NE *et al.:* Cimetidine improves GERD symptoms in patients selected by a validated GERD questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;7:81–86.
30. Johnsson F, Joelsson B: Reproducibility of ambulatory oesophageal pH monitoring. *Gut* 1988;29:886–889.
31. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ *et al.:* Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987;92:466–471.
32. Kahrilas PJ: Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):S15–S23.
33. Kahrilas PJ, Falk G, Johnson D, Schmitt C, Collins D *et al.:* Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000.
34. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24–hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101:1–78.
35. Kramer P, Hollander W: Comparison of experimental esophageal pain with clinical pain and angina pectoris and esophageal disease. *Gastroenterology* 1955;29:719–743.
36. Lacy BE, Chehade R, Crowell MD: A prospective study to compare a symptom–based reflux disease questionnaire to 48–h wireless monitoring for the identification of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1604–1611.
37. Lind T, Havelund T, Carlsson R *et al.:* Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 974–979.
38. Lundell LR, Dent J, Bennett JR *et al.:* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–180.
39. Mansfield LE, Stein MR: Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978;41: 224–226.
40. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M *et al.:* Reliability of 24–hour pHmetry in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989;34:71–78.
41. Neumann H *et al.:* Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications. *Gastroenterology* 2010;139:388–392.
42. Oelson S, Joelson IB, Lundborg A, Walan A, Wallander MA: Safety experience from long–term treatment with omeprazole. *Digestion* 1992;51(Suppl 1):93–101.
43. Paterson WG, Selucky M, Hynna Liepert TT *et al.:* Effect of intraesophageal location and muscarinic blockade on balloon distension–induced chest pain. *Dis Dis Sci* 1991;36: 282–288.
44. Richter JE, Kahrilas PJ, Hwang C, Marino V, Hamelin B: Esomeprazole is superior to omeprazole for the healing of erosive esophagitis (EE) in GERD patients. *Gastroenterology* 2000;118:A20.
45. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg Knol EC *et al.:* Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1997–2000.
46. Sharma RK, Reddy HK, Sharma RK *et al.:* The interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors (PPA): is there any clinical relevance? *Clin Pharmacol Adv Applic* 2010.
47. Stein MR: Possible mechanism of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003;115 (Suppl 3A):S55–S59.
48. Talley NJ, Fullerton S, Junghard O *et al.:* Quality of life in patients with endoscopy–negative heartburn: reliability and sensitivity of disease–specific instruments. *Am J Gastroenterol* 2006;101:18–28.
49. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KPJ *et al.:* Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long–term management of patients with endoscopy–negative GERD: a placebo–controlled trial of on–demand therapy for 6 months. *Gastroenterology* 2000;118:A658.
50. Thurnheer R, Henz S, Knoblauch A: Sleep–related laryngoespasm. *Eur Respir J* 1997;10:2084–2086.
51. Trimble KC, Pryde A, Heading RC: Lowered oesophageal sensory thresholds in patient with symptomatic but not excess gastro–oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995;37:7–12.
52. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R: Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Nedck Surg* 1999;120:672–677.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

53. Uscanga L, Nogueira JR, Gallardo E *et al.:* Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Resultados del consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de la ERGE. Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(3):215–222.
54. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent, Jones R *et al.:* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence–based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–1920.
55. Vieth M, Haringsma J, Delarive J *et al.:* Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol* 2001;36: 1123–1127.
56. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M *et al.:* A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106–1110.
57. Weusten BL, Akkermans LM, van Berge Henegouwen GP *et al.:* Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatiotemporal reflux characteristics. *Gastroenterology* 1995;108:1739–1744.
58. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB *et al.:* The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24–hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988;83: 358–361.
59. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE *et al.:* Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high–dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:777–785.
60. Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H *et al.:* Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000;118:1553–1556.
61. Wu WC: Ancillary tests in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1990;19:671–682.

Capítulo 7

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños y adolescentes

*Solange Heller Rouassant*

## INTRODUCCIÓN

Los niños y los adolescentes, y con más frecuencia los lactantes, presentan regurgitaciones, reflujo gastroesofágico (RGE) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Es importante diferenciar las entidades que pueden ser fisiológicas, como las dos primeras, de las entidades patológicas, como la ERGE.

Se define regurgitación como el regreso involuntario de alimentos o secreciones previamente deglutidos al interior y fuera de la boca. De acuerdo con los criterios de Roma III (modificados en 2006 para clasificar los trastornos funcionales digestivos en varias categorías de enfermedades de edades adultas, y en dos categorías pediátricas, la de niños escolares/adolescentes y la de neonatos/lactantes y preescolares), se define la "regurgitación del lactante" como la que se presenta en lactantes de 3 a 12 meses de edad, con regurgitaciones dos o tres veces al día por tres semanas o más, y ausencia de síntomas como arqueo, hematemesis, aspiración bronquial, apnea, detención del crecimiento, dificultades en la deglución o postura anormal.

El reflujo gastroesofágico fisiológico es el movimiento retrógrado de contenido gástrico del estómago al esófago que se presenta en condiciones normales a cualquier edad y es muy frecuente en la niñez, en especial en el primer año de vida.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico se define como el reflujo de contenido gástrico a esófago que produce síntomas y complicaciones.

La *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) y la *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) publicaron en el año 2009 una guía de práctica clínica de RGE pediátrico, diseñada como un documento basado en evidencias con recomendaciones de evaluación y manejo de RGE y ERGE en población pediátrica, y que puede ser muy útil en la práctica clínica diaria. El objetivo de este capítulo es ofrecer una revisión de los conceptos actuales de ERGE en población pediátrica con base en esta guía, con un enfoque diagnóstico y terapéutico.

## EPIDEMIOLOGÍA

En los primeros meses de vida las regurgitaciones son frecuentes y no se consideran patológicas; sin embargo, los padres de los lactantes que las presentan pueden verlas como un problema médico. Nelson reportó una prevalencia de por lo menos un episodio de regurgitación en lactantes de 0 a 3 meses de edad, con un máximo de regurgitaciones en 67% de lactantes a los cuatro meses, una reducción gradual en su número después de los seis a siete meses, y presencia de episodios de regurgitación en 5 a 10% de lactantes de 10 meses de edad. En otras series se observó que un porcentaje alto de lactantes que presentan ERGE mejoran después de 6 a 12 meses de haber sido diagnosticados.

Como los niños pueden presentar regurgitaciones, RGE y ERGE, y la división entre regurgitación, RGE fisiológico y ERGE no siempre es muy clara, es difícil estimar la frecuencia real de ERGE en población pediátrica, aunque se considera que a nivel mundial su frecuencia es de 1 a 8% en lactantes y niños.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En estudios de monitoreo de pH esofágico de 24 h se refiere que 12% de niños de 0 a 6 años de edad, 6% de niños de 6 a 12 años, y de 2 a 4% de adultos pueden tener un pH esofágico < 4 prolongado anormal.

Muchos niños que presentan RGE como lactantes pueden seguir teniendo síntomas durante toda la infancia. Waring observó que los niños que cursaron con RGE después del año de edad tuvieron mayores posibilidades de presentarlo como adultos (de 225 adultos con RGE, 63% tuvieron síntomas de RGE en la infancia), y también que la persistencia de síntomas incrementó el riesgo de enfermedad de Barrett y de adenocarcinoma esofágico.

## FISIOPATOLOGÍA

En el desarrollo de la ERGE existen factores que contribuyen al RGE, a los síntomas y al daño de la mucosa esofágica, que se dividen en cuatro grupos:

1. Factores gastroduodenales, como el ácido y la pepsina, y líquidos duodenales (bilis y tripsina) que contribuyen al daño de la mucosa en presencia de ácido y pepsina, al retraso en el vaciamiento gástrico y a la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, que al condicionar gastritis reduce la producción de ácido gástrico.
2. Factores de la unión gastroesofágica, como son las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (se ha visto que los niños con RGE no cursan con hipotonía del esfínter esofágico inferior y que la mayor parte de episodios de RGE ocurren durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior) y la presencia de hernia hiatal.
3. Factores esofágicos, como la peristalsis defectuosa, la neutralización débil de ácido por alteraciones en la producción de saliva y la defensa epitelial con sus mecanismos reparadores, en la que los episodios frecuentes de reflujo y una aclaración esofágica escasa generan daño en la mucosa y reparación de la misma, con hiperplasia de células basales con epitelio normal, desarrollo de estenosis o esófago de Barrett.
4. Factores genéticos, como son la predisposición genética a la ERGE, la hernia hiatal, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma y la asociación descrita de ERGE grave con exclusión de un *locus* en el cromosoma 13q14.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

### Historia clínica

#### Antecedentes

Es importante investigar factores de riesgo para ERGE, como prematurez, retraso mental y problemas neurológicos, alteraciones congénitas en tórax y de sistema nervioso central, así como enfermedades metabólicas e infecciosas asociadas a vómito.

Un recordatorio de alimentación de 24 h del número de tomas de leche materna o de sucedáneo de leche materna y de la ingesta de alimentos complementarios, así como de la alimentación durante la noche y la madrugada, es interesante por su relación con episodios de RGE. Se debe interrogar la posición del lactante mientras come, el tipo de chupón utilizado si es alimentado con sucedáneo de leche materna, y su posición habitual en cuna o silla, si duerme en posición supina o no, y si su cuna o cama se eleva o no.

En niños y adolescentes el recordatorio de alimentación de 24 h también es importante y se debe interrogar acerca de tabaquismo y alcoholismo positivos en adolescentes.

#### Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la ERGE pueden ser digestivas, extradigestivas o atípicas, y varían de acuerdo con la edad; en lactantes, las principales manifestaciones clínicas son regurgitaciones y vómitos frecuentes, síntomas asociados a esofagitis, hipo, algunas manifestaciones extraesofágicas, arqueo y distonía postural de cabeza (síndrome de Sandifer), y puede existir retraso o detención del crecimiento.

Los recién nacidos y los prematuros pueden presentar apnea, bradicardia, desaturación, episodios de cianosis y regurgitación como manifestaciones de ERGE; sin embargo, las apneas en este grupo de edad que pueden poner en riesgo la vida no se han logrado asociar con evidencias claras de ERGE.

Los niños mayores de dos años de edad cursan con síntomas gastrointestinales como dolor torácico y abdominal, vómitos y regurgitaciones ocasionales, y con manifestaciones respiratorias como sibilancias o cuadros catalogados como asma bronquial.

La esofagitis se produce por el contacto con ácido en forma repetida en el esófago por reflujo gastroesofágico, con lesión de la mucosa esofágica. Ocasiona irritabi-

lidad y llanto en el lactante, y dolor torácico o abdominal, disfagia y odinofagia en niños y adolescentes, y puede asociarse a sangrado de tubo digestivo macroscópico o microscópico y anemia. En adultos se ha establecido una diferencia entre la esofagitis erosiva, con manifestaciones endoscópicas de daño de la mucosa esofágica, y la no erosiva, con apariencia endoscópica normal, sin inflamación macroscópica y posiblemente microscópica; este tipo de esofagitis también se presenta en población pediátrica.

Gupta reportó un grupo de pacientes de 1 a 17 años de edad con esofagitis erosiva y no erosiva, con dolor abdominal, regurgitaciones y vómitos, tos y dolor torácico de intensidad de leve a moderada en los que cursaron con esofagitis no erosiva, mientras que en los niños con esofagitis erosiva se reportaron síntomas como regurgitación, dolor abdominal, tos, anorexia, rechazo al alimento y dolor torácico.

Las principales manifestaciones extraesofágicas o atípicas de la ERGE son laringitis, sibilancias, broncoespasmo, asma bronquial y neumonías por aspiración o recurrentes, que se han asociado a broncoaspiraciones o microaspiraciones. El daño de laringe por ERGE se manifiesta con estridor laríngeo y ronquera, y causa eritema e hiperemia de las cuerdas vocales, con edema, edema laríngeo difuso y granuloma laríngeo.

El RGE recurrente se ha asociado también con enfermedades respiratorias como sinusitis crónica, faringitis o dolor faríngeo crónico, otitis media y la presencia de erosiones dentales.

Los niños con daño neurológico y problemas motores orales o sensoriales cursan frecuentemente con ERGE y trastornos de la deglución, y pueden presentar reflujo nasofaríngeo, ERGE y manifestaciones respiratorias asociadas a broncoaspiraciones.

La NASPGHAN y la ESPGHAN recomiendan aplicar cuestionarios de síntomas clínicos para el diagnóstico de casos no complicados de ERGE; el más usado es el diseñado por Orenstein, validado (I–GERQ–R, para lactantes de 1 a 14 meses de edad), publicado y disponible como anexo en www.cghjournal.org, y existen otros más sencillos para niños de diferentes edades.

En el cuadro 7–1 se agrupan las diferentes manifestaciones clínicas de ERGE en población pediátrica.

### Exploración física

Incluye consignar datos antropométricos de peso–talla para edad, perímetro cefálico, peso para talla e índice de masa corporal. Algunos signos de enfermedad sistémica, como eczema, pueden sugerir alergia alimentaria.

## DIAGNÓSTICO

En general, en niños menores de un año de edad el diagnóstico de ERGE es clínico y no se realizan estudios complementarios, ya que en la mayoría de los lactantes los síntomas desaparecen antes de los 12 meses de edad. Sin embargo, ante signos de alarma en lactantes con ERGE (sangrado de tubo digestivo, disfagia, neumonía por aspiración, detención de crecimiento, duración de sín-

**Cuadro 7–1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños y adolescentes: manifestaciones clínicas en niños y adolescentes**

| Manifestaciones digestivas | Manifestaciones respiratorias | Otras manifestaciones |
|---|---|---|
| **Recién nacidos y lactantes** | Tos crónica o intermitente | Postura distónica (síndrome de Sandifer) |
| Regurgitación | Sibilancias de predominio nocturno y asma bronquial | Erosiones dentales |
| Vómito | | Arqueo |
| Irritabilidad | Neumonía recurrente | Rechazo al alimento |
| Llanto excesivo | Faringitis | Otitis media |
| Disfagia | Dolor faríngeo crónico | Eventos que ponen en peligro la vida: apneas |
| **Niños y adolescentes** | Sinusitis | Episodios de cianosis |
| Náusea matutina | Laringitis, estridor laríngeo | |
| Dolor abdominal | Ronquera | |
| Eructos dolorosos | | |
| Dolor retroesternal | | |
| Vómito recurrente | | |
| Disfagia, odinofagia | | |
| **A cualquier edad** | | |
| Sangrado de tubo digestivo | | |
| Anemia | | |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tomas por más de un año o falta de respuesta al tratamiento establecido) se deben realizar estudios de laboratorio y gabinete para establecer un diagnóstico de certeza y modificar el manejo médico.

## Estudios de laboratorio

Ante un lactante con ERGE con retraso o detención del crecimiento está indicado realizar biometría hemática, examen general de orina, electrólitos, urea y creatinina y búsqueda de sangre oculta en heces, y puede ser necesario contar con estudios encaminados a descartar enfermedades metabólicas.

## Estudios de gabinete. Serie gastroduodenal

Se realiza junto con un estudio del mecanismo de la deglución; se ha sobrevalorado su calidad diagnóstica en la ERGE, ya que tiene un valor predictivo positivo de 29 a 86% para sensibilidad y de 21 a 83% para especificidad, por lo que puede dar resultados falsos positivos y falsos negativos. El estudio es útil ante síntomas refractarios a tratamiento médico habitual, para descartar alteraciones anatómicas de tubo digestivo, como hipertrofia congénita de píloro en un lactante de edad cercana a los 45 días, malrotación intestinal y páncreas anular en lactantes, y hernia hiatal o estenosis esofágica en el niño mayor.

## Panendoscopia con estudio histológico de biopsias de esófago

Valoran la presencia y el grado de esofagitis, estenosis y metaplasia intestinal en esófago (esófago de Barrett). El esófago puede mostrar eritema, erosiones o ulceraciones de la mucosa, o puede ser normal en el caso de la esofagitis no erosiva; la hiperplasia basal en mucosa esofágica (de más de 25% del espesor del epitelio) y el aumento de longitud de las papilas (más de 50 a 75% del espesor epitelial) se asocian a exposición de la mucosa esofágica a ácido gástrico. Una cuenta de eosinófilos intraepiteliales > 15 a 20/campo fuerte sugiere el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. El riesgo de esófago de Barrett se incrementa con una evolución prolongada y la esofagitis asociada a ERGE, y es mucho más frecuente en adultos que en niños. El valor del estudio histológico es descartar otras enfermedades con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial, como esofagitis eosinofílica, enfermedad de Crohn, esófago de Barrett e infecciones. En laringe se pueden encontrar datos de inflamación, nodularidad y granulomas. La presencia de macrófagos alveolares cargados de grasa se ha utilizado como prueba diagnóstica de aspiración por RGE en niños, pero su sensibilidad y su especificidad como indicadores diagnósticos son bajas, por lo que su valor en la práctica clínica es pobre.

## Estudios de medicina nuclear

La gammagrafía esofágica y la pulmonar tardía para valorar aspiración pulmonar no se realizan como estudio de rutina.

La medición de vaciamiento gástrico por gammagrafía es útil en la valoración prequirúrgica de niños con ERGE.

## Monitoreo de pH esofágico de 24 h

Mide el número total de episodios de RGE ácido en un tiempo determinado de 24 h, el número de episodios de más de 5 min de duración, el episodio más largo de reflujo y el índice de reflujo, que es el porcentaje total del tiempo con pH < 4, y que es anormal si es > 7% en las 24 h, normal < 3% e indeterminado de 3 a 7%. El estudio es útil para diagnosticar RGE ácido, sobre todo en niños con manifestaciones atípicas o extradigestivas de ERGE, como síntomas laríngeos, dolor torácico atípico, neumonías recurrentes de etiología no determinada y apneas recurrentes, y también para calcular dosis óptimas de medicamentos supresores de ácido en casos refractarios a tratamiento médico, y en pacientes con esófago de Barrett.

El monitoreo de pH esofágico de 24 h y polisomnografía simultáneos en lactantes con alteraciones respiratorias durante el sueño puede detectar una asociación de apnea y RGE.

## Impedancia eléctrica esofágica intraluminal

Se basa en el cambio de impedancia eléctrica durante el paso de un bolo (líquido, sólido, gas) a través del esófago, detecta episodios de RGE no ácidos, ya que no depende del pH del reflujo, y registra movimientos intraesofágicos.

El monitoreo de pH esofágico de 24 h se ha considerado el estándar de oro para el diagnóstico de ERGE,

pero no detecta episodios de reflujo no ácido o débilmente ácidos posprandiales, y los resultados anormales tienen poca correlación con la severidad de los síntomas; el combinarlo con impedancia eléctrica esofágica intraluminal incrementa su valor diagnóstico en forma importante.

### Estudios de motilidad esofágica

Aunque la manometría esofágica se realiza con frecuencia en adultos con ERGE en su evaluación diagnóstica y prequirúrgica, en niños se indica tan sólo para la confirmación del diagnóstico de acalasia y de otros trastornos motores esofágicos que se comportan clínicamente como ERGE.

### Tratamiento empírico con medicamentos supresores de ácido

Se indica a menudo en niños sin diagnóstico de certeza de ERGE, pero la NASPGHAN y la ESPGHAN han opinado que esta medida tiene poca utilidad, ya que la mejoría sintomática puede deberse al tratamiento medicamentoso o a un efecto placebo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los lactantes el principal diagnóstico diferencial de la ERGE se establece con la alergia a proteínas de la leche, ya que la ERGE y dicha alergia presentan síntomas comunes, como el vómito y las regurgitaciones. La esofagitis eosinofílica es una enfermedad que se debe sospechar en niños en los que, a pesar del tratamiento médico para la ERGE y del uso de una fórmula hipoalergénica, no existe mejoría clínica; en estos casos se indica una fórmula elemental.

En los niños mayores que presentan dolor abdominal o torácico el diagnóstico diferencial de ERGE se debe hacer con enfermedad acidopéptica. El diagnóstico diferencial de ERGE incluye, además de las enfermedades mencionadas previamente, obstrucción gastrointestinal orgánica originada por malformaciones congénitas del tubo digestivo, trastornos neurológicos, infecciones, enfermedades metabólicas y endocrinológicas, trastornos renales, intoxicaciones y síndrome de rumiación.

## TRATAMIENTO

### Manejo conservador

El término de "cambios en el estilo de vida" para pacientes con ERGE se refiere a los cambios que se pueden hacer en la alimentación y posición durante el día y la noche, y fue usado inicialmente en adultos, pero se aplica también a niños y adolescentes.

Las medidas generales son suficientes para el manejo de lactantes con regurgitaciones y RGE fisiológico, además de que tranquilizan a los padres, y son las siguientes:

#### Posición y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Desde 1999 se ha demostrado que la posición prona favorece el compromiso de protección aérea y predispone a síndrome de muerte súbita. Las recomendaciones emitidas por la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* para acostar a un paciente pediátrico con ERGE son utilizar posición supina en los primeros 12 meses de vida, posición decúbito lateral izquierda y elevación de cuna o cama. Sin embargo, las nuevas recomendaciones emitidas recientemente por la Academia Americana de Pediatría para prevenir la muerte súbita del lactante hacen énfasis en la importancia de hacer dormir a los lactantes en posición supina hasta los 12 meses de edad.

En niños y adolescentes con ERGE se recomienda elevar la cama o usar almohadas para mantener una posición de elevación de la cama de por lo menos 30° durante la noche.

#### Cambios en la alimentación

No se debe suspender la lactancia materna. Es útil reducir el volumen de las tomas de fórmulas lácteas e incrementar su frecuencia en lactantes alimentados con sucedáneos de leche materna, y utilizar chupones que se adapten bien a la succión del lactante.

Espesar las fórmulas lácteas administradas a los lactantes reduce la frecuencia de regurgitaciones, el número de episodios de RGE y el grado de reflujo en el esófago. El espesamiento se realiza:

1. Añadiendo cereal de arroz precocido a los biberones de fórmulas lácteas (1 cucharada sopera de cereal/1 onza incrementa las calorías a 34 kcal/onza, y 1 cu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

charada sopera/2 onzas, a 27 kcal/onza), lo que puede ser útil en lactantes con bajo peso.
2. Administrando fórmulas lácteas comerciales antirreflujo, adicionadas de almidón de maíz, arroz o papa.
3. Agregando a las fórmulas lácteas agentes espesantes a base de goma de guar o de harina de algarroba y maltodextrinas, que espesan las fórmulas sin incrementar su valor calórico; su desventaja es que tienen un costo económico elevado.

   El espesamiento de las fórmulas ha sido estudiado por diferentes autores con el fin de determinar su valor real en la disminución de RGE. Se ha visto que espesar fórmulas lácteas no mejora el RGE medido por índice de reflujo, pero sí disminuye el número de episodios de vómitos y es una medida terapéutica empleada desde hace muchos años. Wenzel y col. estudiaron los efectos de estas fórmulas en el RGE de los lactantes mediante la medición de pHmetría esofágica y la medición intraluminal de impedancia eléctrica, y concluyeron que tienen un efecto significativo en la reducción de frecuencia y la cantidad de regurgitación, al reducir el número de episodios de RGE no ácidos (pH > 4) y al reducir la altura media que el reflujo alcanza en el esófago.
4. Uso de fórmulas hipoalergénicas. De acuerdo con el criterio establecido por la NASPGHAN y la ESPGHAN, los lactantes pueden manejarse inicialmente con medidas conservadoras, espesamiento de leches y administrándoles una fórmula hipoalergénica por dos semanas y luego valorar la respuesta clínica; o también pueden utilizarse después de falta de respuesta a un manejo conservador y con medicamentos supresores de ácido gástrico, sin resultado, ante la sospecha de alergia a proteínas de la leche de vaca. Las fórmulas hipoalergénicas contienen proteínas de peso molecular inferior a 1 200 Da, extensamente hidrolizadas; en ocasiones los lactantes con alergia a las proteínas de la leche no toleran fórmulas hipoalergénicas extensamente hidrolizados y requieren manejo con fórmulas hipoalergénicas elementales. Esta última fórmula es útil en lactantes con esofagitis eosinofílica.
5. Cambios en el estilo de vida del niño y del adolescente. Se recomienda una dieta con reducción de ingesta de grasas, cafeína, irritantes, condimentos y refrescos gaseosos, y evitar el consumo de alimentos entre dos y tres horas antes de dormir o durante la noche. En niños y adolescentes obesos es importante controlar el peso. Los adolescentes deben evitar la ingesta de alcohol y de tabaco.

## MANEJO FARMACOLÓGICO

En los lactantes y en los niños con ERGE en quienes las medidas conservadoras no sean suficientes para obtener una mejoría clínica está indicada la terapia farmacológica.

### Medicamentos supresores de ácido

#### Antiácidos y agentes que actúan como barrera protectora

Los antiácidos alteran el pH gástrico, y los agentes que actúan como barrera (como el alginato y el sucralfato) forman una barrera protectora en el esófago. Deben administrarse varias veces al día.

#### Antagonistas de receptores $H_2$

Bloquean la unión de histamina a los receptores $H_2$ en las células parietales gástricas; la ranitidina es el supresor de acidez gástrica más utilizado en ERGE en niños en el medio mexicano, por su bajo costo y fácil administración en dosis de 4 a 10 mg/kg/día en tres dosis en menores de un año de edad y posteriormente en dos dosis. Su uso prolongado no es recomendable, ya que se asocia a taquifilaxia.

#### Inhibidores de bomba de protones (IBP)

Los IBP bloquean el ácido al inhibir la enzima hidrógeno–potasio adenosín trifosfatasa ($H^+$, $K^+$–ATPasa, o bomba gástrica de protones), paso final de la secreción de ácido gástrico. Su efecto en la mejoría y curación de esofagitis por RGE es superior al de los antagonistas de receptores $H_2$, además de que al reducir el volumen intragástrico se favorece el vaciamiento gástrico y disminuye el volumen del RGE.

Se debe tomar en cuenta que los IBP tienen capa entérica, se administran en ayuno, de preferencia en una dosis diaria matutina (debido a que el ácido se genera en la mañana), y por su metabolismo y eliminación más rápidos en lactantes y niños pequeños requieren dosis más altas que las utilizadas en adultos, para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas. El omeprazol es el IBP más utilizado desde hace muchos años; también se indican en pediatría el lansoprazol, el pantoprazol y, en los últimos años, el esomeprazol. Las dosis recomendadas de IBP se señalan en el cuadro 7–2.

**Cuadro 7–2. Administración de inhibidores de bomba de protones en niños y adolescentes**

| Medicamento | Presentación comercial | Dosis | Administración |
|---|---|---|---|
| Omeprazol | Cápsulas de 10 y 20 mg | 0.7 a 3.5 mg/kg/día | Ingerir cápsula o abrirla y administrar gránulos con yogurt, puré de manzana o jugo de frutas ½ hora antes de la 1ª toma de alimento |
| | Tabletas de 10 y 20 mg | | Diluir tableta en 1 cucharadita de agua |
| Lansoprazol | Cápsulas de 15 y 30 mg | 0.4 a 2.8 mg/kg/día o 15 a 30 mg/kg/día | Igual que el omeprazol |
| Pantoprazol | Comprimidos de 20 y 40 mg | 20 a 40 mg de acuerdo con la edad | Ingerir tableta entera ½ h antes de la 1ª toma de alimento en la mañana |
| Esomeprazol | Comprimidos de 20 y 40 mg | 5, 10, 20, 40 mg/día | Ingerir comprimido entero o diluido en 10 mL de agua entera ½ h antes de la 1ª toma de alimento en la mañana |
| | Granulado de 10 mg | 0.25 a 1 mg/kg/día | Diluir sobre en 15 mL de agua, y administrar entera ½ h antes de la 1ª toma de alimento en la mañana |

A pesar de que existen publicaciones internacionales del uso de IBP en el primer año de vida, la recomendación general es usarlos a partir del segundo año. Recientemente Orenstein y col. realizaron un estudio de lactantes de 1 a 12 meses de vida con ERGE, en el que mostraron que no habían existido diferencias entre la administración de lansoprazol y la de placebo. Si se indica un tratamiento empírico con IBP en el primer año de vida es recomendable que dure poco.

El manejo de la esofagitis por ERGE con IBP puede ser de seis meses, aunque estudios como el de Boccia reportan excelentes resultados con tres meses de administración, sin recurrencia de esofagitis macroscópica.

En el manejo de la ERGE con manifestaciones extraesofágicas se han recomendado dosis altas de IBP y combinaciones de estos medicamentos por tiempo prolongado. Una revisión sistemática de estudios de niños y adultos que cursan con tos crónica concluye que los adultos parecen beneficiarse del uso empírico de IBP, aunque la magnitud del efecto clínico no está bien documentada. Algunos niños requieren el uso de IBP a largo plazo (niños con daño neurológico, atresia esofágica y fracaso de cirugía antirreflujo), con buena tolerancia y efectos clínicos adecuados. Los efectos adversos que se han reportado son náuseas y diarrea, *rash* cutáneo, agitación e irritabilidad, pólipos gástricos y nódulos.

## Procinéticos

### Cisaprida

Es un procinético gastrointestinal que actúa como agonista de receptores posganglionares serotoninérgicos 5–H4 provocando un incremento de la liberación fisiológica de acetilcolina a nivel del plexo mientérico. Una revisión Cochrane actualizada al año 2010 no encuentra una diferencia estadística entre el uso de cisaprida y el de placebo en el tratamiento de RGE. Algunos estudios reportan diarrea como efecto colateral y sí se reduce el índice de reflujo; se concluye que no existen evidencias claras de reducción de síntomas de RGE con su administración y, debido a reportes de efectos cardiacos (prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas y muerte súbita), su uso en EUA y en Europa se ha restringido a programas supervisados por gastroenterólogos pediatras desde el año 2000. Por estas recomendaciones es importante enfatizar que en México no se debe usar de rutina y en forma indiscriminada la cisaprida en el manejo de ERGE. La dosis de este medicamento es de 0.2 mg/kg/dosis, tres o cuatro dosis al día, evitando interacciones medicamentosas.

### Metoclopramida

Produce un aumento moderado de la presión de reposo del esfínter esofágico inferior. La dosis recomendada es de 0.1 a 0.2 mg/kg/dosis x 3 dosis/24 h. Existen evidencias de su efecto en la reducción de síntomas y del índice de reflujo en niños con ERGE, pero se acompaña de muchos efectos colaterales como efectos adversos en el sistema nervioso central, con síntomas extrapiramidales.

### Domperidona

Facilita el vaciamiento gástrico, tiene pocos efectos colaterales, pero ocasionalmente causa síntomas extrapiramidales. La dosis recomendada de este medicamento es de 0.2 mg/kg/dosis x 3 dosis/día.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros medicamentos procinéticos, como el baclofén y la eritromicina, inhiben las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y aceleran el vaciamiento gástrico, y se ha estudiado su posible utilidad en niños con ERGE.

## Tratamiento quirúrgico

El conocimiento de la ERGE y el uso de los IBP con buenos resultados a corto y a largo plazo han reducido las indicaciones de cirugía en ERGE. De acuerdo con una guía americana recientemente publicada, las indicaciones de cirugía en pacientes pediátricos con ERGE son las siguientes:

a. Fracaso al tratamiento médico.
b. Complicaciones de esofagitis, como estenosis y esófago de Barrett.
c. Episodios que ponen en peligro la vida (apnea).
d. Hernia paraesofágica.
e. Hernia hiatal grande.

En niños con daño neurológico con ERGE y que requieren gastrostomía se ha mostrado que no evolucionan mejor si se asocia ésta a cirugía antirreflujo concomitante, a menudo presentan complicaciones y requieren manejo a largo plazo con IBP. Los niños con enfermedad pulmonar crónica y atresia esofágica tienen un comportamiento similar a los mencionados anteriormente.

La cirugía antirreflujo laparoscópica es un procedimiento utilizado actualmente en adultos y en niños con ERGE, y muchos estudios retrospectivos y series han demostrado su seguridad.

En los niños con retraso en el vaciamiento gástrico se recomienda realizar, además de la funduplicatura, un procedimiento pilórico de drenaje.

## REFERENCIAS


1. Blondeau K: Treatment of gastro–esophageal reflux disease: the new kids to block. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:836–840.
2. Boccia G, Manguso F, Miele E, Buenavolontà R, Staiano A: Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1291–1297.
3. Chang AB, Lasseson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Caffney JT *et al.:* Systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials of gastro–oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro–esophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11–17.
4. Craig WB, Manion Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M: Metoclopramide, thickened feeding and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane DataBase Syst Rev* 2004;18(4):CD003502.
5. Croxtall JD, Perry CM, Keating GM: Esomeprazole in gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10:199–205.
6. Dalby K, Nielsen RG, Kruse Andersen S, Fenger C, Durup J *et al.:* Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1029–1035.
7. Drosman DA: The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377–1390.
8. El–Serag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L: Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294–1299.
9. El–Serag HB, Gilger MA, Mitch Shub MD, Richardson P, Bancroft J: The prevalence of suspected Barrett's esophagus in children and adolescents: a multicenter endoscopic study. *Gastrointest Endosc* 2006;64:671–675.
10. Fass R, Fennerty MB, Vakil N: Nonerosive reflux disease: current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2002; 96:303–314.
11. Fonkalsrud EW, Ashcraft KW, Ashcraft RW, Coran AG *et al.:* The surgical management of gastroesophageal reflux in children: a combined hospital study of 7 468 patients. *Pediatrics* 1986;101:419–422.
12. Gold B: Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005;146:S13–S20.
13. Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB: Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):858–863.
14. Hassall E: Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146:S3–S12.
15. Heller RS: Enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños y adolescentes. En: Roesch DF: *Gastroenterología clínica*. 2ª ed. México, Alfil, 2008:61–69.
16. Hassal E, Kerr W, El–Serag H: Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007;150:262–267.
17. Higginbotham TW: Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 2010;44:572–576.
18. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H: The effect of thickened–feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta–analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268–e1277.
19. Hyman PE, Milla PH, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF *et al.:* Childhood functional gastrointestinal disor-

ders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519–1526.
20. International Pediatric Endosurgery Group Standards and Safety Committee: IPE Guidelines for the surgical treatment of pediatric gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18:10–13.
21. Jeffery H, Megevand A, Page M: Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 1999;104:263–269.
22. Kane TD, Brown MF, Chen MK, Members of the APSA New Technology Committee: Position paper on laparoscopic antireflux operations in infants and children for gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Surg* 2009;44:1034–1040.
23. Kawahara H, Dent J, Davidson G: Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997;113:399–408.
24. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe P *et al.:* Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid–based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503–1512.
25. Kleinman L, Nelson S, Kothari Talwar S, Roberts L, Orenstein SR *et al.:* Development and psychometric evaluation of 2 age–stratified versions of the pediatric GERD symptom and quality of life questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:514–522.
26. Kearns GL, Winter HS: Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2003;37(Suppl 1):S52–S59.
27. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S *et al.:* The infant gastroesophageal reflux questionnaire revisited: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:588–596.
28. Luthold SC, Rochat MK, Bahler P: Disagreement between symptom–reflux association analysis parameters in pediatric gastroesophageal reflux disease investigation. *World J Gastroenterol* 2010;16:2401–2406.
29. Maclennan S, Augood C, Cash GL, Logan S, Gilbert RE: Cisapride treatment for gastro–oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002300.
30. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D *et al.:* Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:129–139.
31. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel K: Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice–based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:568–573.
32. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK: Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice–based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;54:150–154.
33. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK: One–year follow–up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Pediatric Practice Research Group. *Pediatrics* 1998;102:E67.
34. Nurko S, Rosen R, Hart K: Does reflux monitoring with multichannel intraluminal impedance change clinical decision making? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:404–407.
35. Omari T, Lundborg P, Sandström M, Bondarov P, Fjellman M *et al.:* Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;155:222–228.
36. Omari T, Benniga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J *et al.:* Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149:468–474.
37. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga JW, Atkinson S, Raanan M: Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease. *J Pediatrics* 2009;154:514–520.
38. Orenstein SR, Whitcomb DC, Barmada MM: Related articles, challenges of examining complex genetic disorders like GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl 1): S17–S19.
39. Orenstein SR, Shalaby TM, Finch R, Pfuetzer RH, De Vandry S *et al.:* Autosomal dominant infantile gastroesophageal disease: exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2725–2732.
40. Orenstein SR, Shalaby RM, Cohn JF: Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35:607–614.
41. Pashankar DS, Israel DM: Gastric polyps and nodules in children receiving long–term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:658–662.
42. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2009;49:498–547.
43. Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, Veereman Wauters G: The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to a tertiary care institution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:75–84.
44. Ruigomez A, Lundborg P, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LAG: Follow–up of a cohort of children and adolescents with gastro–esophageal reflux disease who were free of reflux esophagitis at initial diagnosis. *Scan J Gastroenterol* 2010;45:814–821.
45. Sherman PM, Hassall E, Fagundes Neto U, Gold BD, Kato S *et al.:* A global, evidence–based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278–1295.
46. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY: SIDS and other sleep–related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011;128:1030–1039.
47. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM: Current pharmacological management of gastro–esophageal reflux in children. An evidence–based systematic review. *Paediatric Drugs* 2009;11:185–202.
48. Vandenplas Y: Esophageal pH and impedance measurement. En: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli Vergani G *et al.* (eds.): *Walker's pediatric gastrointestinal disease*. 5ª ed. Hamilton, B. C. Decker, 2008:1393–1400.
49. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilar P, Dent J, Jones R: The Montreal definition and classification of gastroesophageal

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reflux disease: a global evidence–based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–1920.

50. Waring JP, Feiler MJ, Hunter JG, Smith CD, Gold BD: Childhood gastroesophageal reflux symptoms in adult patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:334–338.
51. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y, por el ESPGHAN EURO–PIG Working Group: Standard protocol for indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance–pH monitoring in children: technical aspects. Position statement of the European Pediatric Impedance Working Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012. Publicación electrónica antes de la impresión en papel.
52. Wenzl T, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G *et al.:* Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo–controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003;111:355–359.

Capítulo 8

# Esófago de Barrett

*Antonio de la Torre Bravo*

## DEFINICIÓN

El esófago de Barrett (EB) es la condición en la cual una mucosa anormal de metaplasia tipo intestinal especializada reemplaza el epitelio escamoso estratificado normal del esófago distal. Esta alteración es consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico y predispone al desarrollo de adenocarcinoma.

## FISIOPATOLOGÍA

La causa primera es la falla de los diversos factores que impiden el contraflujo del contenido gástrico y el daño cáustico sobre la superficie del esófago distal cubierta por un epitelio maduro, escamoso y estratificado, cuya consecuencia es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de tipo erosivo. En un grupo de pacientes el daño se repara, por causas desconocidas, mediante un epitelio glandular apto para resistir el ácido. Este nuevo epitelio surgido como un mecanismo de defensa tiene el inconveniente de que está predispuesto, aunque en menor medida, a evolucionar a displasia de bajo grado, luego de alto grado y, finalmente, a adenocarcinoma. Las causas de por qué un grupo de pacientes siguen esta secuencia no son claras, pero se ha observado que el reflujo es altamente cáustico por su contenido de ácido y bilis, la hipotensión del esfínter esofágico inferior es extrema, hay escasa contractilidad del esófago para depurar el material refluido, la sensibilidad al dolor está disminuida y está muy abatida la secreción salival del factor de crecimiento epidérmico, entre otros. Por otro lado, la mayoría de los pacientes detienen la evolución cuando llega a esófago de Barrett y si acaso a displasia, y sólo 0.5% de los pacientes por año llegan a padecer adenocarcinoma.

La enorme relevancia de esta enfermedad ha sido influida por un fenómeno agregado. Hasta hace unas décadas el adenocarcinoma representaba una minoría entre las neoplasias malignas del esófago, pero su incremento ha sido muy importante y se ha sospechado que el EB sea la causa principal; sin embargo, esto no se ha demostrado.

## EPIDEMIOLOGÍA

El EB es más frecuente en hombres de raza caucásica y quizá en los latinos, pero es raro entre los asiáticos y los afroamericanos. Se descubre habitualmente en adultos y viejos, pero puede encontrarse en cualquier edad, incluso en niños, aunque es una rareza antes de los cinco años. Debido a que el EB no tiene síntomas propios, su hallazgo ocurre durante el proceso de diagnóstico de la ERGE y, por lo tanto, su incidencia está ligada a la frecuencia con la cual se emplea la endoscopia en el estudio de esta enfermedad, además de las características de una población dada. En 3 a 5% de los pacientes con síntomas de ERGE se encuentra EB de segmento largo, y en 10 a 15% se encuentra el de segmento corto. En un grupo de 306 pacientes sin síntomas de ERGE a los cuales se les realizó endoscopia por dispepsia u otras causas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no se encontró un solo caso de EB; en cambio, en otro grupo de 110 pacientes de una campaña de detección de cáncer de colon sin síntomas de ERGE se encontró EB en 25%. En un estudio sueco hecho a la población general se encontró EB en 1.6%. Lo cierto es que se considera que la mayor parte de los pacientes con EB no se reconocen si se comparan las cifras mencionadas con los hallazgos en las autopsias.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del EB se sustenta en la endoscopia y en las biopsias. Desde luego que los diversos estudios, como la SGD, la manometría esofágica y la medición de pH en 24 h, pueden aportar información, pero son irrelevantes para la generalidad, a menos que un paciente tenga otras razones para su utilización. En principio, la endoscopia no se indica para el diagnóstico de EB, sino para el estudio de la ERGE, y ese capítulo analiza su utilidad en dicha enfermedad. Lo importante es que durante el procedimiento se identifique una mucosa diferente en el esófago distal, la cual puede corresponder a metaplasia.

### Diagnóstico endoscópico

La mucosa esofágica normal es de color rosado amarillento pálido en todo el órgano y tiene un cambio brusco en el sitio de unión con la mucosa gástrica, teóricamente en la unión anatómica esofagogástrica. La mucosa gástrica es roja, de tal manera que es muy fácil ver la frontera entre ambos órganos, y puede formar una línea zigzagueante. Si se utilizan referencias extrínsecas, dicha línea está en la vecindad del pinzamiento diafragmático. Las biopsias tomadas cerca de la línea en "Z" identifican epitelio escamoso estratificado y las tomadas distalmente muestran mucosa glandular gástrica. Un primer cambio posible es que la línea en "Z" se encuentre varios centímetros proximales al pinzamiento diafragmático, donde se verán los pliegues gástricos subir entre el pinzamiento hasta alcanzar la línea en "Z". El diagnóstico es hernia hiatal. Hasta el momento la unión escamocolumnar coincide con la unión esofagogástrica, sólo que están desplazadas hacia el tórax. El segundo cambio posible es, además de lo dicho, el desplazamiento de la línea en "Z" arriba de la unión esofagogástrica, es decir, por arriba del diafragma se encuentra un segmento de

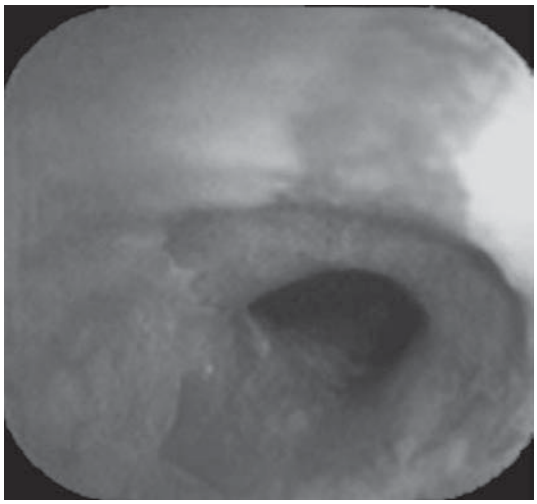


**Figura 8–1.** Esófago de Barrett de segmento corto.

estómago, la hernia hiatal —identificable por el color— y los pliegues; en un sitio más proximal está un segmento tubular —porque ya es un segmento de esófago— cubierto por mucosa roja aterciopelada sin pliegues: ése es el EB; en una ubicación más proximal está la línea que marca la frontera con el epitelio esofágico anormal. La longitud del EB es la distancia entre los pliegues gástricos y la nueva frontera escamocolumnar.

Las formas del EB son varias: cuando la longitud de la zona con EB es menor de 3 cm se llama EB de segmento corto (figura 8–1) y cuando la longitud es mayor de 3 cm se llama EB de segmento largo (figura 8–2). Para estandarizar la graduación del tamaño del EB y evitar términos subjetivos como "segmento corto" y "segmento ultracorto", en 1966 se establecieron los cri-

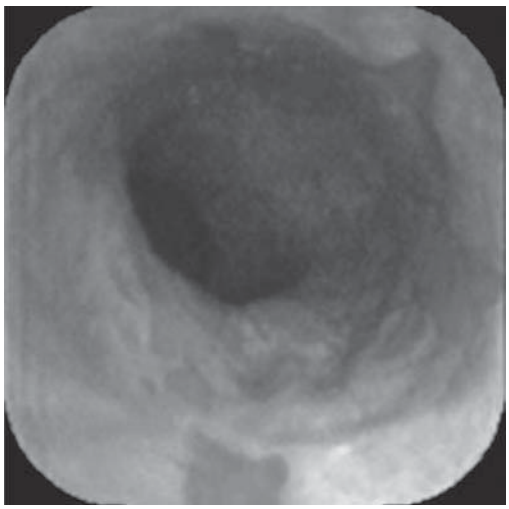


**Figura 8–2.** Esófago de Barrett de segmento largo.

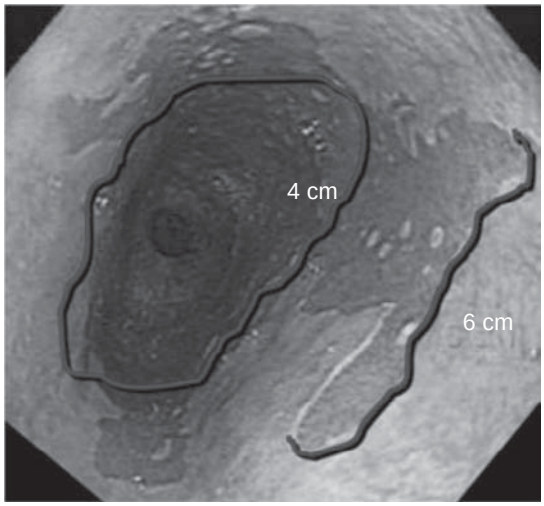



**Figura 8–3.** Esófago de Barrett $C_4$ $M_6$ con medición según los criterios de Praga.

terios de Praga: C y M (C: circunferencia; M: máxima) (figura 8–3). La superficie del segmento con EB tiene un color rojizo similar al rojo del estómago, es liso, aterciopelado, pero puede tener relieves (como áreas de empedrado) que pueden corresponder a zonas de displasia o de cáncer. También puede haber úlceras, hemorragia o estenosis (aunque son hallazgos raros) y, finalmente, cambios inflamatorios manifestados por erosiones, áreas con fibrina y enrojecimiento, lo cual significa su asociación con ERGE activa. El uso de ácido acético y tinciones resalta tanto la unión de la mucosa escamocolumnar como los detalles de las zonas con metaplasia con displasia o carcinoma incipiente, más para lograr biopsias dirigidas que para diagnóstico histológico. Los nuevos endoscopios con amplificación o con "tinción electrónica" con la imagen de banda angosta aportan las mismas ventajas, lo que ha permitido clasificaciones del patrón mucoso del EB. La nueva tecnología permite, sobre todo al combinar varias modalidades en el mismo endoscopio, imágenes asombrosas de la mucosa; sin embargo, aún tiene las limitaciones del costo, la disponibilidad, la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos, la curva de aprendizaje y la dependencia del operador. Lo ventajoso hasta el momento es la menor cantidad de biopsias necesarias para el diagnóstico. Actualmente, en la última Declaración de Posición de la AGA no se recomienda el uso rutinario de las nuevas técnicas de imagen.

La toma de biopsias es muy importante y debe obedecer a una técnica y a un sistema. La técnica llamada "flexionar–aspirar–morder" debe ser dominada por el endoscopista y de preferencia con pinza de mordida grande. El sistema consiste en tomar una biopsia de cada cuadrante en cada 2 cm en dirección longitudinal, además de los sitios con irregularidades en la superficie. La preponderancia de las biopsias sobre la sospecha de la imagen endoscópica ha sido evidente en publicaciones como la de Elubeidi acerca de 146 pacientes en los que las biopsias demostraron EB: en 25% de ellos EB de segmento corto y en 55% EB de segmento largo. En 248 casos de sospecha endoscópica de EB Padda lo confirmó en 38.4% de ellos EB de segmento corto y en 75% EB de segmento largo (figura 8–3).

## Diagnóstico histológico

El hallazgo endoscópico por sí solo no establece con certeza el diagnóstico, sino que es indispensable la corroboración endoscópica. Anteriormente se consideraba que el EB tenía tres tipos de epitelio:

- Epitelio cardial, cuyas características son muy similares a la mucosa del cardias.
- Epitelio tipo fúndico, con células mucosecretoras, células parietales y células principales; muy similar a la mucosa del cuerpo y del fórnix gástricos.
- Metaplasia intestinal especializada, compuesta por células columnares, células caliciformes y células similares a las gástricas, a las intestinales y a las colónicas, y a veces células de Paneth y endocrinas. Las células caliciformes son el signo más distintivo y pueden contener sialomucinas y sulfomucinas, las cuales se demuestran con tinciones especiales (figura 8–4).

En la actualidad sólo se considera como EB a la metaplasia intestinal especializada, porque es la única varie-

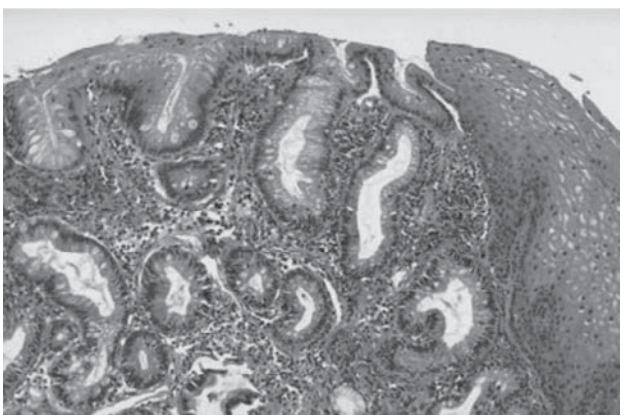


**Figura 8–4.** Mucosa gástrica con metaplasia columnar que sustituye el epitelio escamoso de la mucosa esofágica a nivel de la unión gastroesofágica. En ella se observan las células caliciformes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dad de metaplasia que tiene la posibilidad de evolucionar a adenocarcinoma y en la cual se pueden utilizar los programas de vigilancia.

El aspecto fundamental que le da relevancia a esta enfermedad no es sólo su diagnóstico como hasta ahora se ha descrito, sino la identificación de displasia. Se insiste en que tiene la posibilidad de evolucionar a adenocarcinoma en 0.5% de los pacientes por año. El reto es saber cuáles van a desarrollar cáncer y cómo se puede prevenir, misión que ilustra el significado del saber y el de ser médico.

El principio teórico es simple: el adenocarcinoma está precedido por un heraldo que se llama displasia: basta identificarla y yugular su fatal evolución. La complejidad de esto consiste en su difícil identificación, lo cual exige un gran esfuerzo y los resultados han sido pobres.

Después del diagnóstico histológico, además de identificar el EB, debe buscarse la displasia. Las células metaplásicas están involucradas en alteraciones consecutivas del DNA y se traducen en cambios morfológicos que el patólogo debe identificar: crecimiento nuclear, pleomorfismo, hipercromatismo, mitosis atípicas y pérdida de la maduración citoplasmática.

El problema reside en que su identificación puede pasar inadvertida para un patólogo con poca experiencia y que los cambios pueden ser sutiles o confundirse con cambios inflamatorios o por regeneración. Un buen principio implica incrementar el tratamiento de la ERGE, tomar nuevas biopsias, obtener una segunda opinión e intensificar la vigilancia. La displasia se clasifica en grado bajo y grado alto según la magnitud de los cambios histológicos. Ante cada circunstancia hay una conducta a seguir, lo cual se ha plasmado en normas (figuras 8–5 y 8–6).

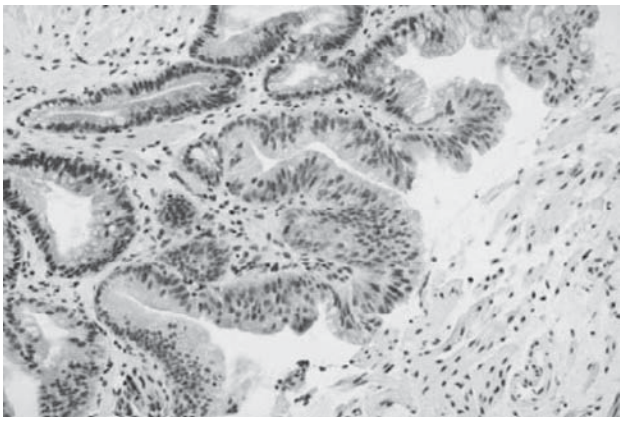


**Figura 8–5.** Metaplasia intestinal con grado bajo de displasia.

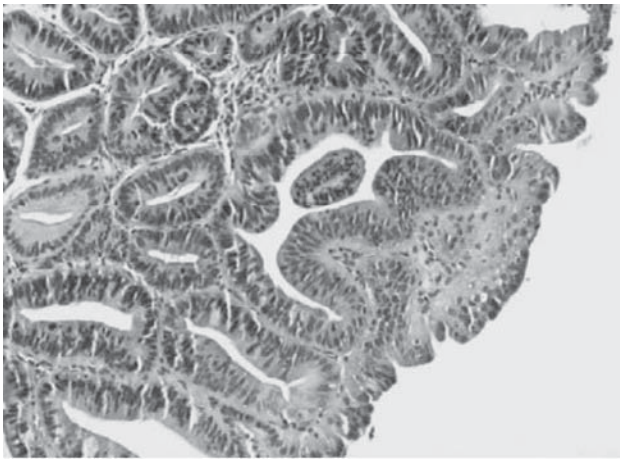


**Figura 8–6.** Metaplasia intestinal con grado alto de displasia.

## PROGRAMAS DE VIGILANCIA

Hay varios programas de vigilancia similares entre ellos cuyo objetivo es ordenar la búsqueda de los cambios mencionados antes y, al final, dar o no dar un tratamiento.

A continuación se describe el programa del Colegio Americano de Gastroenterología:

- Se recomienda la vigilancia a través de endoscopia y biopsias. El paciente en vigilancia debe tener tratamiento de la ERGE para evitar una interpretación equivocada de la displasia. Si dos estudios anuales consecutivos no muestran displasia se sugiere hacerlos cada tres años.
- Si se descubre displasia se debe consultar a otro patólogo con experiencia.
- En los pacientes con displasia de grado bajo se sugiere hacer una endoscopia anual.
- En los pacientes con displasia de grado alto debe elegirse un tratamiento radical, como la esofagectomía; en los que tienen un riesgo quirúrgico bajo o vigilancia cada tres meses se opta por un tratamiento radical cuando se comprueba la presencia de adenocarcinoma.

Los resultados de la vigilancia del EB han sido motivo de controversia, porque se ha exagerado el riesgo de cáncer, con la consecuente disminución de la calidad de vida, la elevación de los costos y los pocos casos de displasia identificados; además, no hay garantía de abolir la muerte por cáncer. Finalmente, el EB es una causa rara de muerte. Por otro lado, hay experiencias que de-

muestran éxito en los casos vigilados y cuando se identifican en etapas avanzadas no lo están tanto como los casos no vigilados. Hoy por hoy la vigilancia es la mejor opción disponible. La que sí ha sido abandonada es la idea de la detección (en el paciente sin síntomas), dado que el grupo de alto riesgo es muy grande; los casos identificados sufren los inconvenientes de la vigilancia y, desde la perspectiva del grupo con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, cuando menos 40% jamás tuvieron síntomas de ERGE, lo cual indica que en la enfermedad neoplásica aún hay zonas sin explorar.

## Tratamiento

El tratamiento del EB sin displasia es similar al de la ERGE, con la diferencia de que requiere dosis mayores. El objetivo no es sólo suprimir los síntomas, sino evitar el reflujo ácido sobre el supuesto de disminuir la posibilidad de cáncer; sin embargo, su beneficio no ha sido demostrado.

También se ha recomendado la cirugía antirreflujo como un medio más eficaz para lograr el objetivo, pero tampoco ha dado resultados definitivos.

El tratamiento más radical del EB con displasia de grado alto es la esofagectomía, porque elimina la enfermedad, pero un grupo de pacientes se encuentra fuera de esta posibilidad debido al riesgo quirúrgico prohibitivo y los buenos candidatos tienen una elevada morbimortalidad.

Los trabajos han desalentado el tratamiento radical de inicio, ya que han mostrado que sólo de 16 a 59% de los pacientes con displasia de grado alto evolucionan a carcinoma entre cinco y siete años.

Otras alternativas son los tratamientos endoscópicos, como el láser, las corrientes multipolar, la corriente en plasma de argón y la resección endoscópica de la mucosa, que se dirigen a los sitios con displasia de alto grado bien identificados.

El tratamiento más ensayado es la terapia fotodinámica, que consiste en la administración de medicamentos fotosensibilizantes, como el porfímero sódico o el ácido 5–aminolevulénico, que son captados por la metaplasia y la displasia, y luego son activados con láser con la consecuente destrucción del EB. La experiencia más reciente muestra que no es un tratamiento simple ni barato, ni tampoco es la solución última.

En este momento el tratamiento que ofrece los mejores resultados para la erradicación del EB sin o con displasia en > 90% de los casos es la ablación con radiofrecuencia, con bajas complicaciones y posiblemente sin epitelio residual sepultado; se utiliza solo o asociado con resección endoscópica de mucosa.

La resección endoscópica de mucosa es una buena opción para displasia de grado alto y carcinoma incipiente; sin embargo, su rara identificación en México ha tenido un desarrollo limitado a centros de concentración.

El dinamismo de los cambios conceptuales sustentados en la experiencia en cuanto a la concepción del manejo del EB permite la búsqueda de soluciones prácticas. Un ejemplo es la ablación del EB sin displasia mediante ligadura sin resección, ideada en México por Díaz Cervantes y practicada en 110 pacientes. Es un sistema "cerrado" porque los bordes quedan en contacto de inmediato, con tres o cuatro ligaduras por sesión, en dos sesiones en promedio en C4, sin complicaciones. Utilizado en casos seleccionados evita la vigilancia y el miedo de los pacientes de ser víctimas de una lesión preneoplásica por definición.

Finalmente, los conceptos vertidos deben interpretarse en un contexto más amplio: el riesgo de evolución de EB a adenocarcinoma. Recientemente se ha manejado la cifra de 0.5% por año–paciente; sin embargo, dos publicaciones actuales (Wani S y Hvid Jensen) afirman que el adenocarcinoma es menos común de lo esperado y puede ser de 0.09% por año. Estos hallazgos pueden reconsiderar las conductas de vigilancia y, sobre todo, explicar al paciente la verdadera magnitud del riesgo, para mitigar la innecesaria alarma que deteriora la calidad de vida.

En conclusión, el EB es una patología que ilustra la complejidad de una enfermedad tan común como la ERGE, y su faceta de gran agresividad, que a pesar de los grandes avances en su conocimiento aún esconde algunos secretos. Sin desconocer la importancia del diagnóstico y del tratamiento, el médico experto debe perfeccionar la comunicación con el paciente para describirle su enfermedad en la justa medida, sin alarma exagerada y sin indiferencia irresponsable.

## REFERENCIAS


1. Bersentes K, Fass R, Padda S *et al.:* Prevalence of Barrett's esophagus in Hispanics is similar to Caucasians. *Dig Dis Sci* 1998;43:1038.
2. Brown LM, Devesa SS: Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the Unites States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:235.
3. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA: Prevalence of columnar–lined (Barrett's) esophagus. Com-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

parison of population–based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918.
4. Csendes A, Smock G, Burdiles P *et al.:* Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000;13:5.
5. Curves WL, Sigh R, Song LM *et al.:* Endoscopic tri–modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's esophagus: a multi–centre feasibility study using high–resolution endoscopy autofluorescence imaging and narrow band imaging, incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008;57: 167.
6. De la Torre BA, Raña GR, Herrera GR, Barranco FB, González TJ *et al.:* Guías de diagnóstico y tratamiento en esófago de Barrett. Diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2010:115.
7. Díaz Cervantes E: What can be expected from banding–without–resection for Barrett's esophagus? Barrett's esophagus: endoscopic treatment. The 10th OESA Word Congress Proceeding. *Ann N York Acad Sci* 2011;1232:152.
8. El–Serag HB, Aguirre TV, Davis S *et al.:* Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877.
9. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G: Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461.
10. Hvid Jensen F, Pedersen L, Drewes AM *et al.:* Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375.
11. Huerta IF, Alonso LO, Montes LA: Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. Tratamiento médico, quirúrgico y endoscópico. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:118.
12. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK *et al.:* Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high–grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005;62:488.
13. Padda S, Ramírez FC: Accuracy in the diagnosis of short–segment Barrett's esophagus: the role of endoscopy experience. *Gastrointest Endosc* 2001;54:605.
14. Reid BJ, Levine DS, Longton G *et al.:* Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low– and high–risk patients subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669.
15. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T *et al.:* Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopy study. *Gastroenterology* 2005;129:1825.
16. Sampliner RE: Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888.
17. Sampliner RE: Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: current status. *Gastrointest Endosc* 2004;59:66.
18. Schnell TG, Songtag SJ, Chejfec G *et al.:* Long–term non surgical management of Barrett's esophagus with high–grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607.
19. Sharma P, Falk GW, Weston AP *et al.:* Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:566.
20. Sharma P, Bansal A: Toward better imaging of Barrett's esophagus–see more, biopsy less. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:188–192.
21. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N: Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57: 567.
22. Spechler SJ: Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002;346: 836.
23. Spechler SJ, Sharma P, Spusa RF *et al.:* American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084.
24. Spechler SJ, Lee E, Ahen D *et al.:* Long–term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow–up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331.
25. Tamayo CJ, Esquivel AF, Centeno CF, Kettenhofen A, Torres VC: Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. Definición, fisiopatología y riesgo. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:112.
26. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB *et al.:* Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainee: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012;75:236.
27. Van der Veen AH, Dees J, Blankenstein JD, Blankenstein M: Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an ever rated risk. *Gut* 1989;30:14.
28. Van den Boogert J, van Hillegersberg R, Siersema PD *et al.:* Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high–grade dysplasia: a review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1153.
29. Wang A, Mattek NC, Corless CL *et al.:* The value of traditional upper endoscopy as a diagnostic of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2008;68:858.
30. Wang KK, Sampliner RE: Update guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788.
31. Wani S, Falk GW, Post J *et al.:* Risk factors for progression of low grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;141:1179.
32. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ *et al.:* Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118.
33. Zanzinotto G, Parente P, Salvador R, Farinati F, Tieppo C *et al.:* Long–term follow–up of Barrett's epitelium: medical *versus* antireflux surgery therapy. *J Gastrointest Surg* 2012;16:7.

Capítulo 9

# Esofagitis eosinofílica

*Diego García Compeán, Joel O. Járquez Quintana*

## INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEo) fue descrita por primera vez por Landres en 1978. Desde entonces ha sido reconocida como una entidad patológica específica del esófago.

La EEo representa una enfermedad esofágica crónica de orígenes alérgicos causada por antígenos exógenos ambientales y alimentarios que ocasionan una infiltración de eosinófilos en la mucosa esofágica, lo cual provoca inflamación y síntomas de disfunción esofágica.

Al principio esta condición fue descrita en niños y recientemente se ha reportado en adultos. A últimas fechas la prevalencia y las características clínicas y endoscópicas se han definido más claramente. Se ha comprobado que la prevalencia ha ido en aumento en los últimos años, lo cual podría explicarse por una parte por la búsqueda más acuciosa de la enfermedad y por otra porque los factores relacionados con su etiología se han modificado.

Las manifestaciones clínicas varían en relación a la edad de presentación. Los síntomas más frecuentemente reportados son disfagia intermitente e impactación alimentaria en esófago. Algunos pacientes tienen síntomas que evocan una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), mientras que la minoría tienen síntomas inespecíficos. Además, en la endoscopia pueden observarse lesiones características de la mucosa esofágica. Se han reportado casos con síntomas inespecíficos y endoscopia normal. El diagnóstico de certeza se lleva a cabo mediante biopsia de la mucosa del esófago en donde se revela infiltración eosinofílica.

Las opciones de tratamiento son limitadas, ya que con frecuencia recidiva. Las más utilizadas incluyen dieta hipoalergénica, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y esteroides. En la actualidad se encuentran bajo investigación nuevos medicamentos selectivamente dirigidos, mediadores químicos que intervienen en la patofisiología con el fin de mejorar los resultados terapéuticos.

## EPIDEMIOLOGÍA

En la población general la prevalencia es muy baja (de 0.05 a 0.4%). Sin embargo, en un estudio realizado durante tres décadas se informó que la incidencia aumentó progresivamente en los últimos 15 años (de 0.35 por cada 100 000 habitantes entre 1991 y 1995 a 9.45 por cada 100 000 personas entre 2001 y 2005). En el año 2006 se estimó una prevalencia de 55 por cada 100 000 habitantes. Otro estudio, realizado en 103 niños, reportó una incidencia de 0.91 casos en el año 2000, con un aumento a 1.28 en 2003 por cada 10 000 habitantes, con tasas mayores en niños de 10 a 14 años de edad.

La prevalencia que varía en relación con los síntomas de los pacientes estudiados a los que se les realizó endoscopia por cualquier síntoma de tubo digestivo alto fue de 6.5%, mientras que en aquellos con disfagia e impactación alimentaria esofágica las prevalencias fueron las más altas (de 20 y 48%, respectivamente). En pacientes con síntomas refractarios de ERGE la prevalencia reportada en un estudio prospectivo realizado en México fue baja (de 4%) (cuadro 9–1).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 9–1. Prevalencia de esofagitis eosinofílica en diversas poblaciones en relación con las manifestaciones clínicas en estudios prospectivos**

| Autor (año) | No. de pacientes | Características clínicas | Toma de biopsia | Dx de EEo eosinófilos /*CAP | Prevalencia de *EEo | Parámetros asociados (PA) y factores predictivos (FP) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kerlin P (2007) | 29 | Impactación de alimentos | Tercio superior e inferior del esófago | > 15 | 48% | PA: hombre, endoscopia anormal |
| Prasad GA (2007) | 222 | Disfagia | Tercio medio esófago | > 20 | 15% | PA: jóvenes, endoscopia anormal, ausencia de IBP, impactación de alimento |
| Ronkainen J (2007) | 1 000 | Población abierta | Línea Z y a 2 cm | > 20 | 0.4% | PA: disfagia |
| Mackenzie SH (2008) | 261 | Disfagia | Tercio medio e inferior del esófago | > 20 | 12% | PA: jóvenes, asma, alergia alimentaria |
| Verappan GR (2009) | 385 | Cualquier indicación de endoscopia superior | Tercio superior e inferior del esófago | > 20 | 6.5% | PA: hombre, jóvenes, asma, impactación de alimentos, disfagia, endoscopia anormal, FP: hombre, asma, anillos esofágicos |
| García CD (2011) | 130 | *ERGE refractario a *IBP | Tercio superior, medio e inferior del esófago | > 20 | 4% | FP: atopia y disfagia |

Existen evidencias de que en algunos casos hay una asociación de EEo entre padres e hijos, lo cual sugiere una susceptibilidad genética; sin embargo, las características clínicas y patológicas del padecimiento familiar no difieren de aquellas con enfermedad esporádica.

En adultos la afección predomina en los hombres (relación hombre:mujer de 3:1) en la tercera y cuarta década de la vida, aunque puede presentarse a cualquier edad.

En el momento del diagnóstico los síntomas (principalmente disfagia) tenían en promedio 4.5 años de haber aparecido.

## PATOFISIOLOGÍA

Normalmente en el esófago no hay eosinófilos. Sin embargo, en varias entidades patológicas existe reclutamiento de eosinófilos, como en las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal, el reflujo gastroesofágico y la exposición a alergenos alimentarios.

La patofisiología de la EEo no se conoce por completo, aunque se considera que es multifactorial. Se han propuesto varias teorías. La migración y desgranulación de eosinófilos en el esófago es fundamental en la patofisiología de la EEo.

Los factores que intervienen en estos mecanismos son:

a. Algunos alimentos.
b. Aeroalergenos.
c. La predisposición genética. Existen evidencias que sugieren que la enfermedad se asocia con respuestas inmunitarias del tipo Th2 (mediadas por linfocitos T *helper),* las cuales son típicas de otras condiciones atópicas. Se han encontrado niveles elevados de citocinas Th2, como IL–4, IL–13 e IL–5, así como células cebadas. Estas citocinas tienen un papel importante en el reclutamiento y la activación de los eosinófilos en el esófago. En el proceso interviene también la eotaxina–3, que es un péptido que participa en el reclutamiento de eosinófilos mediante los antígenos de los alergenos, causando un aumento de la producción de IL–5 e IL–13 (figura 9–1).

Se ha encontrado una predisposición genética en 1% de los pacientes con EEo que sobreexpresan el gen de la eotaxina–3.

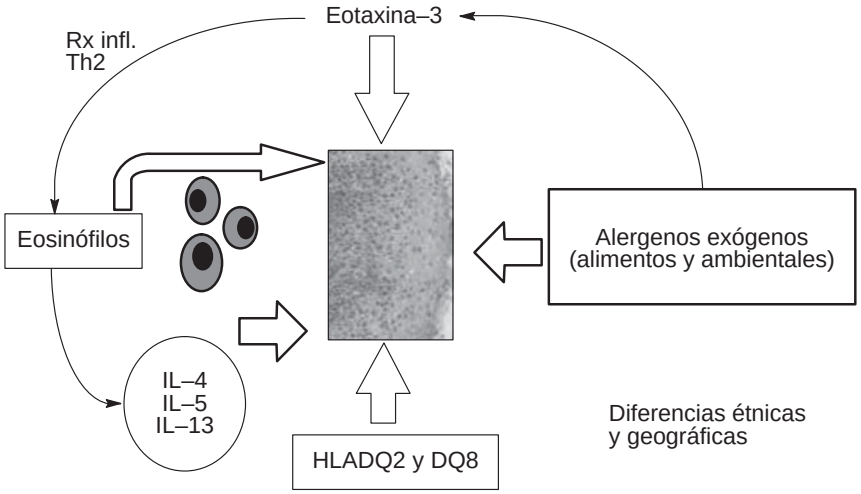



**Figura 9–1.** Ilustración simplificada de la patofisiología de la esofagitis eosinofílica. Th: linfocitos T *helper;* IL: interleucinas; HLA: antígenos de histocompatibilidad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay síntomas específicos de la EEo. En los niños los síntomas varían dependiendo de la edad: los lactantes y los infantes presentan dificultad para alimentarse (edad promedio: dos años), en los escolares predominan el vómito y el dolor precordial (edad promedio: 8.1 años), y en los adolescentes la disfagia (edad promedio: 12 años). En ocasiones pueden presentar síntomas laríngeos. No hay alteraciones en el crecimiento corporal.

Con frecuencia se asocia con manifestaciones de atopia (alergia a alimentos, asma, eczema, rinitis crónica y alergia ambientales).

En adultos los síntomas son más constantes: disfagia, dolor precordial e impactación de alimentos. La disfagia es el síntoma predominante y puede presentarse en ausencia de estenosis esofágica. Otros síntomas son pirosis, *globus esofagicus* y dolor epigástrico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de mucosa esofágica y resistencia de los síntomas esofágicos a los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP). La endoscopia en ocasiones muestra lesiones características de la mucosa esofágica; sin embargo, no son específicas (cuadro 9–2). La manometría esofágica y el monitoreo ambulatorio del pH esofágico carecen de utilidad en el diagnóstico.

La EEo debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes con disfagia, con o sin anomalías morfológicas del esófago, en especial si se trata de hombres jóvenes o niños con un historial de alergias a alimentos o aeroalergenos, asma o atopia.

Existe una variación estacional en la presentación de la EEo, con incidencia menor en los meses de invierno (cuando los alergenos del aire libre son relativamente

**Cuadro 9–2. Hallazgos endoscópicos e histológicos observados en la esofagitis eosinofílica**

| Endoscópicos | Histológicos |
|---|---|
| Anillos esofágicos superficiales (felinización) | Desgranulación extracelular de eosinófilos |
| Anillos esofágicos profundos (esófago corrugado o traquealización) | Microabscesos |
| Exudados blanquecinos | Descamación epitelial |
| Surcos longitudinales | Capas de eosinófilos en la superficie |
| Edema de la mucosa | Hiperplasia basal |
| Mucosa friable al paso del endoscopio (apariencia de papel crepé) | Alargamiento papilar |
| Úlceras | Dilatación de espacios intracelulares |
| Estrechamientos especialmente proximales | Fibrosis subepitelial |
| Estenosis | |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

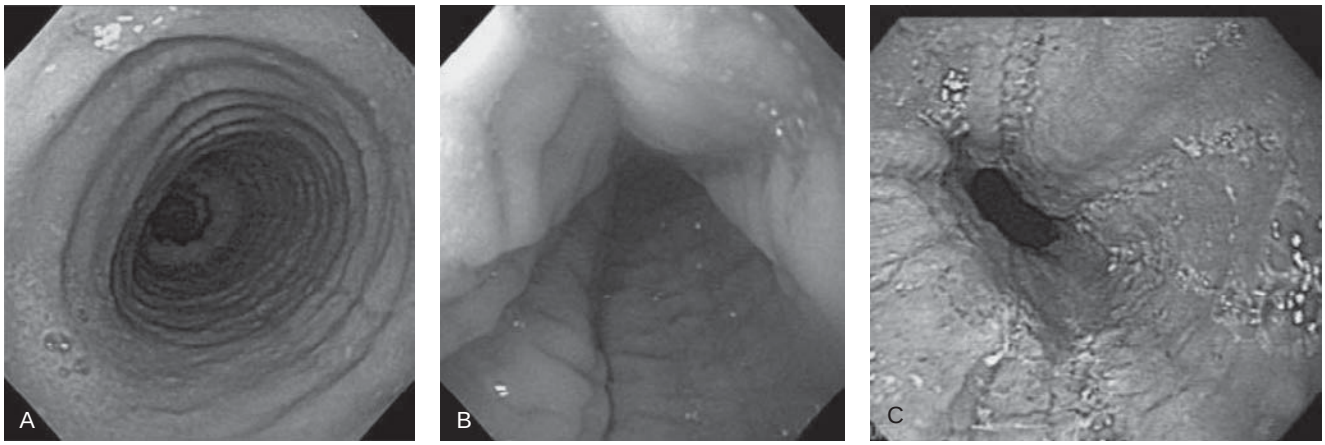



**Figura 9–2.** Aspecto endoscópico de la esofagitis eosinofílica. ***A.*** Anillos concéntricos (esófago traquealizado). ***B.*** Surcos longitudinales (felinización). ***C.*** Esófago en "papel crepé".

bajos), lo que apoya el papel etiológico de los aeroalergenos.

## Anomalías endoscópicas

Se ha descrito una variedad de anormalidades endoscópicas en la mucosa del esófago en pacientes con EEo. Las más frecuentes son anillos concéntricos o esófago traquealizado, surcos longitudinales, moteado blanquecino y mucosa esofágica adelgazada e inflamada "en papel crepé" (figura 9–2) con o sin estenosis. Aunque ninguna de estas alteraciones es patognomónica, se puede encontrar una o más de una en el mismo paciente. No obstante, hasta en 30% de los casos la endoscopia puede ser normal.

## Esofagografía baritada

Puede ser de utilidad sólo para detectar anormalidades anatómicas como las estenosis y los anillos concéntricos. No es de utilidad en el diagnóstico de certeza (figura 9–3).

## Biopsia esofágica

La biopsia de la mucosa esofágica permite hacer el diagnóstico de certeza de la EEo. Desde la descripción de la EEo se ha tratado de definir el número de eosinófilos intraepiteliales por campo de alto poder (CAP) en la mucosa del esófago como umbral para el diagnóstico de EEo. Debido a que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) rara vez tienen más de 10 eosinófilos por CAP, en un consenso recientemente publicado se estableció como límite un número $\leq$ 15 en por lo menos una biopsia de esófago (figura 9–4). Para la adecuada interpretación de la biopsia esofágica se requiere una supresión ácida con IBP de uno a dos meses antes del procedimiento; a su vez, se deberán tomar biopsias de la mucosa gástrica y duodenal para excluir otras causas de eosinofilia. La supresión de ácido es fundamental, ya que en algunos casos de ERGE se ha documentado un gran número de eosinófilos (> 100 x CAP).

No existe correlación entre la densidad de los eosinófilos del esófago y la magnitud de los síntomas. Otros hallazgos histológicos que pueden coexistir con el infiltrado de eosinófilos se consideran auxiliares en el diagnóstico de EEo (cuadro 9–2).

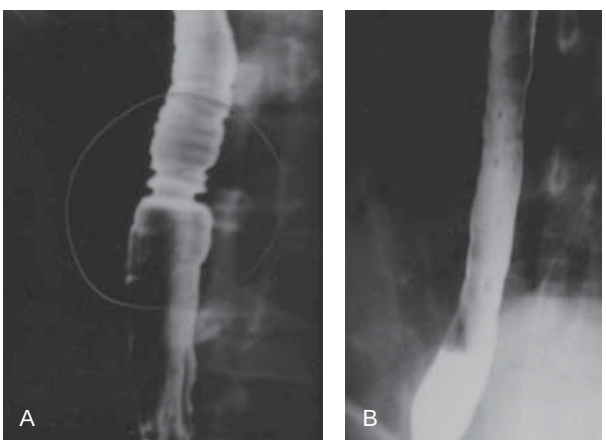



**Figura 9–3.** Esofagograma baritado en esofagitis eosinofílica. ***A.*** Anillos concéntricos y estenosis del esófago (traquealización). ***B.*** Moteado de la mucosa esofágica.

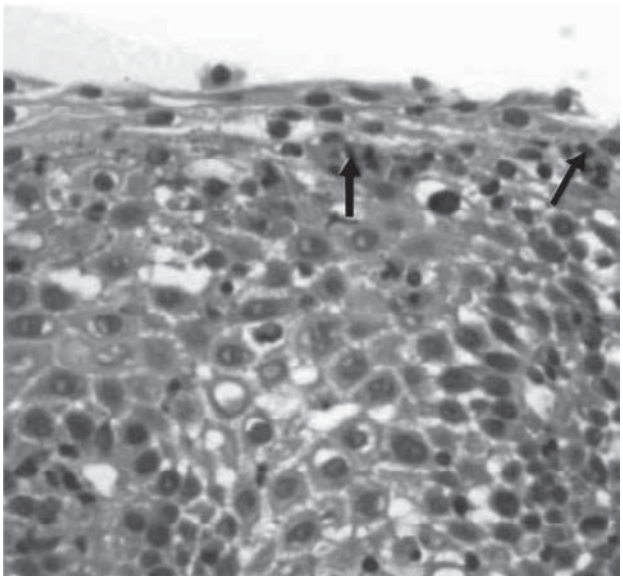


**Figura 9–4.** Epitelio escamoso de la mucosa esofágica que muestra infiltración de eosinófilos (flechas) en esofagitis eosinofílica.

Las biopsias deben obtenerse de los tercios superior, medio e inferior del esófago. Cuanto más proximal se documente la inflamación, más probabilidades hay de EEo.

El número de biopsias es importante, ya que la sensibilidad para el diagnóstico es mayor a medida que se incrementa el número (84% con dos muestras, 97% con tres y 100% con seis o más biopsias) (figura 9–4).

## OTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

### Marcadores séricos

No existen marcadores séricos para el diagnóstico de EEo. La eosinofilia en sangre periférica se observa sólo en la mitad de los casos en forma leve. Se han reportado niveles séricos elevados de IgE.

### Pruebas de función esofágica

El monitoreo ambulatorio de pH esofágico es útil para detectar reflujo gastroesofágico concomitante. Sin embargo, la resistencia de los síntomas de ERGE a los IBP debe hacer sospechar de la presencia de EEo, ya que hasta en 10% de los casos pueden coexistir ambas entidades y, por otro lado, en algunos casos se puede observar ERGE con eosinofilia mayor de 15 eosinófilos por CAP.

La asociación entre EEo y las alteraciones esofágicas en la motilidad detectadas mediante manometría esofágica es controversial.

Se han documentado contracciones de gran amplitud, aumento de presurización esofágica, trastornos inespecíficos y motilidad normal.

### Ultrasonido endoscópico

Mediante ultrasonido endoscópico se ha observado aumento del grosor de la mucosa y de la capa muscular del esófago en comparación con controles.

### Evaluación alérgica

La evaluación alérgica es importante en pacientes con EEo, ya que hasta de 50 a 60% de ellos tienen historia de atopia. Ésta deberá ser realizada por el alergólogo o el inmunólogo mediante pruebas cutáneas con parche o inoculación.

En los niños la identificación de alergenos alimentarios inmunorreactivos es la base para el diseño de dietas restrictivas, las cuales tienen una efectividad mayor de 75%. El apoyo de un experto en nutrición es fundamental para obtener estas cifras de eficacia.

Por otra parte, en los niños puede haber rinitis en 40% de ellos, asma en 75% y eczema en 14%. En adultos hay rinitis en 70% de ellos, asma en 4% y eczema en 60%. En forma general, la alergia a los alimentos existe en 15 a 43% de los pacientes.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye una variedad de enfermedades. La ERGE es la principal que debe diferenciarse; clínicamente se presenta a cualquier edad sin predominio de sexo y su síntoma principal es la pirosis, aunque puede haber disfagia intermitente o impactación de alimento cuando hay una estenosis péptica. En la endoscopia puede haber erosiones y hernia hiatal. El diagnóstico de certeza de la ERGE se realiza mediante monitoreo ambulatorio de pH esofágico o por la desaparición de los síntomas con IBP. En la biopsia de la mucosa esofágica puede haber una eosinofilia menor de 10 por CAP y en ocasiones mayor de 15.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## TRATAMIENTO

Existen diversas modalidades de tratamiento de la EEo. Sin embargo, todas tienen algunas limitantes, por lo que se puede considerar que no existe un tratamiento ideal. Además, la duración de los diversos tratamientos aún no se ha definido.

### Dieta

La presunción de que la EEo se debe a una reacción alérgica a antígenos alimentarios es una justificación para el tratamiento dietético. El régimen efectivo de dieta comprende el uso de fórmulas de aminoácidos (dieta elemental) y de dietas de restricción con base en las pruebas cutáneas.

### Dieta elemental

La dieta elemental consiste en la eliminación completa de los antígenos de los alimentos y el uso de una fórmula a base de aminoácidos. Es la más eficaz en el tratamiento de la EEo, con una respuesta de hasta 97%. Este régimen dietético puede ser difícil de cumplir debido a las restricciones en la dieta y la necesidad de ingestión de grandes volúmenes de fórmula para satisfacer las necesidades de calorías. Algunos pacientes requieren sondas de alimentación nasogástrica o gastrostomías.

### Dieta de restricción

Es una alternativa más atractiva, ya que permite el consumo de una mayor variedad de alimentos y un menor volumen, en comparación con una dieta elemental.

Consiste en restringir las proteínas inmunorreactivas con base en las pruebas cutáneas, o simplemente en limitar los alergenos alimentarios más comunes (leche de vaca, soya, trigo, huevo, cacahuates, frutos secos, pescados y mariscos). La eficacia histológica y clínica de la EEo con estas dietas es de 77 y 74%, respectivamente.

La administración de la dieta de restricción es por tiempo indefinido. Cuando se logra la remisión es recomendable reintroducir los alimentos paulatinamente, manteniendo aquellos que no provoquen recurrencia.

La terapia con dietas para la EEo es altamente efectiva en niños (de 75 a 97% de los casos), mientras que en los adultos la eficacia es muy limitada. Además, parece haber una relación inversamente proporcional entre la eficacia de estas dietas y la edad del paciente. A mayor edad, menor la eficacia.

## MEDICAMENTOS

### Inhibidores de la bomba de protones

La supresión ácida gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) se utiliza como adyuvante de la terapia de EEo. Estos fármacos no son efectivos cuando se utilizan en forma aislada. Además, los IBP disminuyen el número de eosinófilos de la mucosa esofágica en pacientes con ERGE asociada. Es importante señalar que algunos pacientes con más de 15 eosinófilos por CAP en la biopsia esofágica tienen una buena respuesta clínica e histológica con los IBP como monoterapia, lo que sugiere que la ERGE podría ser la causa de las anomalías.

La dosis recomendada de IBP en niños es de 1 mg/kg por dosis, dos veces al día durante 8 a 12 semanas, y en adultos es de 20 a 40 mg, una o dos veces al día durante 8 a 12 semanas.

### Esteroides

Los esteroides proporcionan una mejoría clínico–histológica en la mayoría de los pacientes. Se han utilizado por vía oral sistémica y tópica.

### Prednisona

Administrada por vía parenteral en dosis de 1 a 2 mg/kg de peso (o su equivalente por vía oral) tiene una eficacia de 65% a las seis semanas y de 95% a las ocho semanas. Sin embargo, al suspenderla la enfermedad recurre en menos de seis meses en la mayoría de los casos. Los efectos secundarios limitan el uso a largo plazo de los esteroides orales. Se reservan para los casos de disfagia severa, hospitalización y cuando hay pérdida de peso.

### Propionato de fluticasona

Ha sido evaluado en el tratamiento tópico de la EEo. No existen presentaciones farmacológicas de este fármaco específicas para EEo, por lo que se utilizan degluciones

de fluticasona en aerosol. Después de su aplicación no se debe usar la vía oral por lo menos durante 2 h. Adultos tratados con propionato de fluticasona (220 μg/inhalación dos veces al día) tuvieron alivio de la disfagia que duró un mínimo de cuatro meses. En niños y en adultos la fluticasona en dosis de 880 μg/día en dos dosis divididas durante tres meses proporcionó una remisión clínico–histológica de 80 a 90%; sin embargo, la recurrencia inmediata es de cerca de 50%.

El efecto adverso más común del uso continuo de los esteroides tópicos es la candidiasis esofágica, y las dosis de fluticasona mayores de 440 μg se pueden asocian con efectos secundarios sistémicos. La dosis de fluticasona en los niños es de 88 a 440 mg de dos a cuatro veces al día, y en los adultos es de 440 a 880 mg dos veces al día.

### Budesonida

La budesonida viscosa es una suspensión de budesonida mezclada con sucralosa que ha demostrado eficacia en niños con EEo refractaria al tratamiento dietético o al propionato de fluticasona. También se ha demostrado que la budesonida es bien tolerada por adolescentes y adultos, con una respuesta rápida (menos de 15 días), logrando disminución de la inflamación y mejoría de los síntomas y pocos efectos adversos sistémicos. En un estudio reciente controlado con budesonida viscosa oral *vs.* placebo en niños se observó una eficacia sintomática e histológica completa y parcial del fármaco en 87% de los casos y en 0% del placebo. La dosis de budesonida viscosa en niños menores de 10 años de edad es de 1 mg al día y en adultos de 2 mg al día.

Se recomienda que el uso de esteroides tópicos sea por tiempo indefinido, ya que la mayoría de los pacientes presentan recurrencia de los síntomas de seis a nueve meses después de suspender el tratamiento. Con el fin de reducir las recurrencias se ha utilizado budesonida en dosis de mantenimiento de 0.25 mg dos veces al día; sin embargo, la respuesta no ha sido del todo satisfactoria.

En conclusión, los esteroides sistémicos son más efectivos que los tópicos, pero producen más efectos adversos, además de que tienen una tasa de recaídas similar. Por ello se prefiere el uso crónico de esteroides tópicos.

### Otras modalidades terapéuticas

Debido a los inconvenientes del uso de esteroides se han investigado recientemente otras modalidades terapéuticas de la EEo.

a. Antihistamínicos y cromoglicato: los medicamentos dirigidos a controlar las alergias, como los antihistamínicos y el cromoglicato de sodio (estabilizador de los mastocitos), no han demostrado ser útiles en el tratamiento de la EEo.
b. Montelukast: este inhibidor de los leucotrienos utilizado para el asma requiere dosis altas para aliviar los síntomas de la EEo, además de que se asocia a efectos secundarios como náuseas y mialgias. Por ello no se recomienda su uso.
c. Azatioprina o 6–mercaptopurina: actualmente no se recomiendan estos agentes inmunosupresores para el tratamiento de la EEo.
d. Terapia con biológicos o anticuerpos monoclonales: el infliximab (antiTNF) no es efectivo en el tratamiento de la EEo.
e. Mepolizumab/reslizumab (anticuerpos monoclonales humanizados contra la IL–5): se han utilizado estos fármacos en el tratamiento porque la IL–5 desempeña un papel en el reclutamiento y la activación de los eosinófilos.

   En un estudio aleatorizado doble ciego comparado con placebo se observó que el mepolizumab administrado por vía intravenosa en dos dosis de 750 mg por semana produjo una mejoría histológica completa en 54% de los casos en comparación con 5% del placebo. Sin embargo, no hubo mejoría clínica significativa inmediata. Debido a la escasa experiencia se requieren más estudios sobre los anti–IL5.
f. Omalizumab (anticuerpo anti–IgE): este fármaco se ha utilizado en pacientes que presentan formas graves de asma, rinitis y dermatitis atópica. Se han publicado muy pocos reportes de pacientes con EEo tratados con este fármaco y en quienes se ha observado mejoría parcial clínica aunque sin modificación de las alteraciones endoscópicas ni histológicas, por lo que no se recomienda su uso.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones de la EEo son:

a. Impactación de alimentos (asociados o no a estenosis o estrecheces) en 30 a 55% de los casos.
b. Estenosis en 11 a 31%.
c. Estrecheces en 10%.
d. Riesgo de perforación durante una endoscopia diagnóstica o durante una dilatación por estenosis.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El riesgo de perforación durante una dilatación en pacientes con EEo es de 0.1 a 5%. Las guías de tratamiento recomiendan que si la estenosis no es de alto grado se debería dar un ensayo con tratamiento médico y revalorar posteriormente la necesidad de una dilatación.

Otras complicaciones durante una dilatación son dolor precordial (de 4 a 7%) y desgarros de la mucosa (de 3 a 9%).

Después de las dilataciones existen recurrencias.

## Pronóstico

Sin tratamiento, los pacientes presentan síntomas continuos o episódicos. Con el tiempo se agravan los síntomas debido a una inflamación crónica por el infiltrado eosinofílico, ya que en la etapa adulta el síntoma predominante es la disfagia con impactación de alimento. No se han reportado casos de displasia ni cáncer en la progresión de la EEo.

## REFERENCIAS


1. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, Bastian JF, Dohil R: A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:401–406.
2. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R: Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271–2779.
3. Almansa C, Krishna M, Buchner AM *et al.:* Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:828–833.
4. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC: Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003;78:830–835.
5. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1054–1059.
6. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K *et al.:* Coordinate interaction between IL–13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol* 2010;184: 4033–4041.
7. Blanchard C, Rothenberg ME: Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:133–143.
8. Bove M, Tegtmeyer B, Persson S, Bergquist H: The pharyngeal mucosa is not involved in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:495–500.
9. Carr S, Watson W: Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;10(7 Suppl 1):S8.
10. Collins MH, Blanchard C, Abonia JP *et al.:* Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:621–629.
11. Croese J, Fairley SK, Masson JW *et al.:* Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516–522.
12. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S: Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo–controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418–429.
13. Faubion WA Jr, Perrault J, Burgart LJ *et al.:* Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90–93.
14. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE *et al.:* High–resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:30–36.
15. García CD, González GJA, Marrufo García *et al.:* Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43:204–208.
16. Garrean C, Hirano I: Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and optimal management. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;1:175–181.
17. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R *et al.:* Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134:1316–1321.
18. Kerlin P, Jones D, Remedios M *et al.:* Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:356–361.
19. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C *et al.:* A randomized, double–blind, placebo–controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–1391.
20. Kukuruzovic RH, Elliott EE, O'Loughlin EV, Markowitz JE: Non–surgical interventions for eosinophilic oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004065.
21. Landres RT, Kuster GG, Strum WB: Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298–1301.
22. Langdon DE: Fluticasone in eosinophilic corrugated ringed esophagus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:926–927.
23. Lee S, de Boer WB, Naran A, Leslie C, Raftopoulous S *et al.:* More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *J Clin Pathol* 2010;63:644–647.
24. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I *et al.:* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3–20.
25. Lieberman JA, Chehade M: Eosinophilic esophagitis: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:67–81.
26. Lucendo AJ, Castillo P, Martín Chávarri S *et al.:* Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:417–424.
27. Mackenzie S, Go M, Chadwick B *et al.:* Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia–a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1140–1147.

28. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME: An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83–90.
29. Moawad FJ, Veerappa GR, Wong RK: Eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:1818–1828.
30. Molina IJ, Ferrando Lamana L, Mateos Rodríguez JM *et al.:* Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapies: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:1463–1466.
31. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M *et al.:* Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010;126:672–677.
32. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M: Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007;39: 339–344.
33. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940–948.
34. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH *et al.:* Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568–575.
35. Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME: Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:152–160.
36. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro Rodríguez T, Willis MR, Hargadon D *et al.:* Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed *versus* those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71:28–34.
37. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y *et al.:* Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2627–2632.
38. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD *et al.:* Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 1055–1061.
39. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P: Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.
40. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M *et al.:* Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471–1474.
41. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P *et al.:* Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population–based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615–620.
42. Rothenberg ME: Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137:1238–1249.
43. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin Aldana H, Li BU *et al.:* Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716–721.
44. Straumann A, Simon HU: Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418–419.
45. Straumann A, Spichtin HP, Grize L *et al.:* Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow–up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125: 1660–1669.
46. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C *et al.:* Long–term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400–409.
47. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G *et al.:* Anti–interleukin–5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomized, placebo–controlled, double–blind trial. *Gut* 2010;59:21–30.
48. Straumann A, Conus S, Degen L *et al.:* Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526–1537.
49. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ *et al.:* Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:420–426.
50. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF: Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol* 2007;41:451–453.
51. Whitney Miller CL, Katzka D, Furth EE: Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2009;131:788–792.
52. Yan BM, Shafer EA: Eosinophilic esophagitis. A newly established cause of disphagia. *World J Gastroenterol* 2006;12: 2328–2334.
53. Yantiss RK, Odze RD: Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009;104:774–783.
54. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD *et al.:* IL–13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil–independent, IL–13R alpha 2–inhibited pathway. *J Immunol* 2010;185:660–669.
55. Zhu X, Wang M, Mavi P *et al.:* Interleukin–15 expression is increased in human eosinophilic esophagitis and mediates pathogenesis in mice. *Gastroenterology* 2010;139:182–193.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 10

# Neoplasias benignas y malignas del esófago

*Heriberto Medina Franco, Ariadne Sánchez Ramón*

Las neoplasias más frecuentes en el esófago son el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, que se presenta como complicación de la mucosa de Barrett, y los leiomiomas pequeños bien diferenciados. Sin embargo, las neoplasias del esófago son prácticamente ilimitadas, pues casi cualquier tipo de neoplasia, tanto benigna como maligna, se ha visto en el esófago, aunque casi todos los tumores, además de los tres más frecuentes, han sido comunicados como casos aislados o en pequeñas series, incluidos casos de metástasis. En este capítulo se dará mayor énfasis al carcinoma del esófago en sus variantes de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, y se describirán las características de otros tumores más raros de este órgano.

## CARCINOMA DEL ESÓFAGO

### Epidemiología

El cáncer de esófago es el octavo más común a nivel mundial, con 481 000 casos nuevos estimados en 2008. Es también la sexta causa de muerte por cáncer, ocasionando 406 000 muertes al año.

Existe una gran variación geográfica en la frecuencia y distribución del carcinoma del esófago alrededor del mundo. La incidencia es de 5 por cada 100 000 personas en EUA, de 15 a 100 por cada 100 000 en la provincia de Linxian, en China, o en Irán. En México la incidencia es baja (menor de 5 por cada 100 000) y no se encuentra dentro de las 10 primeras neoplasias malignas más frecuentes. Existe también una diferencia importante en las tasas de mortalidad por esta neoplasia dentro de un mismo país. La edad de presentación máxima abarca de los 50 a los 70 años. En las naciones occidentales, como México, el cáncer de esófago es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres (alrededor de cinco veces). La epidemiología del cáncer de esófago ha cambiado en las últimas décadas. De 1981 a 1990 el carcinoma epidermoide constituía 90% de los tumores epiteliales malignos del esófago, la mayoría de los tumores se localizaban en el tercio medio y eran más frecuentes en hombres de raza negra con historia de alcoholismo y tabaquismo. Sin embargo, series más recientes indican una frecuencia mayor del adenocarcinoma; actualmente abarca más de 50% de todos los nuevos casos de cáncer de esófago y, a diferencia del carcinoma epidermoide, afecta principalmente a hombres de raza blanca. La mayoría de los adenocarcinomas se originan en el epitelio metaplásico de Barrett en el tercio distal del esófago.

### Fisiopatología

Muchos estudios epidemiológicos indican que el consumo de bebidas alcohólicas es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma epidermoide del esófago, cuyo riesgo es proporcional a la intensidad del consumo y es potenciado por el tabaquismo. Este último también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente: los fumadores moderados tienen un riesgo cinco veces mayor de padecer esta neoplasia y de ocho veces si además consumen más de 15 g/dL de etanol. Sin embargo, sólo una porción de individuos expuestos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

desarrolla cáncer de esófago, lo que sugiere que la susceptibilidad genética tiene un papel importante. Se han identificado siete *loci* en los cromosomas 5q11, 6p21, 10q23, 12q24 y 21q22 que se encuentran implicados en el desarrollo de carcinoma epidermoide de esófago.

La variabilidad geográfica en la incidencia del cáncer de esófago apunta a factores nutricionales, por lo que se correlaciona con la población que tiene un deficiente estado nutricional. Se han implicado, además de la desnutrición por sí misma, deficiencias de micronutrientes en el suelo, como zinc, molibdeno, magnesio y hierro. La relación más clara es con la deficiencia de molibdeno en el suelo, el cual permite la acumulación de nitratos y nitritos en las plantas, que a su vez se convierten en nitrosaminas, conocidas carcinógenas esofágicas. El síndrome de Plummer–Vinson (o Patterson–Kelly) se ha asociado con carcinoma del tercio superior del esófago, con anemia por deficiencia de hierro y con deficiencias del complejo B. En China, un país con alta frecuencia de cáncer de esófago, la deficiencia de riboflavina se ha visto fuertemente asociada a una mayor incidencia de esta neoplasia.

La enfermedad celiaca (o esprue no tropical) se vincula con un incremento en la frecuencia de cáncer de esófago, quizá debido al síndrome de malabsorción, que conduce a múltiples deficiencias nutricionales. Por otra parte, los estudios recientes de casos y testigos han demostrado que el consumo de frutas y vegetales constituye un factor protector.

La irritación esofágica crónica es otro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago. La estenosis por cáusticos, la acalasia y tal vez los divertículos del esófago se han considerado factores de riesgo para esta neoplasia. La presencia de epitelio de Barrett, asociado a su vez con el reflujo gastroesofágico, confiere un riesgo 40 veces mayor que en la población general para el desarrollo de adenocarcinoma del esófago. La progresión de la metaplasia de Barrett a adenocarcinoma se asocia a cambios en la expresión y estructura genética. El gen supresor p53 y oncogenes como erb–b2 se han estudiado como marcadores potenciales.

Para propósitos de clasificación, el esófago se divide en tres áreas anatómicas: tercio superior, tercio medio y tercio inferior. El tercio superior (esófago cervical) se extiende del esfínter cricofaríngeo a la entrada al tórax, el tercio medio va de la entrada del tórax a 10 cm por encima de la unión esofagogástrica y el tercio inferior se extiende hasta el cardias. En cuanto al carcinoma epidermoide, 15% se presenta en el tercio superior, 50% en el tercio medio y 35% en el tercio inferior. Virtualmente, todos los adenocarcinomas se presentan en el tercio inferior.

Existen tres patrones de crecimiento tumoral: el tipo ulceroso se presenta como una úlcera bien delimitada con bordes elevados, el tipo fungoide es un crecimiento intraluminal y el tipo infiltrante presenta un extenso crecimiento intratumoral, casi siempre circunferencial, con mínima ulceración. Con frecuencia existe un crecimiento tumoral submucoso que se extiende más allá de los bordes visibles del tumor; esto ocurre más en sentido cefálico que en sentido caudal. En un estudio, el cáncer se extendía 6 cm cefálico al tumor en 22% de los pacientes y 9 cm o más en 11%, lo cual resalta la importancia de una resección extensa del esófago y del estudio transoperatorio para asegurar la extirpación completa del tumor.

La penetración transmural del tumor está presente en la mayoría de los casos que son llevados a cirugía. La falta de cubierta serosa del esófago explica la invasión tumoral temprana a estructuras del mediastino, en especial la tráquea, el bronquio principal izquierdo, la aorta, el pericardio y la pleura.

Las metástasis ganglionares son comunes y se correlacionan con el grado de penetración del tumor en la pared del esófago. En las lesiones limitadas a la submucosa (T1) la incidencia de metástasis es de 14%, pero se incrementa a 30, 50 y 75% si el tumor invade las capas musculares, la adventicia o estructuras adyacentes, respectivamente. La extensa red linfática submucosa permite la diseminación tumoral a sitios distantes del tumor primario. El drenaje linfático del esófago es longitudinal más que segmentario, lo cual complica aún más el tratamiento quirúrgico de esta neoplasia. Akiyama ha demostrado que con frecuencia los ganglios son positivos en el extremo opuesto del esófago, donde se presenta el tumor primario, como tumor del tercio distal del esófago; en 10% de los casos se encuentran involucrados los ganglios del mediastino superior. Las metástasis viscerales más comunes ocurren en los pulmones, el hígado, los huesos, los riñones, la pleura y el sistema nervioso central, en orden decreciente.

La historia natural del cáncer esofágico puede ser inferida con base en estudios masivos de detección que se realizan en poblaciones de alto riesgo en China. La displasia no siempre evoluciona a carcinoma: en un estudio de 1 500 pacientes seguidos durante 12 años, 15% desarrollaron carcinoma si se descubría displasia de alto grado; sin embargo, en otro estudio de resecciones esofágicas realizadas por esta indicación se encontró que 43% presentaban carcinoma, por lo cual se considera que la existencia de displasia de alto grado es indicación de resección quirúrgica. En otro estudio, los pacientes con carcinoma temprano diagnosticado por citología, que rehusaron el tratamiento y fueron seguidos, casi 50% del grupo permaneció asintomático en un estadio tem-

prano durante un periodo medio de 75 meses; la otra mitad del grupo desarrolló síntomas de carcinoma avanzado en un periodo medio de 55 meses. Es evidente que el desarrollo de carcinoma avanzado toma tiempo suficiente para permitir un diagnóstico temprano, diagnosticado por citología en China, y ha permitido alcanzar una supervivencia de 90% a cinco años.

Una vez que se presentan síntomas, el promedio de vida sin tratamiento es de nueve meses y la causa más frecuente de muerte es bronconeumonía. Los pacientes contribuyen con un retraso en el diagnóstico entre tres y cuatro meses. Si bien el diagnóstico temprano es vital para obtener una mejoría en la supervivencia, los programas de escrutinio en gran escala en los países con una incidencia baja, como México, no se han encontrado rentables.

El actual sistema de estadificación se basa en el sistema TNM de las Asociaciones Americana e Internacional de Cáncer (AJCC/UICC). Debido a que el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma de esófago tienen distintas características epidemiológicas, patológicas y biológicas, la versión más reciente de esta clasificación propone una valoración para el carcinoma epidermoide y otra diferente para el adenocarcinoma (cuadro 10–1). La clasificación TNM 2010 incluye a los tumores de la unión esofagogástrica y a los tumores 5 cm proximales del estómago como parte de los tumores de esófago.

Los principales determinantes en la supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago son la profundidad de penetración del tumor en la pared esofágica y la presencia de metástasis ganglionares. Este sistema de estadificación incorpora ambas características. El cáncer en estadio I es raro en el mundo occidental. Si bien la estratificación histopatológica posquirúrgica constituye la regla de oro, se ha incrementado la utilización de quimioterapia y radioterapia preoperatorias, basados fundamentalmente en la tomografía computarizada (TC) y el ultrasonido endoscópico (USE).

## CUADRO CLÍNICO

### Síntomas

Primero aparece disfagia progresiva a los sólidos y después a los líquidos, y es el síntoma más frecuente. Por desgracia, es un síntoma tardío que indica que al menos dos tercios de la circunferencia del esófago están involucrados con el tumor. La pérdida de peso es también un síntoma frecuente y a veces desproporcionado con la intensidad de la disfagia. Los dos problemas se presentan en más de 90% de los pacientes con carcinoma de esófago. Otro síntoma frecuente incluye la odinofagia, mientras que el dolor torácico continuo generalmente indica invasión de estructuras mediastínicas. La presencia de tos y disfonía indica invasión de la vía aérea o del nervio laríngeo recurrente, respectivamente.

La neumonía por aspiración puede ser resultado de la regurgitación secundaria a la obstrucción esofágica o a una fístula entre el esófago y la vía aérea.

### Signos

En general, la exploración física no aporta datos relevantes. Son frecuentes los estigmas de pérdida ponderal. Rara vez es palpable la adenopatía cervical o supraclavicular, lo que puede representar metástasis; el procedimiento quirúrgico está contraindicado en caso de confirmación por biopsia de aspiración con aguja. Se puede encontrar hepatomegalia resultante de metástasis hepáticas.

## EXÁMENES DE LABORATORIO Y DE GABINETE

Los exámenes de laboratorio son de utilidad limitada para realizar el diagnóstico, aunque son útiles para la estadificación (como la elevación de fosfatasa alcalina en casos de metástasis óseas o hepáticas). Asimismo, son útiles para la evaluación del riesgo quirúrgico. La cuantificación de gases arteriales y las pruebas de función pulmonar son esenciales para evaluar la presencia y extensión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, generalmente presente en este grupo de pacientes.

### Radiología

La radiografía simple de tórax aporta pocos datos. En ocasiones presenta un nivel hidroaéreo o infiltrados pulmonares secundarios a aspiración, derrame pleural por metástasis o ensanchamiento del mediastino debido al tumor o a la invasión ganglionar. El trago de bario es el estudio inicial en la evaluación de la disfagia, ya que permite visualizar los defectos de llenado. Es útil particularmente en la evaluación de tumores obstructivos distales, inaccesibles por endoscopia. Se prefieren los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 10–1. Estadificación del carcinoma del esófago de acuerdo con la AJCC**

| | |
|---|---|
| T | Tumor primario |
| Tx | No variable |
| T0 | Sin evidencia de tumor primario |
| Tis | Displasia de grado alto |
| T1 | Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa |
| T1a | Tumor que invade la lámina propia o muscular de la mucosa |
| T1b | Tumor que invade la submucosa |
| T2 | Tumor que invade la muscularis propia |
| T3 | Tumor que invade la adventicia |
| T4 | Tumor que invade estructuras adyacentes |
| T4a | Tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma |
| T4b | Tumor irresecable que invade otras estructuras adyacentes como aorta, cuerpos vertebrales, tráquea, etc. |
| N | Ganglios linfáticos |
| Nx | No valorables |
| N0 | Sin detección de metástasis regiones |
| N1 | Metástasis en 1–2 ganglios linfáticos regionales |
| N2 | Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales |
| N3 | Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales |
| M | Metástasis |
| M0 | Sin metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |
| G | Grado histológico |
| Gx | No puede ser evaluado |
| G1 | Bien diferenciado |
| G2 | Moderadamente diferenciado |
| G3 | Poco diferenciado |
| G4 | Indiferenciado |

**Carcinoma epidermoide**

| Estadio | T | N | M | Grado | Localización |
|---|---|---|---|---|---|
| | Tis | N0 | M0 | 1, x | Cualquiera |
| IA | T1 | N0 | M0 | 1, x | Cualquiera |
| 1B | T1 | N0 | M0 | 2–3 | Cualquiera |
| | T2–3 | N0 | M0 | 1, x | Inferior, x |
| IIA | T2–3 | N0 | M0 | 1, x | Superior, medio |
| | T2–3 | N0 | M0 | 2–3 | Inferior, x |
| IIB | T2–3 | N0 | M0 | 2–3 | Superior, medio |
| | T1–2 | N1 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| IIIA | T1–2 | N2 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| | T3 | N2 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| | T4a | N0 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| IIIB | T3 | N2 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| IIIC | T4a | N1–2 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| | T4b | Cualquiera | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| | Cualquiera | N3 | M0 | Cualquiera | Cualquiera |
| IV | Cualquiera | Cualquiera | M1 | Cualquiera | Cualquiera |

**Adenocarcinoma**

| Estadio | T | N | M | Grado |
|---|---|---|---|---|
| | Tis | N0 | M0 | G1, x |
| IA | T1 | N0 | M0 | G1–2, x |
| IB | T1 | N0 | M0 | G3 |
| | T2 | N0 | M0 | G1–2, x |
| IIA | T2 | N0 | M0 | G3 |
| IIB | T3 | N0 | M0 | Cualquiera |

**Cuadro 10–1. Estadificación del carcinoma del esófago de acuerdo con la AJCC (continuación)**

| **Adenocarcinoma** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Estadio** | **T** | **N** | **M** | **Grado** |
| | T1–2 | N1 | M0 | Cualquiera |
| IIIA | T1–2 | N2 | M0 | Cualquiera |
| | T3 | N1 | M0 | Cualquiera |
| | T4a | N0 | M0 | Cualquiera |
| IIIB | T3 | N2 | M0 | Cualquiera |
| IIIC | T4a | N1–2 | M0 | Cualquiera |
| | T4b | Cualquiera | M0 | Cualquiera |
| | Cualquiera | N3 | M0 | Cualquiera |
| IV | Cualquiera | Cualquiera | M1 | Cualquiera |

estudios de doble contraste (bario y aire), pues permiten detectar lesiones más pequeñas, que pasarían inadvertidas en el estudio que sólo se hace con bario (figura 10–1).

La tomografía computarizada (TC) se indica para evaluar la extensión de la enfermedad y descartar la existencia de metástasis viscerales. Este estudio es capaz de detectar el tumor primario entre 75 y 80% de los casos; sin embargo, su sensibilidad para establecer la extensión regional de la enfermedad es de sólo 50 a 70%. Por otra parte, aunque la TC predice la resecabilidad hasta en 75% de los casos, es incapaz de establecer con exactitud la respuesta al tratamiento neoadyuvante y no permite diferenciar la profundidad de invasión del tumor primario (figura 10–2).

Por su parte, se ha encontrado que la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) con 5–fluoro–desoxiglucosa es útil tanto para la evaluación de la extensión de la enfermedad como para determinar la respuesta al tratamiento con quimioterapia preoperatoria. En aproximadamente 8% de los pacientes sometidos a quimiorradiación el PET localiza metástasis a distancia. En la mayoría de los casos éstas se encuentran en sitios que no pueden ser visualizados con precisión por técnicas radiológicas convencionales, como hueso, cerebro o tiroides. Además, este estudio puede identificar a pacientes que después de la quimiorradiación pudieran evitar una esofagectomía al encontrarse metástasis a distancia.

## Endoscopia

Una vez que se sospecha la presencia de cáncer de esófago con base en los datos clínicos y estudios radiológicos se debe proceder a realizar una esofagoscopia y una



**Figura 10–1.** Imagen de un carcinoma de tercio medio del esófago en estudio con medio de contraste baritado.

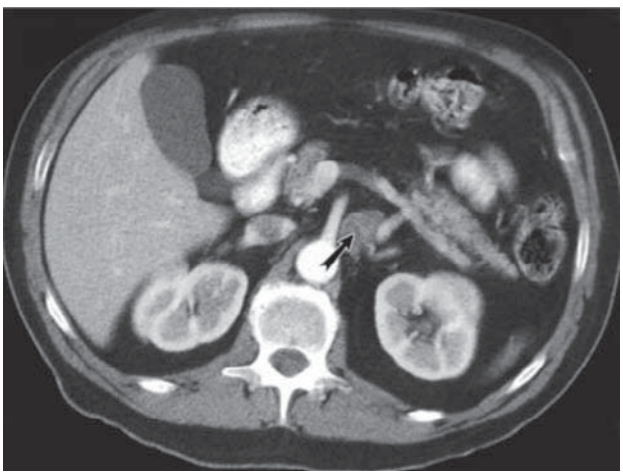


**Figura 10–2.** TC que muestra un carcinoma distal del esófago. Se observa una masa junto a la glándula suprarrenal izquierda.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

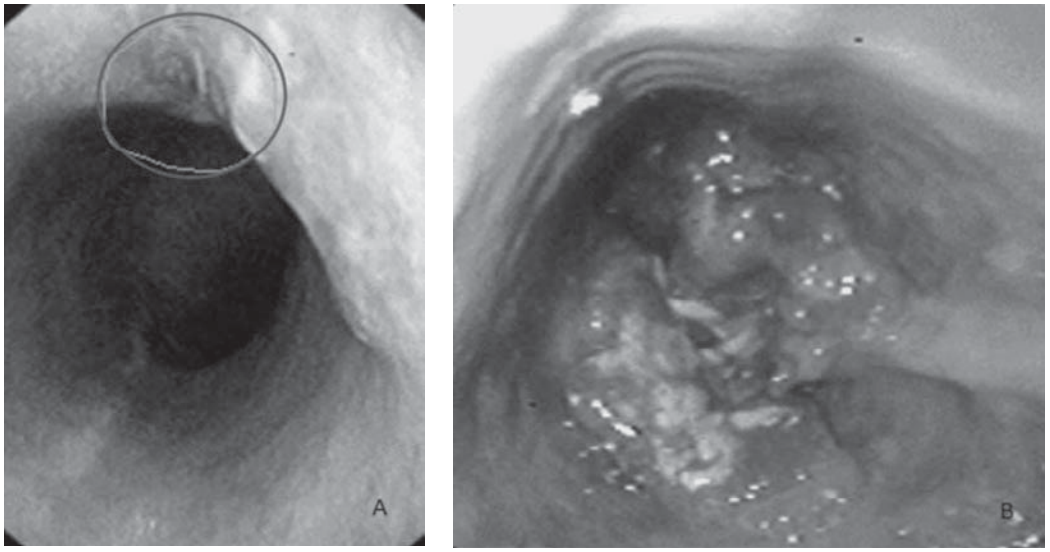



**Figura 10–3.** Imagen endoscópica de un carcinoma superficial (A) y ulcerado (B) localizado en el tercio distal del esófago.

biopsia, para establecer el diagnóstico histopatológico y la extensión del tumor. Al momento de la endoscopia se debe documentar la relación de la neoplasia con el cricofaríngeo, la unión escamocolumnar y el hiato diafragmático, así como la presencia o ausencia de esófago de Barrett, lesiones satélites o esofagitis. Las lesiones sospechosas deben ser sometidas a biopsia y a cepillado, ya que la exactitud diagnóstica de ambos procedimiento combinados excede 90% (figura 10–3).

Siempre se debe realizar broncoscopia en pacientes con tumores potencialmente resecables de tercios superior y medio del esófago para descartar involucramiento de los nervios laríngeos recurrentes y para establecer la presencia de lesiones sospechosas de invasión a la vía aérea.

Una vez establecido el diagnóstico histológico, se ha defendido el USE como un método preciso para la estadificación del cáncer del esófago. Algunos estudios han encontrado que, en manos expertas, este estudio puede estimar correctamente la invasión de la pared del esófago en 80 a 90% de los casos y estimar el estado de los ganglios del mediastino en 80 a 100% de los pacientes con cánceres localizados. Por desgracia, el USE es dependiente de la experiencia del operador, no puede evaluar tumores avanzados con obstrucción importante ni tumores en etapas muy tempranas. En un metaanálisis, la precisión del USE en la evaluación de tumores superficiales fue de 67% (figura 10–4). Aunque el papel del USE en la evaluación inicial del cáncer de esófago está bien definido, su función en determinar la respuesta tumoral después del tratamiento neoadyuvante es aún controversial. Un estudio retrospectivo analizó 110 casos de cáncer de esófago tratados mediante quimioterapia neoadyuvante y cirugía. Estos pacientes fueron evaluados por medio de USE antes y después del procedimiento quirúrgico y su valoración se comparó con el estadiaje determinado por patología. El USE predijo con precisión el estadio tumoral y ganglionar en 26 pacientes (23.6%). El estadiaje ganglionar fue significativamente más preciso que el tumoral. Los autores concluyen que

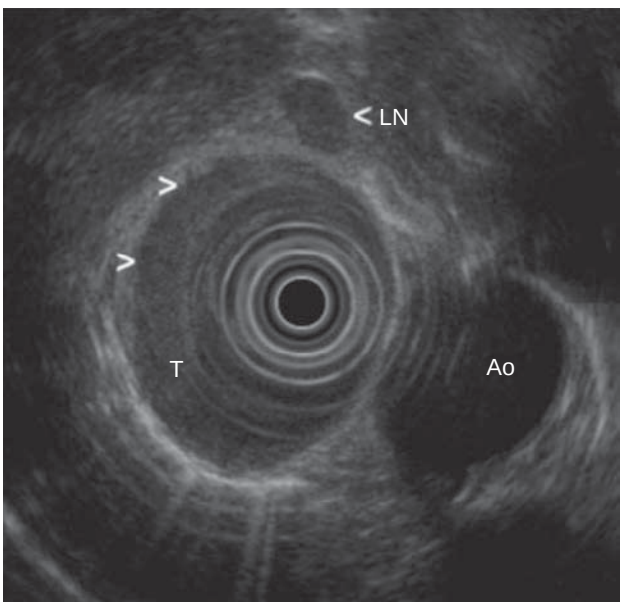



**Figura 10–4.** Ultrasonido endoscópico donde se aprecia un tumor (T) superficial que respeta la membrana basal. A la derecha se aprecia la aorta.

el USE es una herramienta útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia y la extensión de la enfermedad; sin embargo, su utilidad en el estadiaje tumoral después de la terapia neoadyuvante es limitada, probablemente debido al proceso inflamatorio producido por la quimioterapia.

## Tratamiento

El tratamiento de cáncer de esófago debe ser analizado por un equipo multidisciplinario tomando en cuenta el estadio tumoral, la localización, la histología, el estado general de salud y las preferencias del paciente.

El objetivo del tratamiento de cáncer del esófago es doble: paliación de la disfagia y curación del cáncer. El tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica, la cual restaura rápidamente la capacidad para deglutir, paliando la disfagia. Como tratamiento único ofrece la oportunidad más grande de curación con tasas de supervivencia a cinco años de hasta 30 a 40% después de la resección curativa. Con frecuencia el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que limita la posibilidad de curación mediante intervención quirúrgica. Únicamente de 30 a 40% de los casos presentan una enfermedad potencialmente resecable en el momento del diagnóstico.

En una revisión de la bibliografía en inglés con casi 77 000 pacientes, sólo 50% tuvieron enfermedad resecable en su presentación. La resección se asoció con una mortalidad de 13%, aunque las experiencias más recientes reportaron una mortalidad menor de 5%, asociada fundamentalmente con un incremento en la experiencia de los grandes centros hospitalarios.

La supervivencia de la cohorte completa de pacientes fue de 27% a un año, de 12% a dos años y sólo de 10% a cinco años.

El tratamiento endoscópico se ofrece para tumores superficiales que invadan la mucosa, limitados al epitelio o que invadan únicamente la membrana basal, menores de 2 cm y bien diferenciados. En estos casos el riesgo de involucro ganglionar es de 4%, por lo que la mucosectomía es suficiente para obtener una resección curativa. Este manejo no se recomienda si hay involucro de la muscular de la mucosa o en lesiones ulceradas. La tasa de recurrencia local de estos tumores tras la mucosectomía es de 15%. En un estudio prospectivo de Ell y col. donde se sometió a tratamiento endoscópico a 100 pacientes con adenocarcinoma de esófago, de hasta 20 mm de diámetro y grado histológico G1 o G2, se encontró una recurrencia de 11% y una sobrevida estimada de 98% a cinco años.

## INDICACIONES Y ACCESOS QUIRÚRGICOS

Existen varios accesos quirúrgicos disponibles para la resección del esófago. Las principales determinantes para elegir el tipo de operación son la experiencia del cirujano y el nivel del tumor. Los tres accesos más comunes usados en la actualidad son el toracoabdominal izquierdo (Sweet), el de Lewis (toracotomía derecha y laparotomía) y la esofagectomía transhiatal (Grey–Turner) popularizada por Orringer.

Otras técnicas incluyen la esofagectomía radical en bloque, el acceso exclusivo por toracotomía izquierda (la movilización del estómago se realiza a través de una incisión diafragmática) y el acceso toracoabdominal derecho.

## Acceso de Sweet

El acceso toracoabdominal izquierdo se utiliza sobre todo en tumores de la unión esofagogástrica, idealmente a 35 cm o más de los incisivos. Se emplea una sonda endotraqueal de doble lumen para ventilar selectivamente el pulmón derecho. El paciente se coloca en decúbito lateral derecho y se le realiza una laparotomía oblicua sobre el cuadrante superior izquierdo, para explorar el área de la unión esofagogástrica y el hígado. Si no hay contraindicación para la resección, se realiza una incisión toracoabdominal a través del sexto o séptimo espacio intercostal. El diafragma se incide de manera circunferencial para evitar lesión en los nervios frénicos. Se moviliza el estómago preservando las arterias gástrica y gastroepiploica derechas. Se realiza la disección del hiato y piloroplastia o pilorectomía, según la preferencia del cirujano. El esófago se diseca en bloque del pericardio y de la aorta con un margen de al menos 5 cm sobre el tumor macroscópico, para asegurar los márgenes adecuados. En caso de requerirse un nivel más alto de anastomosis intratorácica y si la exposición es limitada, puede realizarse una segunda toracotomía a nivel del cuarto espacio intercostal. La principal ventaja de este acceso es la excelente exposición de la unión gastroesofágica y la facilidad en la movilización del estómago, en especial en pacientes obesos, porque ofrece una mejor exposición para una linfadenectomía abdominal más completa. El factor limitante es la posición de la aorta y el arco aórtico, que limitan la visibilidad durante la anastomosis, lo cual se soluciona con una segunda toracotomía, tal como fue descrito; sin embargo,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se prefiere este acceso cuando se requiere una anastomosis por debajo del arco aórtico.

Para obtener una resección R0, el margen longitudinal superior debe ser por lo menos de 8 cm, el inferior de 5 cm y el margen lateral circunferencial de al menos 1 mm. Aunque el ascenso gástrico es el conducto más utilizado en la reconstrucción de esófago, se puede emplear el colon o el yeyuno como sustitutos. Estos conductos son resistentes a los efectos del ácido gástrico y su forma es similar al esófago; sin embargo, su empleo requiere dos anastomosis adicionales.

## Acceso de Lewis

La toracotomía derecha y la laparotomía son mejores para lesiones del tercio medio e inferior. Se realiza una laparotomía en la línea media supraumbilical y se explora el abdomen. Si no hay contraindicación para la resección, se moviliza el estómago como ya se describió. Es importante agrandar el hiato para prevenir la compresión del estómago durante su ascenso. No hay necesidad de movilizar mucho el estómago desde el abdomen, ya que puede realizarse más fácilmente por vía transtorácica. El paciente se coloca para una toracotomía derecha, colapsando el pulmón ipsilateral y ligando y dividiendo la vena ácigos. Existirá ahora una exposición excelente de todo el esófago intratorácico, el cual se diseca y extirpa para llevar el estómago dentro del tórax y realizar una anastomosis en el vértice del tórax derecho. La ventaja de este acceso es la excelente exposición, que facilita la obtención de un margen amplio, así como la anastomosis. La principal limitante es la poca exposición del hiato y la unión gastroesofágica, en especial en los pacientes obesos. En una serie de 228 pacientes sometidos a esofagectomía subtotal de Ivor–Lewis la mortalidad perioperatoria fue de 4%, y las principales complicaciones fueron respiratorias y cardiovasculares en 17 y 7% de los casos, respectivamente.

## Esofagectomía transhiatal

Es más útil para extirpar las neoplasias del tercio superior e inferior del esófago, aunque es relativamente difícil extirpar los tumores del tercio medio en estadio III. La operación se lleva a cabo con el paciente en decúbito dorsal con una sonda endotraqueal de lumen único. Se realiza una exploración del abdomen y se prepara el estómago como sustituto. Es muy útil abrir el hiato, para facilitar la exposición del esófago distal casi hasta el nivel de la carina, ligando los vasos bajo visión directa. Se abre el lado izquierdo del cuello para disecar el esófago, cuidando de no lesionar el nervio laríngeo recurrente en el surco traqueoesofágico. Se diseca el tercio superior del esófago bajo visión directa. Si hay neoplasia en esta zona y se requiere una mayor exposición, se tendrá que cortar en forma parcial el esternón.

El área del esófago alrededor de la carina es difícil de exponer y generalmente se hace la disección de esta zona en forma ciega. Una vez disecado el esófago, el estómago es llevado hasta el cuello y se realiza una anastomosis cervical.

Las ventajas de este acceso son evitar una toracotomía y la presencia de una anastomosis cervical. Aunque la fistulización es discretamente más frecuente en la región cervical, el manejo de estas fugas es más fácil sin las consecuencias trágicas de una fuga en el tórax. Aunque evitar la toracotomía brinda una mayor tolerancia al procedimiento, comparada con los accesos por toracotomía, las ventajas reales no han sido demostradas.

Los principales inconvenientes son la limitada resección en bloque, el área ciega de disección alrededor de la carina y la posibilidad de un incremento en la incidencia de lesiones de estructuras vecinas (conducto torácico, vena ácigos, tráquea y nervios laríngeos recurrentes). Los estudios prospectivos y controlados no han demostrado diferencias entre los accesos transtorácico y transhiatal. En una serie de 800 pacientes operados de esofagectomía transhiatal Orringer y col. encontraron una sobrevida de 23% a 5 años, una mortalidad perioperatoria de 4%, complicaciones posoperatorias (como fuga anastomótica) en 13% de los casos y atelectasia y neumonía en 2% de los pacientes.

## Esofagectomía de mínimo acceso

La esofagectomía de mínimo acceso se comenzó a utilizar a mediados de la década de 1990. Este tipo de esofagectomía implica el uso de toracoscopia videoasistida para la movilización del esófago intratorácico y la disección ganglionar, así como el uso de laparoscopia para completar la disección y movilización del estómago, y una incisión transversa en el cuello para realizar la anastomosis esofagogástrica a nivel del músculo cricofaríngeo. En un estudio conducido por Nguyen y col. se comparó la esofagectomía laparoscópica y toracoscópica (n = 18) contra los abordajes transtorácico (n = 16) y transhiatal (n = 20). En esta serie se reportaron incidencias similares en lo que a fuga de la anastomosis se refiere (10%) en los tres grupos. Asimismo, comunicó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

en cuanto a tiempo operatorio, días de estancia hospitalaria, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, pérdida sanguínea y requerimientos transfusionales en favor del grupo de pacientes tratados con la técnica toracoscópica/laparoscópica; sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en complicaciones pulmonares. Luketich y col., en su serie de 222 pacientes sometidos a esofagectomía de mínima invasión, reportaron una mortalidad operatoria de 1.4%, y una estancia hospitalaria de 7 días (rango de 3 a 75). En lo relacionado con fuga de la anastomosis, encontraron una tasa de 6.1% en pacientes con diámetro del tubo gástrico de 6 cm, mientras que en los pacientes con diámetros menores (de 3 a 4 cm) la tasa de fuga fue significativamente mayor ($p < 0.001$), apareciendo en hasta 27.6% de los pacientes. Las tasas de complicaciones menores y mayores fueron de 23.9 y 32%, respectivamente, de las cuales las complicaciones pulmonares (atelectasias, derrames pleurales, neumonía, tromboembolia pulmonar y falla respiratoria aguda) constituyeron 20.6%.

Nagpal y col. revisaron metaanálisis de series de pacientes operados mediante esofagectomía abierta o mediante mínima invasión para comparar ambas técnicas quirúrgicas. No encontraron una diferencia significativa en la mortalidad de ambas técnicas ni en la frecuencia de fugas anastomóticas. Los procedimientos de mínima invasión se asociaron a una menor pérdida de volumen sanguíneo, menor estancia hospitalaria y una menor tasa de complicaciones respiratorias en comparación con la esofagectomía abierta.

La esofagectomía de mínima invasión no puede considerarse aún como tratamiento estándar, ya que se necesitan más estudios de seguimiento a largo plazo y con un mayor número de pacientes. Además, los beneficios de esta técnica no han sido demostrados, ya que las complicaciones pulmonares no dependen del todo del tipo de incisión que se practique. Por otra parte, los estudios reportados tienen un claro sesgo de selección en el cual los pacientes sometidos a cirugía de mínimo acceso tienen una patología intrínsecamente menos compleja, ya que, por ejemplo, en el estudio de Luketich y col., 21% de los pacientes tienen sólo displasia de alto grado y no carcinoma invasor.

## Linfadenectomía

La linfadenectomía, como parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago, involucra la resección de las cadenas ganglionares del abdomen superior y la resección parcial de la región mediastinal en el abordaje transhiatal, sin importar el sitio anatómico del tumor. En cambio, la linfadenectomía radical o de tres campos involucra la resección de ganglios del abdomen superior, del mediastino y de las cadenas cervicales. Como se sabe, Akiyama y col. demostraron que la existencia de ganglios positivos para neoplasia se correlaciona con el grado de penetración tumoral en la pared del esófago. Asimismo, en este estudio se observó que el grado de penetración tumoral también se correlaciona con la presencia de metástasis a los ganglios cervicales —existió al menos un ganglio positivo en 60, 20 y 12.5% de los pacientes con tumores en los tercios superior, medio e inferior, respectivamente. Con base en estas observaciones y en un intento por reducir las tasas de recurrencia locorregional en los pacientes con carcinoma epidermoide del esófago torácico, la linfadenectomía de tres campos se ha venido practicando en Japón desde mediados de la década de 1980. Los diversos estudios, entre ellos el conducido por Tachibana y col., han comparado la linfadenectomía tradicional con la de tres campos en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago.

En este estudio se reportó una tasa de complicaciones de 80% y las más comunes fueron las fugas de la anastomosis y las complicaciones pulmonares. Nakagawa y col. reportaron los patrones de recurrencia en los pacientes con linfadenectomía de tres campos. Sus resultados indican que esta técnica es factible, aunque su tasa de morbilidad es alta (75.6%), en especial la de parálisis de los nervios laríngeos recurrentes. Concluyeron también que la linfadenectomía radical es sólo una medida local que no impacta en la supervivencia, por lo que se debe combinar con tratamiento adyuvante en los pacientes con alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.

La linfadenectomía de tres campos permite lograr una etapificación más precisa; sin embargo, no se ha demostrado un aumento en la sobrevida o control local comparado con la linfadenectomía de dos campos. Young y col. compararon la sobrevida y recurrencia entre la linfadenectomía de dos y la de tres campos en casos de carcinoma epidermoide. En esta serie de 91 pacientes se encontró una diferencia significativa en la sobrevida a cinco años en ambos grupos, la cual correspondió a 52% para la linfadenectomía de dos campos y de 44% para la de tres campos. La tasa de recurrencia y la incidencia de linfadenopatía cervical no fueron significativas.

Las complicaciones posoperatorias presentadas en ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes y se contabilizaron en 44 y 56% de los casos con linfadenectomía de dos y de tres campos, respectivamente. Otros estudios, sin embargo, no han confirmado estos resultados.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

Las complicaciones respiratorias son las más frecuentes independientemente del acceso empleado. En una revisión de más de 10 000 esofagectomías, las atelectasias se presentaron entre 21 y 26% de los pacientes, mientras que la neumonía y la insuficiencia respiratoria se presentaron entre 10 y 27% de los casos, respectivamente.

Una complicación muy temida después de este tipo de cirugía es la fuga de la anastomosis, para la cual se han reportado incidencias de 10 a 15%; sin embargo, algunas series informan frecuencias menores de 5%, generalmente asociadas con anastomosis en dos capas. Las fugas de anastomosis cervicales casi siempre se manifiestan con datos clínicos de inflamación a nivel del cuello, que se cierran espontáneamente una vez que se brinda el drenaje y la nutrición adecuados. Rara vez una fuga en una anastomosis cervical pone en peligro la vida. Por otra parte, las fugas libres en anastomosis intratorácicas llegan a producir tasas de mortalidad de hasta 50%, por lo que requieren un tratamiento enérgico. Si la fuga se produce durante los primeros días después de la cirugía, se requiere una nueva exploración quirúrgica de emergencia para descartar necrosis gástrica, en cuyo caso se realiza una esofagostomía, resección del segmento necrótico con drenaje del mediastino y reconstrucción en una fecha posterior.

Por el contrario, si la fuga se presenta después de una semana de la cirugía, será suficiente tratarla con drenaje mediastínico.

La tasa de mortalidad posoperatoria oscila entre 1 y 10% y se relaciona con el volumen quirúrgico del centro hospitalario. Se ha observado que la mortalidad se reduce significativamente si el cirujano practica la esofagectomía por lo menos 10 veces al año, mientras que en centros de pequeño volumen la mortalidad de este procedimiento asciende hasta 16%. En un metaanálisis de 50 estudios que compararon la técnica transtorácica y la transhiatal, Omloo y col. encontraron tasas de morbimortalidad más altas tras la resección transtorácica. A excepción de la fuga anastomótica y la parálisis de cuerdas vocales, la morbilidad fue más alta tras la técnica transtorácica en un estudio ulterior aleatorizado de 220 pacientes. La sobrevida entre ambos métodos parece ser similar, encontrándose una sobrevida global a 3 años de 26.7 y 25%, y a 5 años de 23 y 21.7%, de la cirugía transhiatal y la transtorácica, respectivamente.

En cuanto a la calidad de vida, en un estudio prospectivo con 199 pacientes de Boer y col. encontraron, por medio de cuestionarios, que la calidad de vida se encuentra disminuida en la misma proporción en pacientes posoperados mediante ambas técnicas quirúrgicas.

## OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

### Radioterapia

Al principio se le agregó radioterapia adyuvante al tratamiento quirúrgico, dada la frecuente recurrencia local del tumor. Un total de seis estudios aleatorizados examinaron la función de la radioterapia adyuvante; el primero inició el reclutamiento de pacientes de manera temprana en la década de 1960. Cinco de estos estudios compararon la cirugía sola con la cirugía más radioterapia posoperatoria entre 43 y 56 Gy. Ninguno de estos estudios demostró un beneficio en la supervivencia de los pacientes que recibían tratamiento adyuvante. Dos estudios compararon la radioterapia adyuvante con la quimioterapia adyuvante con cisplatino y vindesina. En el estudio del Grupo de Estudio Japonés para cáncer del esófago realizado entre 1985 y 1987 no se encontró diferencia en la supervivencia con el uso de radioterapia posoperatoria a 50 Gy, mientras que un estudio muy pequeño con 12 pacientes por grupo de estudio encontró una diferencia significativa en la supervivencia con quimioterapia posoperatoria contra radioterapia a 30 Gy. Dos estudios subsecuentes llevados a cabo en Hong Kong observaron una supervivencia más corta en los pacientes tratados con radioterapia posoperatoria que en los que no recibieron tratamiento adyuvante. En resumen, no se ha demostrado el beneficio de la radioterapia posoperatoria.

Una forma particular de tratamiento es la radioterapia intraoperatoria, la cual también fue implicada en el tratamiento del cáncer de esófago mediante diversas dosis en forma aleatorizada. No obstante, se ha comunicado que las dosis únicas de 25 Gy producen daño traqueal hasta en 30% de los pacientes. En un estudio prospectivo de 50 pacientes con adenocarcinoma de esófago localmente avanzado tratados mediante radioterapia intraoperatoria se encontró una sobrevida a uno, dos y tres años de 70, 40 y 27%, respectivamente. Este estudio concluye que la radioterapia intraoperatoria es una terapia de salvamento útil en pacientes con un periodo largo libre de enfermedad y recurrencia local.

La radioterapia preoperatoria o neoadyuvante se ha usado en un intento por reducir el tamaño del tumor y mejorar la resecabilidad. Teóricamente desvitaliza las células tumorales, disminuyendo el riesgo de disemina-

ción tumoral durante la manipulación quirúrgica. Finalmente, el uso preoperatorio de radioterapia es atractivo porque se pueden evaluar sus efectos desde el punto de vista histológico. Sin embargo, existen temores acerca de la morbimortalidad asociada con el tratamiento y de los potenciales efectos inmunosupresores de la radioterapia o la quimioterapia.

El concepto de radioterapia neoadyuvante para el cáncer del esófago no es nuevo y varios estudios aleatorizados evaluaron esta modalidad desde 1968. Algunos estudios encontraron un discreto incremento en las tasas de resecabilidad con el tratamiento preoperatorio, mientras que otros estudios comunicaron lo opuesto; sin embargo, ninguna de estas diferencias fue significativa. La mortalidad relacionada con el tratamiento en los pacientes que reciben radioterapia preoperatoria ha sido superior que en las personas tratadas únicamente con resección y se ha informado que es superior a 20% en algunos estudios. No se ha encontrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes que reciben radioterapia preoperatoria e incluso algunos otros comunican una discreta reducción en la supervivencia global después de la radioterapia preoperatoria. Un reciente metaanálisis que compiló a 1 147 pacientes de cinco estudios aleatorizados no encontró evidencia clara de que la radioterapia preoperatoria mejore la sobrevida global de los pacientes con carcinoma de esófago potencialmente resecable.

En resumen, no se han demostrado los beneficios de la radioterapia neoadyuvante en términos de resecabilidad, morbilidad asociada con el tratamiento o supervivencia global. No existen en la actualidad estudios que evalúen esta modalidad de tratamiento.

## Quimioterapia

La quimioterapia fue agregada a la cirugía en respuesta al concepto del cáncer de esófago como enfermedad sistémica. Existen pocos estudios aleatorizados que evaluaron esta modalidad, combinando cisplatino con 5–fluorouracilo (5–FU) o vindesina. En los resultados de dos estudios publicados *in extenso* no se ha demostrado que la quimioterapia posoperatoria prolongue la supervivencia de los pacientes sometidos a resección curativa en comparación con los que no recibieron quimioterapia adyuvante.

En la modalidad preoperatoria o neoadyuvante la quimioterapia parece más prometedora que la radioterapia debido a sus efectos sistémicos y no únicamente locales. Desde el inicio de la década de 1980 se iniciaron estudios aleatorizados que evaluaron la quimioterapia preoperatoria contra la cirugía como tratamiento único. En un total de ocho estudios fue evidente que el tratamiento preoperatorio reduce las tasas de resecabilidad y quizá incremente las tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento. Un estudio publicado por Kok y col. comunicó un incremento significativo en la supervivencia mediana después de la quimioterapia preoperatoria con cisplatino y etopósido.

El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante se ha observado con mayor claridad en casos de adenocarcinoma de tercio inferior o unión esofagogástrica. Un estudio aleatorizado que incluyó a 503 pacientes comparó el uso de quimioterapia preoperatoria a base de epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo con cirugía únicamente en pacientes con cáncer de esófago en tercio inferior o unión esofagogástrica. Los autores encontraron una tasa de sobrevida significativamente mayor en el brazo de quimioterapia neoadyuvante (36 *vs.* 23%), así como disminución del tamaño del tumor, del estadio y una mejoría en el periodo libre de enfermedad.

## Tratamiento multimodal

Para tomar ventaja de los efectos locales de la radioterapia y los efectos sistémicos y radiosensibilizadores de la quimioterapia se han combinado ambas modalidades como radioquimioterapia preoperatoria. Aunque este concepto tampoco es nuevo y se ha aplicado desde mediados de la década de 1980, han surgido grandes expectativas recientemente con las comunicaciones de respuesta histopatológica completa hasta entre 20 y 30% de los pacientes que reciben radioterapia y quimioterapia preoperatoria, con una supervivencia que excede 50% para aquellos con dicha respuesta.

Por desgracia, existen serias desventajas del tratamiento neoadyuvante que impiden su amplia aplicación. Debe reconocerse que los que no responden tienen un pronóstico más sombrío que los pacientes no tratados y que este grupo de pacientes que no responden no puede identificarse con anticipación. Si se aplica en forma general, un gran número de pacientes se verán sometidos a la toxicidad del tratamiento sin obtener beneficio. También debe notarse que la evaluación de la respuesta al tratamiento depende aún de la resección del esófago, aunque los informes recientes indican que la TEP puede cumplir con esta función de manera satisfactoria. Aun si la respuesta completa puede documentarse por histopatología, esto no implica la destrucción de todas las células tumorales viables, ya que 40% de los pacientes con respuesta completa a la quimiorradioterapia preoperatoria fallecen dentro de los siguientes tres años.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Actualmente el uso de radioquimioterapia preoperatoria en carcinoma de esófago potencialmente resecable continúa siendo controversial, aunque es la modalidad utilizada con más frecuencia en EUA. La literatura al respecto es limitada e inconsistente. Algunos estudios muestran conclusiones favorables a la terapia trimodal, como el estudio intergrupo CALGB–9781, cuyos resultados preliminares incluyeron a 56 pacientes tratados mediante quimiorradioterapia preoperatoria (5 FU, cisplatino y 50.4Gy) únicamente contra cirugía. Con un seguimiento promedio de seis años, la sobrevida media fue de 4.48 años para la terapia trimodal *vs.* 1.79 años de cirugía únicamente, con una tasa de sobrevida de 39 *vs.* 16% de la terapia trimodal. Sin embargo, otros estudios concluyen que la quimiorradioterapia preoperatoria no debe ser empleada en cáncer de esófago resecable.

Aunque algunos autores plantean que el tratamiento neoadyuvante ofrece varias ventajas, como el mejoramiento de la disfagia (lo que permite al paciente tener un mejor estado nutricional, disminución del tamaño del tumor y facilidad para la resección), no existe consenso general sobre el empleo de la terapia trimodal.

### Tratamiento no quirúrgico

Aunque no se ha demostrado un beneficio inmediato ni a largo plazo de la radioquimioterapia en el contexto de terapia neoadyuvante, esta modalidad se ha aplicado en pacientes con tumores potencialmente curables sin resección subsecuente. En el estudio de Stahl y col. se aleatorizaron 172 pacientes en dos brazos de tratamiento; el primero incluyó radioquimioterapia seguida de cirugía y el segundo utilizó la quimiorradiación como tratamiento único. En este estudio se concluyó que la cirugía después de la quimiorradiación neoadyuvante mejora el control local de la enfermedad, pero no mejora la supervivencia al compararse con el brazo de radioquimioterapia, y que, por lo tanto, ésta puede ser utilizada como único tratamiento del carcinoma epidermoide del esófago. Es necesario puntualizar que la radioquimioterapia no está exenta de complicaciones, pues se han reportado toxicidades 3 y 4 de 43 y 26%, respectivamente, aun en centros de referencia; además, este tratamiento no logra un control local óptimo de la enfermedad. Otro de los problemas relacionados con esta modalidad terapéutica es el abandono de la misma, ya que sólo 68% de los pacientes sometidos a radioterapia completan la totalidad del tratamiento, a lo que se suma la dificultad para evaluar la respuesta a ella, ya que no se cuenta con un estudio de gabinete capaz de medir objetivamente la regresión tumoral. Se considera que la tomografía por emisión de positrones podría desempeñar una función importante en lo que a evaluación de respuesta al tratamiento no quirúrgico se refiere.

Por otra parte, la radioterapia como modalidad terapéutica única se considera para paliación en pacientes con riesgo quirúrgico muy elevado.

Además del tratamiento convencional, el uso de terapias biológicas blanco ha despertado gran interés recientemente. Aunque esta modalidad terapéutica continúa en proceso de investigación, se han encontrado resultados interesantes en cáncer de esófago metastásico tratados con cetuximab (antiHer–1) o trastuzumab (antiHer–2).

## PRONÓSTICO

En las grandes series, la supervivencia después de la resección de carcinoma del esófago es de 31% a dos años, de 24% a tres años y de 21% a cinco años. En grandes series de pacientes japoneses agrupados por estadio la supervivencia a cinco años es: en el estadio I de 60%, en el estadio II de 30%, en el estadio III de 20% y en el estadio IV de 5%. Debe recalcarse que no se ha demostrado ninguna diferencia en la supervivencia entre los diversos tipos de esofagectomía, aun cuando es evidente la cantidad de esófago extirpado, así como la extensión de la linfadenectomía. La respuesta al tratamiento se evalúa mediante evolución sintomática, esofagograma, endoscopia y TC. La TEP es útil para observar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante.

## TUMORES MALIGNOS POCO FRECUENTES DEL ESÓFAGO

### Carcinoma de células pequeñas

Se han comunicado cerca de 450 casos de tumores de células pequeñas del esófago con características morfológicas y biológicas muy similares a las de su contraparte en el pulmón. La sobrevida media de los pacientes con enfermedad limitada es de 22 meses y de alrededor de ocho meses para pacientes con enfermedad metastásica. Estos tumores contienen células con gránulos característicos (tipo neurosecretorio), que son argirófilos. Dado que embriológicamente tanto el esófago como el pulmón se derivan del intestino anterior, es de esperarse

que este tipo de células aparezcan en el esófago. Los tumores son fungoides o polipoides con ulceraciones superficiales, y se localizan sobre todo en los tercios medio y distal. Las metástasis a distancia son frecuentes al momento del diagnóstico. Se recomienda un tratamiento multimodal con radioquimioterapia y muy pocas veces cirugía. La enfermedad metastásica en fases tempranas es común, principalmente a hígado y ganglios mediastinales y paraesofágicos, con un pronóstico muy desfavorable y una tasa de sobrevida a un año de 10%.

### Melanoma

Se sabe de la existencia de melanoblastos en la mucosa del esófago a lo largo de todo el órgano. La melanosis esofágica es un trastorno benigno que se presenta en alrededor de 5% de los pacientes con el esófago aparentemente normal; sin embargo, hasta un tercio de los casos se asocian con melanoma. El melanoma del esófago es un tumor raro con menos de 150 casos informados. Únicamente de 0.1 a 0.2% de los tumores malignos de esófago se atribuyen a melanoma y alrededor de 0.5% de los melanomas no cutáneos se encuentran en el esófago. La edad promedio de aparición es a los 60 años, sobre todo en los hombres. Los melanomas son típicamente polipoides y pueden alcanzar un gran tamaño. Pueden tener una coloración negra, café o gris, y la mayoría están ulcerados. El síntoma más común de presentación es la disfagia y son muy comunes las metástasis ganglionares. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, aunque es poco frecuente la supervivencia a largo plazo. No se ha demostrado beneficio con el empleo de radioterapia ni de quimioterapia; sin embargo, algunos autores recomiendan su uso en caso de enfermedad irresecable o en pacientes con riesgo quirúrgico alto para paliación.

### Leiomiosarcoma

Es el tumor sarcomatoso más frecuente del esófago, aunque recientemente se ha encontrado que muchos de estos tumores no tienen en realidad una diferenciación mioblástica y son mejor llamados tumores del estroma gastrointestinal. Predomina en los varones septuagenarios. La mayoría se presentan en el tercio medio e inferior y es característicamente pedunculado en la evaluación radiológica. El tumor suele alcanzar un gran tamaño antes de producir síntomas y generalmente es resecable, ya que invade estructuras mediastinales más tarde durante su curso clínico. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección y la supervivencia está determinada principalmente por la posibilidad de dicha resección y del grado histológico del tumor. La radioterapia se utiliza únicamente con fines paliativos.

## TUMORES BENIGNOS DEL ESÓFAGO

### Leiomioma

Los estudios de autopsia han confirmado que son tumores raros y los informes varían entre 8 y 43 por cada 10 000 autopsias. Los leiomiomas que se presentan en el esófago corresponden a 10% de los leiomiomas del tracto gastrointestinal y representan únicamente 0.4% de las neoplasias de esófago. Rara vez se presentan en la región cervical del esófago, pero se distribuyen por igual en los tercios medio e inferior. Menos de 5% de los leiomiomas son múltiples, son más frecuentes entre los hombres (relación 2:1) y existe una amplia distribución entre el rango de los 20 a los 70 años de edad. Generalmente son intramurales, bien circunscritos y rara vez presentan degeneración maligna. La tasa de crecimiento de estos tumores parece ser bastante lenta, ya que los síntomas son generalmente de larga duración y la disfagia y la odinofagia son las manifestaciones más frecuentes. Pueden ser descubiertos en forma incidental durante la evaluación de otros trastornos gastrointestinales. El estudio con bario demuestra un defecto de llenado semilunar con bordes bien definidos y mucosa intacta.

Debe realizarse un estudio endoscópico, que demuestra una protrusión de la mucosa, la cual, siendo normal, no requiere una biopsia. Por medio de una esofagografía se observan los leiomiomas como defectos concéntricos elevados, y la TC muestra lesiones homogéneas isointensas o hipointensas. Todos los leiomiomas sintomáticos deben ser resecados, mientras que los pequeños y asintomáticos pueden manejarse en forma expectante. Para las lesiones de tercio medio se prefiere una toracotomía derecha y para las del tercio inferior se prefiere un acceso izquierdo.

El tumor puede ser enucleado de la pared esofágica evitando entrar en la mucosa del esófago. La incisión de la musculatura del esófago se cierra con puntos separados.

### Pólipos benignos

Son entidades raras, pero notables debido a su ocasional presentación con regurgitación del pólipo en la boca y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

obstrucción de la vía aérea. Casi siempre están solos y son bastante largos, con forma cilíndrica. En general se componen de tejido fibrovascular y están cubiertos de mucosa normal. El síntoma predominante es la disfagia, aunque a veces el paciente refiere historia de regurgitación del pólipo hacia la boca. Con frecuencia el estudio baritado es diagnóstico y demuestra un defecto largo de llenado con un borde inferior redondeado; dicho diagnóstico se confirma con una endoscopia. Las lesiones suelen presentarse en los hombres ancianos y casi siempre en el esófago cervical. El tratamiento siempre es quirúrgico, tanto para el alivio de los síntomas como para descartar malignidad. En ocasiones se observan pólipos pequeños que pueden ser manejados por vía endoscópica, mientras que los pólipos grandes requieren esofagotomía del lado opuesto al tumor. La cirugía puede realizarse mediante un acceso cervical para lesiones altas o con una estereotomía superior o toracotomía lateral para lesiones más inferiores; el esófago se cierra en capas.

## REFERENCIAS


1. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, Udagawa H, Kajiyama Y: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364–373.5.
2. American Cancer Society: *American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª ed. Lippincott–Raven, 2010.
3. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M *et al.:* Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *The Cochrane Library* 2003;1.
4. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A *et al.,* para ToGA Trial Investigators: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2–positive advanced gastric or gastro–oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open–label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–697.
5. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT *et al.:* Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT–PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer* 2007;109:125–135.
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.:* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
7. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ *et al.:* Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:424.
8. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, Ronco AL *et al.:* Vegetables, fruits, related dietary antioxidants, and risks of squamous cell carcinoma of the esofagus: a case control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000;38:23–29.
9. DeBoer AG, van Lanschot JJ, van Sandick JW *et al.:* Quality of life after transhiatal compared with extended transthoracic resection for adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2004;22:4202–4208.
10. Deepaka P, Devi R, Pillaic H: Esophageal small cell carcinoma with synchronous renal cell carcinoma: A case report with review of the literature. *Gastroenterol* 2011;5(1):196–200.
11. Ell C, May A, Pech O, Gossner L: Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas. Gastrointest Endosc 2007;65:3–10.
12. Epinosa de los Monteros SA, Medina FH, Arista NJ, Cortés GR: Resection of an esophageal metastasis from a renal cell carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:163– 164.
13. Griffin SM, Shaw IH, Dresner SM: Early complications after Ivor Lewis subtotal esophagectomy with two–field lymphadenectomy: risk factors and management. *J Am Coll Surg* 2002;194:285.
14. Kamal N, Kamran A, Amit V *et al.:* Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta–analysis. *Surg Endosc* 2010;24:1621–1629.
15. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS: Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring response to therapy. *Radiographics* 2009;29: 403–421.
16. Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, Bains M, Kelsen DP *et al.:* Small cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan–Kettering experience. *Ann Oncol* 2008;19:533.
17. Lordick F, Luber B, Lorenzen S *et al.:* Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5–fluorouracil in first–line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010;102:500–505.
18. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R *et al.:* Cetuximab plus cisplatin–5–fluorouracil versus cisplatin–5–fluorouracil alone in first–line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus:a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20: 1667–1673.
19. Luketich JD, Alvelo RM, Buenaventura P, Christie NA, McCaughan JS *et al.:* Minimally invasive esophagectomy outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486–495.
20. Machado J, Ministro P, Araújo P *et al.:* Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report. *World J Gastroenterol* 2011;17:4734–4738.
21. McKian K, Miller RC, Cassivi D, Jatoi A: Curing patients with locally advanced esophageal cancer: an update on multimodality therapy. *Dis Esophagus* 2006;19:448–453.
22. Medina FH, Eltoum I, Urist MM, Heslin MJ: Primary gastrointestinal sarcomas. *Am Surg* 2000;66:1171– 1175.
23. Miller RC, Haddock MG, Gunderson L *et al.:* Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinomas. *Dis Esophagus* 2006;19:487–495.
24. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T *et al.:* Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2004; 198:205–211.

25. Nguyen NT, Follete DM, Wolfe BM, Schneider PD, Roberts P *et al.:* Comparison of minimally invasive esophagectomy with transthoracic and transhiatal esophagectomy. *Arch Surg* 2000;135:920–925.
26. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB *et al.:* Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five–year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246:992.
27. Orringer M, Marshall B, Iannettoni D: Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease. *World J Surg* 2001;25:196–203.
28. Polkowski M: Endosonographic staging of upper gastrointestinal malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23:649–661.
29. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo. Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. INEGI. Estadísticas de Salud, Mortalidad. México, 2009.
30. Silveira AP, Da Silva Manoel CF, Aoki S: Gene mutations and polymorphisms of TP53 and FHIT in chronic esophagitis and esophageal carcinoma. Anticancer Res 2011;31:1685–1690.
31. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK *et al.:* Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;10:2310–2317.
32. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59:39–48.
33. Subhasis Misra, Mark Choi, Alan S. *et al.:* The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg Endosc* 2012;26:518–522.
34. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Tonomoto Y *et al.:* Clinical outcome of extended esophagectomy with three field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 2005;189:90–109.
35. Takeshi Nonoshita, Yoshiyuki Shioyama, Satoshi Nomoto *et al.:* Effective palliative radiotherapy in primary malignant melanoma of the esophagus: a case report. *Cases Journal* 2009;2:6928.
36. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D *et al.:* Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086–1092.
37. Tougerona D, Richerc JP, Silvain C: Management of esophageal adenocarcinoma. *J Visc Surg* 2011;148:161–170.
38. Van Lanschot JJ, Hulscher JB, Buskens CJ, Tilanus HW, Ten Kate FJ *et al.:* Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy. *Cancer* 2001;91:1574–1578.
39. Whooley BP, Law S, Murphy SC, Alexandrou A, Wong J: Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann Surg* 2001;3:338–344.
40. World Health Organization: *Informe sobre incidencia mundial de cáncer.* Globocan, 2008. Disponible en: WHO.int/mediacentre/news. Consultado el 4 de diciembre de 2011.
43. Wu C, Hu Z, He Z *et al.:* Genome–wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous–cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet* 2011;43:679–684.
41. Young M, Hong Kwan K, Kwhanmien K: Comparison of survival and recurrence pattern between two–field and three–field lymph node dissections for upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:128.
42. Young PE, Gentry AB, Acosta RD *et al.:* Endoscopic ultrasound does not accurately stage early adenocarcinoma or high–grade dysplasia of the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1037–1041.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 11

# Evaluación de los síntomas gastroduodenales

*José Ramón Nogueira de Rojas*

En la evaluación de los síntomas gastroduodenales se tendrán que eliminar de la discusión la pirosis y la regurgitación. Ambos síntomas se atribuyen al reflujo gastroesofágico o al esófago irritable o pirosis funcional. Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad péptica gástrica o duodenal se quejan de pirosis; en ellos la evaluación endoscópica no encuentra cambios en el esófago pero sí una úlcera gástrica o duodenal. En estos pacientes el tratamiento antiulceroso hace desaparecer la pirosis. Los síntomas no tienen etiqueta; el médico decide que probablemente son de origen gastroduodenal, aunque pueden depender de otros órganos.

Los síntomas que pueden originarse en el estómago y en el duodeno (o porque pacientes o médicos se los atribuyen) son dolor en el abdomen proximal, mal sabor, mal aliento, eructos, borborigmos, náusea, vómito, sialorrea, llenura posprandial precoz, saciedad precoz, sensación de inflamación, sensación de aumento de volumen del abdomen proximal. Por último, la hematemesis, el vómito en posos de café y la melena, aunque sí son signos, lo habitual es que el paciente los refiera antes de que el médico los haya comprobado. De manera que, por venir del interrogatorio, se considerarán aquí.

## SÍNTOMAS

### Dolor

La intensidad, el sitio, la relación con los alimentos y la evacuación, así como los datos que recoja la exploración física, definirán la urgencia con la que se deberá atender el dolor. Se atribuye el dolor al estómago o al duodeno cuando tiene relación con el alimento; puede ser previo a la ingesta y mejorar, o no, con ésta. Puede ser posprandial y depender, o no, de la cantidad de alimento ingerido, de la velocidad a la que se come, de la calidad de la masticación o de la presencia de irritantes. En los criterios de Roma III que tratan de sistematizar el estudio de la disfunción del aparato digestivo se establece que para el diagnóstico de dispepsia no es necesario que el dolor esté relacionado con el alimento de alguna de las maneras arriba anotadas; basta con que se presente en la región proximal del abdomen; es más, ni siquiera tiene que ser dolor, basta con que sea "molestia". Para poder considerar ese diagnóstico se requiere que el paciente no presente síntomas atribuibles al síndrome de intestino irritable o a la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tradicionalmente se atribuye al síndrome ulceroso la presencia de dolor rítmico y periódico, habitualmente epigástrico. Se ha llegado a decir que si el dolor es rítmico y periódico, aunque sea en la rodilla, debe hacer pensar en úlcera péptica gástrica o duodenal. ¿Cómo se definen ritmo y periodicidad? Ritmo es la relación entre los alimentos y el dolor: antes de ingerir alimento se presenta el dolor, el alimento provoca su desaparición temporal, para regresar a las pocas horas. En los textos antiguos se hablaba de ritmo de tres tiempos como sugestivo de úlcera gástrica y ritmo de cuatro tiempos como sugestivo de úlcera duodenal. Cuando se empezó a practicar estudios endoscópicos en muchos pacientes con dolor típico se comprobó la falta de sensibilidad y especificidad del estudio del ritmo del síntoma. Hoy en día lo que hace pensar al médico en enfermedad péptica

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es que al dolor, molestia, ardor, sensación de hambre o vacío dolorosos, ya sea en ayunas o que mejore con los alimentos, se le otorga el mismo valor semiológico que cuando el dolor mejora al vomitar o al ingerir sales de aluminio/magnesio o algún otro neutralizante de la acidez. Si a todos los pacientes con dolor o ardor relacionado con el alimento se les practica estudio endoscópico, se encontrará que la mayoría (50 a 75%) sufren de dispepsia funcional. La periodicidad es la aparición y desaparición espontáneas de las molestias en determinadas épocas del año. Villalobos escribe: "La periodicidad es carácter particular de la úlcera duodenal, implica periodos de actividad en dos épocas del año generalmente: al final del otoño y durante el invierno, así como durante y al final de la primavera." Otros libros de texto dicen lo mismo.

Cuando se comprobó que el *Helicobacter pylori* era la causa más frecuente de la úlcera no hubo teoría que explicara la relación entre la infección y la periodicidad, tal vez porque no hay tal periodicidad de los síntomas en la úlcera duodenal. Una búsqueda de la bibliografía no encontró ningún estudio moderno sobre el tema. Para concluir, las *Guías de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica* de la AMG indican: "No hay un síntoma específico de úlcera péptica, ni correlación entre la presencia de úlceras y síntomas. Los síntomas clásicos se presentan sólo en la mitad de los pacientes con úlcera duodenal".

### Mal sabor, mal aliento

Ambos son atribuidos por los pacientes a enfermedades gástricas. Solamente la obstrucción pilórica y algunos casos de cáncer gástrico se han asociado con estos síntomas. La mayoría de las veces la causa es bucal, dental o faríngea; en otras es por excreción pulmonar. El tabaquismo y el exceso de alcohol son causas frecuentes, así como algunos medicamentos.

### Eructos

El médico tiene que tener cuidado con la interpretación de los nombres que los pacientes les dan a los síntomas. Algunos pacientes llaman agruras a los eructos. Se define como eructo la expulsión de gas o aire contenido en el esófago o en el estómago a través de la boca. "Para su expulsión se produce contracción del diafragma abdominal, así como de los músculos torácicos y cierre de la glotis, y cuando es de origen gástrico, relajación del cardias con aumento de la presión sobre el estómago por contracción de músculos abdominales o por presión sobre el abdomen, como se hace en los niños pequeños para que expulsen el aire tragado." Los enfermos disfuncionales con frecuencia se quejan de eructos. Suelen deberse a aerofagia voluntaria y luego a su expulsión. Es una demostración que a veces hacen delante del médico para que éste acepte que están enfermos. La presencia de eructos frecuentes es un síntoma que apoya el diagnóstico de dispepsia funcional tipo molestia posprandial, según los criterios de Roma III. Cuando el único síntoma es eructo intenso se clasifica, según Roma III, como aerofagia o eructos excesivos inespecíficos. Los eructos también se describen en la enfermedad ulcerosa péptica, en la obstrucción pilórica y en la gastroparesia.

### Borborigmos o zurridos

Los criterios de Roma III los definen como ruidos intestinales audibles y los mencionan como parte del síndrome de meteorismo funcional. Algunos pacientes se quejan intensamente de este síntoma. No se ha estudiado para saber dónde se origina. Los estudios hechos con cápsulas telemétricas de ruidos audibles encuentran que la mayoría de los ruidos normales se originan en el estómago.

### Náuseas y vómito

Las náuseas son un estado de repugnancia que se manifiesta a nivel del epigastrio y la boca, y se acompaña de sialorrea y deseos de vomitar. Pueden ser consecuencia de enfermedades gastroduodenales: gastritis, gastropatía, úlcera péptica, neoplasias. También se pueden originar en otras áreas del abdomen: hígado, páncreas, íleo paralítico o mecánico, riñón y sistema excretor urinario, útero, peritoneo. Cualquier dolor intenso, no necesariamente abdominal, puede acompañarse de náuseas. Fuera del aparato digestivo y del abdomen acompañan a la hipertensión endocraneal, a la laberintitis y a otras enfermedades neurológicas. Hay náuseas de origen psicológico, desencadenadas por el recuerdo, el olor o el sabor de algo desagradable para la persona. También son frecuentes y características en el primer trimestre del embarazo. Por último, hay muchos medicamentos que las causan.

El vómito se define como la expulsión brusca, con esfuerzo, del contenido gástrico a través del esófago, por la boca. Hay que distinguirlo de la regurgitación, en la que el ascenso del contenido gástrico a la garganta o a la boca es sin esfuerzo y sin que la persona lo note hasta que el contenido llega a la boca o a la faringe. También es distinto de la rumiación, que es una regurgitación tal

vez voluntaria que es vuelta a deglutir. Valdovinos divide las causas en:

a. Agudas: obstrucción gastrointestinal, procesos inflamatorios gastrointestinales, trastornos neurológicos y fármacos.
b. Crónicas: obstrucción mecánica, enfermedades inflamatorias, metabólicas y endocrinas, enfermedades del sistema nervioso central, trastornos de la motilidad gastrointestinal, fármacos, tóxicos, trastornos funcionales digestivos, trastornos psicológicos, cáncer y trastornos de la inmunidad.

El interrogatorio se debe iniciar aclarando a qué se refiere el paciente cuando habla de náusea; a veces la llama mareo y viceversa. También hay que ver si por vómito no se está refiriendo a regurgitación. Cuando el vómito es frecuente y repetido no se debe pensar en trastorno funcional; es necesario estudiarlo, para descartar o confirmar enfermedad orgánica.

### Sialorrea

La sensación de aumento de producción de saliva ha sido considerada acompañante del reflujo gastroesofágico y de la úlcera péptica. Se atribuye a un mecanismo de defensa para neutralizar el ácido. El autor no ha encontrado ningún estudio prospectivo que le dé evidencia científica a esa interpretación.

### Llenura posprandial precoz, saciedad precoz

Estos síntomas son probablemente manifestaciones de la misma fisiopatología. En el primer caso el paciente se siente molesto con cualquier cantidad pequeña de alimento. En el segundo no tiene molestia, pero se siente satisfecho con menos alimento del que solía antes de iniciar el cuadro. Típicamente se atribuye a trastornos funcionales: dispepsia funcional tipo molestia posprandial. Se puede encontrar también en úlcera péptica, gastritis, gastropatía, gastroparesia, obstrucción pilórica y neoplasia.

### Sensación de inflamación, sensación de aumento de volumen del abdomen proximal

La sensación de inflamación la siente el paciente como una zona de presión en epigastrio, frecuente pero no obligatoriamente posprandial. El desafortunado nombre "inflamación" confunde a pacientes y médicos, que lo llaman "gastritis". La causa más frecuente es dispepsia funcional tipo molestia posprandial, aunque puede ser necesario descartar causas orgánicas. La sensación de aumento de volumen abdominal puede traducir la misma molestia, aunque en algunos pacientes se puede constatar que el abdomen proximal está abultado. Se considera que ambos síntomas apoyan el diagnóstico de dispepsia funcional tipo molestia posprandial según Roma III, sin ser indispensables para el diagnóstico.

### Hematemesis, vómito en poso de café, melena

En muchas ocasiones el médico podrá comprobar el aspecto del vómito o la evacuación, y hasta realizar análisis sencillos para confirmar o descartar la presencia de sangre si tiene duda. El interrogatorio se vuelve importante cuando la hemorragia (o lo que el paciente cree que es hemorragia) ya cesó y no hay muestras del contenido del vómito o el excremento en donde el paciente o su familia vieron sangre. El vómito en poso o asiento de café (que no pozo, por favor) se describe como el contenido que queda en una olla donde se hirvió café una vez que se vacía: hilos negruzcos. Hay que tener cuidado porque el refresco de cola da al vómito un aspecto parecido.

La hematemesis debe interrogarse en dos componentes:

1. La seguridad de que lo vomitado haya sido sangre, ya que los alimentos de color rojo pueden causar confusión (p. ej., betabel).
2. La seguridad de que haya sido vómito: no se debe confundir con hemoptisis o con hemorragia originada en la faringe. Hay que interrogar cuidadosamente por la posibilidad de epistaxis. La sangre proveniente de la nariz con frecuencia es deglutida y vomitada.

Cuando se está seguro de que la evacuación de heces de color negro se debe a la presencia de sangre se le llama melena. Cuando el paciente es el que la refiere, pero su descripción no convence al médico de la seguridad de que sea melena, debe describirse como heces melénicas. La sangre digerida que toma color negro adopta un tono rojizo en contacto con el agua. No es raro que en las unidades de urgencias se describa la presencia de hematemesis y rectorragia o hematoquecia simultáneas y se diagnostique hemorragia del tubo digestivo proximal y distal. Esto es excepcional. Casi siempre es por la confusión que provoca el paciente al describir que en la taza del excusado se veía sangre roja que en un principio era negra. Alimentos y medicamentos pueden provocar el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

oscurecimiento de las heces. Por supuesto, la deglución de sangre que no proviene del tubo digestivo va a dar lugar a melena, así como la ingestión de alimentos a base de sangre de animal.

## REFERENCIAS


1. Grant Thompson W, Comité Roma III: Glossary. En: Drossman DA (ed. senior): *Rome III, the functional gastrointestinal disorders.* 3ª ed. Virginia, Degnon Associates, 2006:867–884.
2. Longstreth GF, Grant Thompson W, Chey WD: Functional bowel disorders. C2. Functional bloating. En: Drossman DA (ed. senior): *Rome III, the functional gastrointestinal disorders.* 3ª ed. Virginia, Degnon Associates, 2006:509–515.
3. Kettenhoffen W, Gallardo E, Huerta HM *et al.:* Guías de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Diagnóstico. *Rev Gastroenterol Méx* 2009;74:149–152.
4. Pineda LF, Otero W, Gómez M *et al.:* Enfermedad estructural y valor predictivo de la historia clínica en pacientes con dispepsia no investigada. *Rev Colomb Gastroenterol* 2004; 19:13–25.
5. Tack J, Talley NJ, Camilleri M *et al.:* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466–1479.
6. Talley NJ, Silverstein MD, Agréus L *et al.:* AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114:582–595.
7. Valdovinos MA: Náusea y vómito. En: Villalobos JJ (ed.): *Gastroenterología*. 5ª ed. México, Méndez, 2006:39–41.
8. Vasseur C, Devroede G, Dalle D *et al.:* Postprandial bowel sounds. *Biomed Engineering* 1975;22:443–448.
9. Villalobos JJ: Sintomatología. En: Villalobos JJ (ed.): *Gastroenterología*. 4ª ed. México, Méndez, 1993:14–29.
10. Villalobos JJ: Otros síntomas digestivos. En: Villalobos JJ (ed.): *Gastroenterología*. 4ª ed. México, Méndez, 1993:30–42.

Capítulo 12

# Úlcera gastroduodenal

*Francisco Esquivel Ayanegui*

## INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica (UP) es uno de los padecimientos más frecuentes del aparato digestivo. Se define como un defecto excavado de la mucosa que al menos afecta hasta la *muscularis mucosae* y puede penetrar todo el espesor de la pared. Se presenta con mayor frecuencia en el estómago y el duodeno, aunque se puede encontrase también en el esófago, en anastomosis gastrointestinales y en el divertículo de Meckel (presencia de tejido gástrico ectópico). En síndromes de hipersecreción, como el Zollinger–Ellison (ZE), e sposibledetectar úlceras incluso por debajo del ángulo de Treitz (figura 12–1).

En las últimas dos décadas se ha tenido un avance importante en el conocimiento de la fisiopatología de la UP, principalmente en relación al papel que desempeñan la infección por *Helicobacter pylori (H. pylori)* y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Esto ha permitido desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, con la consecuente mejoría en la evolución clínica, reducción en costos por atención médica y menores índices de morbilidad y mortalidad.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se ha considerado que en población adulta la UP tiene una incidencia anual de entre 3 y 19/10 000 pacientes–año y una prevalencia de 5 a 10%. En EUA se ha estimado que anualmente hay cerca de 500 000 casos nuevos y cuatro millones de recurrencias de UP. En los últimos años se ha observado una menor frecuencia de UP no complicada, en tanto que el número de casos de hospitalización por complicaciones (como hemorragia y perforación) no se ha reducido de manera considerable. Además, se ha reportado una tendencia al incremento de complicaciones por úlcera gástrica, principalmente en enfermos de edad avanzada.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" se analizaron las variaciones de la frecuencia de UP a partir de 1960 y en intervalos de cada cinco años desde 1998. Entre 1998 y 2003 se observó una reducción significativa de la frecuencia de úlcera duodenal (UD) de

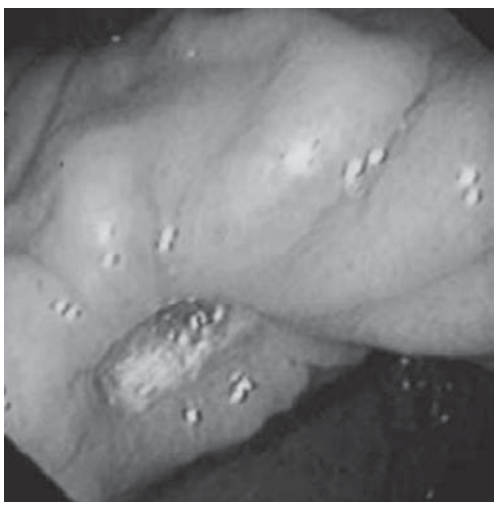


**Figura 12–1.** Imagen de una úlcera gástrica cubierta por fibrina, localizada en el cuerpo del estómago.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

63 a 30%; por el contrario, el incremento de la frecuencia de úlcera gástrica (UG) fue 33 a 64% en el mismo periodo. En este mismo estudio la UD fue más frecuente entre los hombres (57 *vs.* 43%) y la UG lo fue ligeramente más entre las mujeres (52 *vs.* 50%). En relación con la edad de presentación, la UD se encontró sobre todo entre los 30 y los 70 años de edad, mientras que la UG predominó entre los 50 y los 80 años.

Se ha considerado que los cambios epidemiológicos en los últimos años obedecen al uso más frecuente de inhibidores de bomba de protones (IBP) y a la erradicación de *H. pylori* para explicar la disminución de la frecuencia de UD, en tanto que el incremento en el promedio de edad con mayor prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se relacionan con una mayor frecuencia de UG.

## ETIOPATOGENIA

Hasta antes de la identificación de *H. pylori* y los conocimientos actuales en relación a sus mecanismos de daño se consideraba que la UP se debía a alteraciones hormonales y psicosomáticas. Aun cuando no puede negarse el papel del estrés como factor asociado a la génesis de UP en algunos pacientes, la definición actual de úlcera por estrés se restringe a las lesiones que se presentan en situaciones de enfermedad orgánica grave (trauma cerebral, quemaduras, sepsis y falla orgánica múltiple en unidades de terapia intensiva).

Debe considerarse la UP como una enfermedad multifactorial en la que intervienen diversos factores ambientales y del huésped. El riesgo para el desarrollo de lesión se incrementa cuando se pierde el equilibrio entre los mecanismos de defensa y los factores agresores (figura 12–2), aunque la lesión aparece cuando los efectos cáusticos de ácido y pepsina superan la capacidad de resistencia de la mucosa.

Los mecanismos de defensa de la mucosa pueden dividirse en:

1. Preepiteliales. La defensa preepitelial impide el contacto entre las células de la mucosa y los agentes nocivos presentes en la luz gástrica. Esto se logra a través de la secreción de una gruesa capa de moco y de bicarbonato de las células epiteliales gástricas y las glándulas de Brunner en la primera porción del duodeno. En la capa de moco hay glucoproteínas que forman una barrera física que impide la difusión de pepsina y que, junto con el bicarbonato que las acompaña, neutralizan el ácido. En el moco también hay fosfolípidos activos que pueden proteger la mucosa mediante una capa hidrofóbica que repele el ácido. Gracias a este mecanismo preepitelial el pH de la superficie de la mucosa gastroduodenal se mantiene en rangos neutros.
2. Epiteliales. Los mecanismos de defensa epitelial entran en juego cuando la defensa preepitelial fue superada. Las membranas apicales de las células epiteliales y los complejos firmes de unión intercelular son barreras que limitan la difusión de iones hidrógeno hacia la mucosa. La exposición al ácido concentrado (pH < 2.5) induce alteraciones que les permiten a los iones hidrógeno pasar a través de esta vía paracelular. Cuando estos iones entran en cantidad excesiva en la célula pueden ser removidos con bombas iónicas ($Na^+$; $Cl^-$ y $HCO_3^-$) localizadas en la membrana basolateral de las células gástricas y duodenales. Cuando este mecanismo es superado y la célula sufre daño áci-

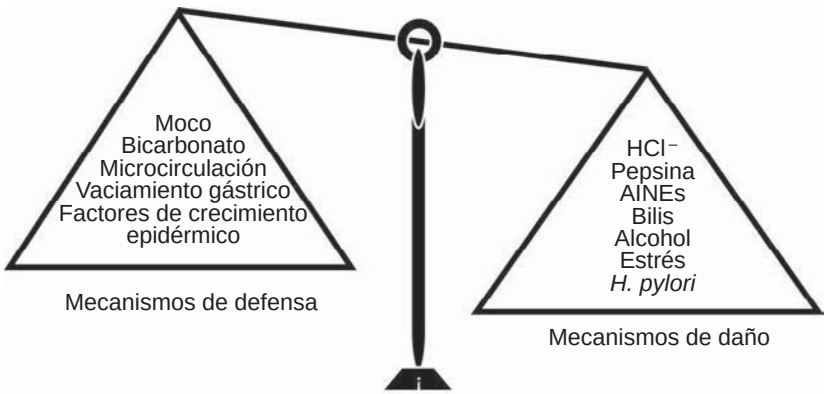



**Figura 12–2.** Mecanismos en la úlcera péptica.

do–péptico, los defectos mucosos superficiales y pequeños pueden sellarse por medio de un proceso de "restitución rápida", en el cual las células sanas localizadas en la región mucosa del cuello de la glándula migran por la membrana basal para cerrar el defecto. Este proceso está regulado por factores de crecimiento epidérmico y de fibroblastos.

3. Posepiteliales. El mecanismo de defensa posepitelial lo proporciona el flujo sanguíneo a la mucosa, que provee los sustratos energéticos para mantener la integridad funcional de la célula y contribuye a remover los iones hidrógeno que se difunden a través de la mucosa dañada.

El concepto propuesto por Schwartz en 1910 con el aforismo: "Si no hay ácido, no hay úlcera", a la luz de los conocimientos actuales resulta sólo parcialmente cierto en muchos casos, ya que la acidez gástrica puede tener variaciones considerables en los pacientes con UP.

Antes de la identificación de *H. pylori* se consideraban los factores psicológicos y hormonales fundamentales en el desarrollo de la lesión péptica. Hace poco los múltiples estudios han mostrado que las alteraciones en la secreción basal, estimulada por ácido, gastrina y péptido liberador de gastrina (PLG), pueden ser diferentes en los pacientes con UG o UD, y algunos de ellos quizá no sean primarios, sino una consecuencia reversible de infección por *H. pylori*.

A continuación de describen por separado algunas de las alteraciones fisiopatológicas propuestas en la génesis de las úlceras del duodeno y del estómago.

## Alteraciones asociadas con úlcera duodenal

Se ha demostrado un aumento en el número de células parietales gástricas en pacientes con UD, lo cual da lugar a una mayor secreción de ácido clorhídrico y pepsina. También hay incremento en la respuesta secretora al estímulo con alimento y una elevada secreción basal diurna y nocturna. Además, se han detectado anormalidades en los mecanismos homeostáticos que regulan la secreción de ácido. La gastrina sérica basal suele ser mayor en los enfermos con UD que en los controles sanos.

En los pacientes infectados por *H. pylori* se ha observado un incremento en los niveles de gastrina después del estímulo con alimento o PLG, el cual quizá esté relacionado con la producción de citocinas que estimulan a las células G.

En cerca de 50% de los pacientes con UD se detectan concentraciones séricas elevadas de pepsinógeno I, debidas a un aumento en la masa de células gástricas secretoras, lo cual podría ser otra consecuencia reversible de la infección por *H. pylori*. Se ha documentado vaciamiento gástrico acelerado en enfermos con UD, que aunado a la disminución en la producción de prostaglandinas favorece el desarrollo de la lesión.

## Alteraciones asociadas con úlcera gástrica

En condiciones normales, el antro gástrico se encuentra con una capa superficial de epitelio columnar no secretor, mientras que la mucosa (oxíntica) secretora de ácido, con una abundante cantidad de células parietales, cubre el cuerpo y el fondo gástricos. La mayoría de las úlceras ocurren en la superficie no secretora.

La gastritis crónica asociada con infección por *H. pylori* puede atrofiar la mucosa oxíntica, con el desarrollo posterior de metaplasia intestinal y la extensión del epitelio no secretor hacia el estómago proximal.

Se han descrito tres tipos de UG:

- Tipo I. Úlceras localizadas en el cuerpo o el fondo, asociadas con hiposecreción de ácido y niveles séricos elevados de pepsinógeno II.
- Tipo II. Úlceras simultáneas en el cuerpo gástrico y el duodeno.
- Tipo III. Úlceras antrales y prepilóricas.

Desde el punto de vista secretor, los tipos II y III pueden comportarse como UD y con frecuencia hay un aumento de la secreción de ácido y niveles altos de pepsinógeno I. Se ha indicado que en algunos pacientes también puede contribuir al desarrollo de úlcera el reflujo duodenogástrico, con sustancias potencialmente nocivas para la mucosa, como la lipasa, la lisolecitina y las sales biliares. Finalmente, es posible que las alteraciones motoras contribuyan al desarrollo de UG, ya que en algunos pacientes se ha descrito hipomotilidad antral y retraso del vaciamiento gástrico de alimentos sólidos.

### *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* es de distribución universal y la seroprevalencia es inversamente proporcional al estado socioeconómico de la población. La infección puede presentarse desde la infancia. En adultos la prevalencia es variable según el grupo de edad, con cifras de hasta 50 a 70% en adultos mayores de 40 años y alcanza los niveles máximos en mayores de 60 años.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La frecuencia de infección por *H. pylori* en pacientes con UP varía según el lugar y el grupo de población estudiada. Se considera en términos generales una mayor asociación de la infección con UD (75 a 95%) y un porcentaje un poco menor para UG (60 a 70%). Esta variabilidad depende de diversos factores, como el método de detección de la infección, la ingestión reciente de antibióticos y antisecretores y, desde luego, de la prevalencia de la infección.

Es indudable que a partir de la identificación de esta bacteria (Marshall y Warren, 1983) y los estudios posteriores sobre su función en la etiopatogenia de la UP se han venido modificando los criterios de diagnóstico y manejo de la enfermedad acidopéptica. El *H. pylori* puede sobrevivir en el medio ácido del estómago mediante la producción de ureasa, que degrada la urea en amonio, y el bióxido de carbono, lo cual genera un microambiente alcalino, además de que su estructura en espiral y los flagelos le permiten penetrar la capa de moco. Una vez que el estómago es colonizado por la bacteria, se produce en todos los casos una reacción inflamatoria (gastritis) que puede persistir durante décadas. La magnitud y extensión del proceso inflamatorio, así como la asociación con patologías específicas (UP, maltoma, gastritis nodular, atrofia o metaplasia) depende de factores locales del huésped y de la virulencia de la cepa bacteriana.

En pacientes con UD la densidad bacteriana y la intensidad del proceso inflamatorio son mayores en la región antral. Las cepas con mayor expresión de factores de virulencia (Cag–PAI + y VacA +) son las que se han relacionado con mayor grado de lesión; en especial, los pacientes con UD e infección por *H. pylori* tienen incremento en la masa de células parietales y por lo tanto mayor secreción de ácido.

La importancia de detectar la infección en enfermos con afección ulcerosa radica en que se ha demostrado que, una vez erradicada la bacteria, los índices de recurrencia de la úlcera disminuyen en gran medida (< 10% al año). Los esquemas para el tratamiento de erradicación y su eficacia pueden variar de acuerdo con la resistencia bacteriana y el apego al tratamiento.

## Antiinflamatorios no esteroideos

Estos medicamentos son los de mayor venta y consumo a nivel mundial. Se considera que pueden ser los precursores de las lesiones gastroduodenales a través de dos mecanismos:

1. Daño directo (tópico) en el que se produce atrapamiento de iones con disminución de la hidrofobicidad en la capa de moco; en este efecto intervienen la fórmula y la presentación del fármaco, así como la dosis y la duración del tratamiento.
2. Efecto sistémico, dependiente de la inhibición de ciclo–oxigenasa con disminución en la síntesis gástrica de prostaglandina y reducción en la secreción de moco y bicarbonato. Además, afecta la agregación plaquetaria, el flujo sanguíneo y la capacidad de regeneración tisular.

Hoy se conoce bien su función como factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones gastroduodenales (5+), y en diferentes trabajos se ha sugerido que tienen un efecto patogénico aditivo cuando se asocian con infección por *H. pylori* (9+). La infección por *H. pylori* y la gastrotoxicidad inducen un mayor daño en las personas de edad avanzada, cuando éstas tienen una mayor frecuencia de enfermedades comórbidas y riesgo de complicaciones.

Hasta 50% de los pacientes que consumen AINE presentan lesiones superficiales, mientras que el desarrollo de úlceras, documentadas por endoscopia, puede presentarse entre 30 y 40% de los enfermos que los utilizan de manera continua o durante periodos prolongados. Se ha reportado una incidencia anual de complicaciones por úlcera (hemorragia, perforación o estenosis) de 1 a 1.5% en pacientes con artropatía degenerativa y consumo crónico de AINE.

Existen varios factores que incrementan el riesgo de desarrollar lesión gastrointestinal cuando se utilizan AINE; algunos se consideran definitivos y otros como de asociación probable (cuadro 12–1).

La historia previa de úlcera y el antecedente de complicaciones gastrointestinales por consumo de AINE son los factores de riesgo independientes más importantes para el desarrollo de lesión; sin embargo, el efecto aditivo de los factores enlistados aumenta de manera significativa la posibilidad de desarrollar úlcera.

**Cuadro 12–1. Factores de riesgo**

| Definitivos | Probables |
|---|---|
| Historia de úlcera péptica | Tabaquismo |
| Antecedente de complicación gastrointestinal por AINE | *H. pylori* |
| Edad > 55 años | |
| Uso concomitante de glucocorticoides y anticoagulantes | |
| Dosis altas, tomas múltiples o combinación de AINE | |
| Enfermedad comórbida | |
| Alcoholismo | |

**Cuadro 12–2. Diferencia de riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales con AINE habituales**

| Medicamento | Riesgo relativo |
|---|---|
| Piroxicam | 9 |
| Indometacina | 8 |
| Ketorolaco | 8 |
| Naproxeno | 7 |
| Sulindaco | 6 |
| Ácido acetilsalicílico | 4.8 |
| Diclofenaco | 2.3 |
| Ibuprofeno | 1 |

Como se sabe, el tipo de fármaco utilizado puede relacionarse con un mayor riesgo de lesión (cuadro 12–2), así como el uso concomitante de glucocorticoides y anticoagulantes (o ambos), o la combinación con Aspirina®, que incrementan el riesgo de presentar UP y hemorragia. Se ha sugerido que el empleo de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa–2 (COX–2) puede reducir hasta en 50% el riesgo de desarrollar lesión, siempre y cuando no se administre de manera simultánea con Aspirina®. Su empleo debe evaluarse considerando los riesgos cardiovasculares conocidos de este tipo de fármacos.

Hoy en día se aconseja el tratamiento de gastroprotección con antisecretores, principalmente IBP, para los pacientes con factores de riesgo conocidos que requieran tratamiento con AINE durante periodos prolongados y que por riesgo cardiovascular no sean candidatos a recibir inhibidores específicos COX–2 o que requieran la administración concomitante de Aspirina®.

## Otros fármacos ulcerogénicos

La infusión intraarterial de 5–fluorouracilo para el manejo del hepatocarcinoma se ha relacionado con una mayor predisposición para el desarrollo de úlcera. Las preparaciones concentradas de cloruro de potasio inducen fácilmente dispepsia y pueden provocar ulceraciones gastrointestinales. En los últimos años se ha puesto especial interés en el estudio de los efectos gastrointestinales de los bifosfonatos (alendronato y risendronato), utilizados con frecuencia en mujeres posmenopáusicas para el manejo de la osteoporosis. Se desconoce el mecanismo específico de daño gástrico y su posible interrelación con la infección por *H. pylori* o el consumo de AINE o Aspirina®.

La UG se asocia con más frecuencia con estos fármacos. Los estudios iniciales revelan una frecuencia de 13 a 25% con el uso de alendronato y menos de 5% con el empleo de risendronato. La UD se presenta en menos de 1% con ambos compuestos.

## Úlceras idiopáticas y su relación con *Helicobacter pylori* y AINE

Durante las dos últimas décadas se ha reportado un número creciente de úlceras no relacionadas con estos dos principales factores etiopatogénicos; sobre todo en EUA se reporta que de 20 a 25% de los casos de UP son negativos a infección por *H. pylori* y se niega el consumo de AINE. Sin embargo, estas observaciones no se han detectado en otros países, donde la frecuencia de este tipo de úlceras es menor de 5%. Se ha señalado como probable explicación el alto índice de úlceras negativas a subreporte de la ingestión de AINE, considerando la gran cantidad de este tipo de fármacos que son de venta libre. Quizá en algunos casos se deba a un error diagnóstico y se trate de úlceras con otra etiología, como la enfermedad de Crohn o los síndromes de hipersecreción.

El síndrome de Zollinger–Ellison en general se debe a la presencia de tumor neuroendocrino productor de gastrina (gastrinoma). Los gastrinomas se localizan con más frecuencia en el páncreas y en algunos casos en la pared duodenal, en especial en la segunda porción. Debido al efecto de la hipersecreción hormonal y al incremento en el número de células parietales hay un aumento importante en la secreción de ácido. En reportes previos a la década de 1990 se consideraba que hasta 90% de los pacientes tenían úlceras, casi siempre múltiples, de localización no habitual y con un elevado índice de complicaciones ($\pm$ 40%). En los estudios recientes de los Institutos Nacionales de Salud de EUA se reporta que de 203 casos esporádicos 26% no tenían historia de úlcera y 37% de 103 casos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM–1) no tenían confirmación diagnóstica de úlcera. Sólo 5 y 7%, respectivamente, tuvieron perforación y entre 25 y 30% presentaron hemorragia. La presentación clínica del ZE coincide con el síndrome ulceroso clásico y diarrea hasta en 70% de los casos.

Otras afecciones asociadas con hipersecreción de ácido son la mastocitosis sistémica y la hiperplasia de células G del antro. En la mastocitosis sistémica hay una infiltración de mastocitos en diferentes órganos; estas células liberan histamina, que es responsable de la hipersecreción de ácido y de otros síntomas, como rubicundez, taquicardia, cefalea y asma. En esta entidad se presenta UD hasta en 40% de los casos. La hipergastrinemia con hipersecreción de ácido asociada con hiper-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

función de células–G y UD se considera más una consecuencia de infección por *H. pylori* que un síndrome aislado en la mayoría de los casos.

### Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de UP y sus complicaciones. En los fumadores se presenta una disminución de las concentraciones de prostaglandina en las mucosas gástrica y duodenal, además de la posible inhibición de la secreción estimulada por ácido de bicarbonato en la mucosa duodenal. Hay información de que el uso de tabaco puede retrasar la cicatrización de la úlcera y predisponer a recaídas en pacientes con *H. pylori.*

### Alcohol

Se sabe que la cerveza y el vino son secretagogos potentes, aunque su función en la génesis de UP es dudosa; incluso en reportes aislados se ha indicado un efecto benéfico de pequeñas concentraciones de alcohol, que favorecen la producción de moco. Las concentraciones habituales de alcohol en las bebidas de uso común pueden provocar congestión y erosiones superficiales de la mucosa, pero no úlcera. Si bien se ha informado una mayor frecuencia de UP en pacientes cirróticos alcohólicos, esto no aplica para los alcohólicos no cirróticos.

### Alteraciones psicógenas

Los trastornos emocionales por sí solos no parecen ser suficientes para el desarrollo de UP, a pesar de que algunos estudios reportan un incremento de úlceras después de situaciones catastróficas (guerras, terremotos, etc.). Conforme se ha documentado el papel preponderante de la *H. pylori* y el consumo de AINE en el desarrollo de UP, las alteraciones en la esfera psicoafectiva quizá sólo sean un factor de riesgo agregado en individuos susceptibles.

### Alteraciones genéticas y otras enfermedades asociadas con úlcera péptica

Las alteraciones genéticas parecen predisponer al desarrollo de úlcera. Hay reportes de familias en las que varios miembros han sufrido UP, lo cual indica la posibilidad de que algunos factores genéticos y tal vez ambientales incrementan el riesgo de padecer úlcera. Aunque se ha descrito una mayor frecuencia de UD en los gemelos idénticos y en los familiares de primer grado de pacientes ulcerosos, los genes que pudieran predisponer al desarrollo de úlcera aún no se conocen. En la actualidad se considera que la predisposición familiar a presentar UP puede estar más relacionada con altos índices de infección por *H. pylori* dentro del núcleo familiar que con factores genéticos.

Además, se ha sugerido la asociación de la UP con ciertos grupos sanguíneos. La ausencia de secreción de antígenos de grupo sanguíneo y la presencia de algunos subtipos de antígenos de histocompatibilidad pueden predisponer a una mayor susceptibilidad individual para adquirir la infección por *H. pylori,* por lo que se ha descrito una mayor frecuencia de úlceras duodenales y prepilóricas en pacientes con tipo sanguíneo “O”.

## CUADRO CLÍNICO

La historia clínica completa, con un interrogatorio detallado de la semiología de los síntomas y una cuidadosa exploración física, será la base para la sospecha diagnóstica.

El síntoma principal es el dolor, casi siempre localizado en el epigastrio, de tipo ardor o vacío (“hambre dolorosa”), de intensidad leve o moderada, y sin irradiaciones. En los pacientes con UD el dolor suele presentarse en el posprandio tardío o en el ayuno prolongado, y mejora al ingerir alimento. En la UG el dolor puede presentarse en el posprandio inmediato y no se exacerba con el ayuno. Algunos alimentos condimentados, irritantes y cítricos, el alcohol y ciertos medicamentos, como la Aspirina® o los AINE, pueden desencadenar el dolor.

La periodicidad del síndrome ulceroso, descrita principalmente para la UD, consiste en la presentación del dolor en episodios de cuatro a seis semanas, que puede disminuir o incluso desaparecer espontáneamente para volver a presentarse con cierto predominio temporal o estacional. Se reporta una mayor frecuencia de UD durante el verano y a fines del invierno.

Quizá existan localizaciones atípicas del dolor, referido a hipocondrios, mesogastrio o región dorsal, lo cual obliga en ocasiones a un diagnóstico diferencial con otras patologías.

Otras manifestaciones clínicas que pueden acompañar al dolor dependen de la localización, las característi-

cas y la fase evolutiva de la lesión ulcerosa. La náusea y el vómito suelen ser más frecuentes en la UG. Los pacientes pueden presentar vómito cuando la UD se localiza en el canal pilórico o cuando el proceso inflamatorio y cicatricial estenosan la luz duodenal. La pirosis y la regurgitación asociadas con el síndrome ulceroso pueden indicar una incompetencia del esfínter esofágico inferior, o bien estenosis pilórica. El eructo y la pérdida de peso pueden surgir también en casos de estenosis pilórica, aunque este último dato clínico debe alertar la posibilidad de malignidad asociada con UG.

Durante la exploración física suele encontrarse dolor a nivel del epigastrio. La presencia de distensión y "chapaleo" en el epigastrio hacen sospechar una retención gástrica secundaria a estenosis pilórica o duodenal.

Las manifestaciones clínicas de las posibles complicaciones de la UP deben conocerse e investigarse dentro del interrogatorio y la exploración física, ya que con frecuencia ameritan evaluación y manejo de urgencia.

Las complicaciones que puede presentar la UP son:

- Hemorragia.
- Estenosis.
- Perforación.
- Penetración.

La hemorragia es la complicación más frecuente de la úlcera y suele presentarse entre 10 y 15% de los casos, con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada que consumen Aspirina® o AINE, incluso en algunos de estos pacientes la hemorragia puede ser la primera manifestación ulcerosa. El sangrado puede manifestarse como hematemesis (vómito de sangre) o melena (evacuación de sangre digerida). Durante la exploración de estos pacientes se deben buscar manifestaciones de anemia (palidez, hipotensión arterial, taquicardia y retraso en el llenado capilar) que orienten hacia la gravedad de la hemorragia y definir el estudio y manejo más adecuado y oportuno.

Las manifestaciones clínicas de la estenosis son ocasionadas principalmente por úlceras de localización antropilórica o de la porción proximal del bulbo duodenal, con retraso o imposibilidad de vaciamiento gástrico.

Un cambio brusco en la intensidad y las características del dolor ulceroso obliga a descartar complicaciones, como perforación o penetración. La perforación se presenta entre 5 y 8% de los casos, es más frecuente en los pacientes mayores de 65 años de edad con historial de consumo de Aspirina® o AINE, y se acompaña de manifestaciones de abdomen agudo, con distensión abdominal, íleo, fiebre y deterioro progresivo en el estado general.

En la exploración física se detectan signos de irritación peritoneal y pérdida de la matidez en el área hepática, debida a la presencia de aire libre.

La penetración se presenta en las úlceras profundas, y afecta todo el espesor de la pared del estómago o del duodeno; su localización les permite adosarse a los órganos vecinos sin que exista perforación libre. La úlcera de la cara posterior de antro o duodeno puede penetrar en el páncreas y originar un cuadro de pancreatitis, con el dolor transfictivo o "en barra" característico de inflamación pancreática.

Las úlceras en la curvatura menor del estómago pueden penetrar en el lóbulo izquierdo del hígado y causar dolor persistente en el epigastrio y en el hipocondrio derecho, y ocasionalmente plastrón palpable en esta región.

## DIAGNÓSTICO

### Endoscopia

Una vez sospechado el diagnóstico de UP con base en datos clínicos, es conveniente documentar la lesión. Sin duda, el estudio más útil para confirmar la localización y las características de la lesión ulcerosa es la endoscopia, que permite la revisión completa del esófago, el estómago y las dos primeras porciones del duodeno. Además de documentar la ubicación y las características macroscópicas de la úlcera, permite identificar lesiones intercurrentes, como atrofia, metaplasia, nodularidad o erosiones. En los pacientes con UP es indispensable tomar biopsias del antro y del cuerpo, para identificar infección por *H. pylori.*

En los casos de UG, dado su potencial de malignización, es obligado un muestreo adecuado con biopsias del borde de la misma y repetir el estudio después del tratamiento, para corroborar la cicatrización, dado el potencial de malignidad.

Las úlceras casi siempre se observan como lesiones excavadas, de profundidad y forma variables, con cráter limpio y cubierto por exudado blanquecino (figura 12–3), aunque en casos de sangrado pueden detectarse coágulos, vasos visibles o manchas de hematina. En las lesiones benignas los pliegues confluyen y terminan en el borde de la úlcera, mientras que en las úlceras malignas los pliegues son irregulares y se cortan antes de confluir en el borde.

En la actualidad la endoscopia, además de ser un estudio diagnóstico indispensable, tiene un potencial tera-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

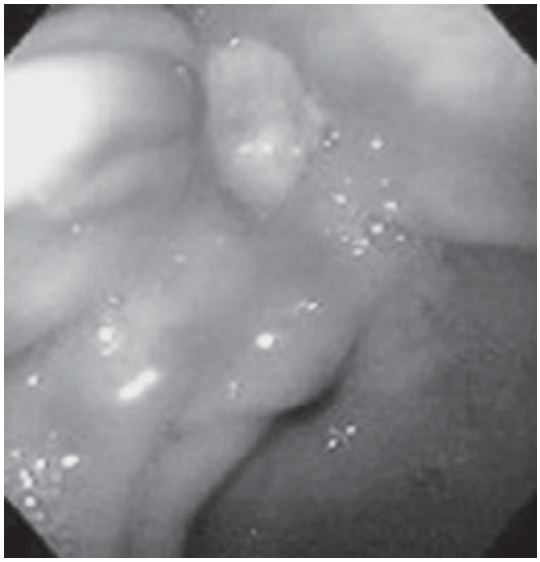


**Figura 12–3.** Úlcera cubierta por fibrina en la curvatura menor del estómago, cerca de la incisura *angularis.*

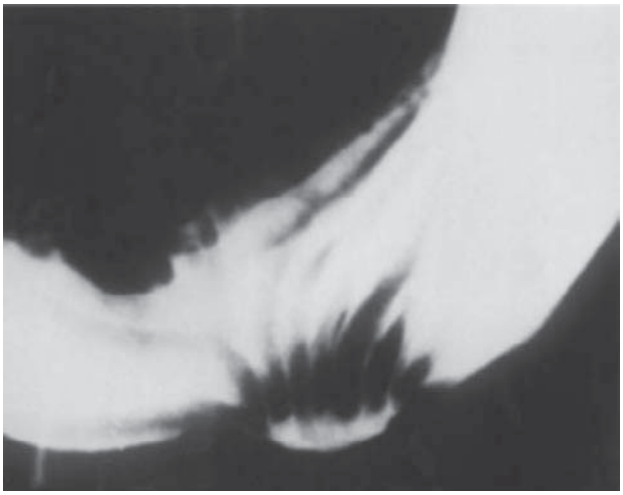


**Figura 12–4.** Estudio con medio de contraste que revela el nicho de una úlcera gástrica localizada en la curvatura mayor del estómago; es redonda, mide 2 cm de diámetro y tiene rodete inflamatorio y confluencia de pliegues.

péutico en los casos de hemorragia reciente o activa. En las úlceras con sangrado arterial o venoso activo, o con sangrado reciente y vaso visible o coágulo adherente, pueden realizarse procedimientos de hemostasia endoscópica, con métodos de inyección y termocoagulación con cánula caliente, cuyo índice de eficacia para el control de la hemorragia es mayor de 85%.

## Radiología

Los estudios radiológicos con medio de contraste oral tienen una menor sensibilidad para la detección de lesiones en la mucosa gastroduodenal (estudios simples: 60 a 80%; doble contraste: 80 a 90%). Las lesiones superficiales o pequeñas (< 1 cm) pueden pasar inadvertidas con este método, además de que no permite tomar biopsias aun cuando se demuestre la lesión.

Existen signos radiológicos característicos que permiten sospechar la existencia de una úlcera (figura 12–4):

1. Depósito de bario (nicho ulceroso) por fuera del contorno gástrico.
2. Pliegues que confluyen de manera simétrica y radiada hacia el cráter de la úlcera.
3. Banda o collar radiolúcido en el cuello de la lesión.
4. Indentación o depresión del contorno gástrico en la pared opuesta a la lesión (dedo que señala la úlcera).
5. Línea radiolúcida delgada en el borde del cráter de la úlcera, donde la mucosa se ha erosionado (línea de Hampton).

La serie esofagogastroduodenal (SEGD) puede ser un complemento diagnóstico útil en la evaluación de estenosis secundarias al proceso inflamatorio y cicatricial, sobre todo en las úlceras antropilóricas o duodenales, ya que permite definir la longitud y la morfología de la estenosis. Asimismo, este método diagnóstico puede servir en la evaluación preoperatoria de pacientes que requieren tratamiento quirúrgico, ya que ofrece una vista panorámica, necesaria en algunos casos para planear el procedimiento.

Hay otros exámenes de laboratorio que pueden ser de ayuda. La biometría hemática es indispensable ante la sospecha o los antecedentes de hemorragia. En los casos en los que se requiera descartar síndrome de hipersecreción, como el de Zollinger–Ellison, es necesario realizar una determinación de gastrina basal o pruebas de estimulación con alimento o secretina, o ambas.

## TRATAMIENTO

La introducción de potentes fármacos antisecretores durante las últimas décadas ha contribuido de manera importante a que la mayoría de las úlceras respondan favorablemente al tratamiento médico. El tratamiento quirúrgico queda reservado para pacientes con rebeldía

a tratamiento o en caso de complicaciones que no puedan ser resueltas de manera médica o endoscópica.

Los objetivos del tratamiento del paciente con úlcera péptica son los siguientes:

1. Aliviar los síntomas.
2. Cicatrizar la lesión.
3. Erradicar la *H. pylori* cuando la infección sea documentada.
4. Evitar o prevenir recaídas y complicaciones.

La clave en el tratamiento de la UP continúa siendo la inhibición o neutralización de la acidez gástrica, para lo cual se cuenta con tres grupos de medicamentos:

1. Inhibidores de la secreción de ácido.
2. Protectores de la mucosa gástrica.
3. Antiácidos.

## ANTISECRETORES

### Bloqueadores de los receptores $H_2$ ($BRH_2$)

Existen dos grandes grupos de medicamentos capaces de bloquear la secreción de ácido: los bloqueadores de receptores $H_2$ ($BRH_2$) y los inhibidores de bomba de protones (IBP). Con la aparición del primer $BRH_2$ (cimetidina) a mediados de 1976 se produjo un cambio importante en los conceptos de fisiopatología y manejo de la enfermedad ulcerosa. Después aparecieron la ranitidina, la famotidina y la nizatidina. El mecanismo de acción de estos compuestos consiste en el bloqueo de los receptores $H_2$ de histamina, con la inhibición de la secreción basal de ácido clorhídrico (HCl) y la estimulada por histamina, pentagastrina o alimento. La mayor experiencia clínica se ha reportado con ranitidina. La eficacia en la cicatrización de las lesiones ulcerosas es de 70 a 80% a las cuatro semanas y puede ser de 85 a 94% a las ocho semanas en dosis única de 300 mg diarios por vía oral o fraccionada en dos tomas de 150 mg al día. También se puede administrar por vía endovenosa a los pacientes con complicaciones de UP o con imposibilidad temporal para utilizar la vía oral.

Dado que con este tipo de fármacos se presenta el fenómeno de taquifilaxia, su efecto disminuye progresivamente después de ocho semanas de uso continuo, lo cual limita su empleo en pacientes que requieren tratamiento para mantenerse controlados. La incidencia global de efectos adversos descritos con el uso de ranitidina es de 4 a 5% y en general se revierten al descontinuar el medicamento. Entre los eventos más comunes está el incremento leve y transitorio de aminotransferasas y creatinina. Cuando se administran dosis altas durante periodos prolongados se puede presentar ginecomastia y mastalgia, galactorrea, disminución o pérdida de la libido, e impotencia en algunos casos. Los pacientes mayores de 70 años de edad pueden presentar en ocasiones síntomas neurológicos, como desorientación, letargia, somnolencia, confusión mental y alucinaciones.

Por lo anterior y por la aparición posterior de antisecretores más potentes y con menor frecuencia e intensidad de efectos colaterales en la actualidad el empleo de $BRH_2$ se limita a tratamientos sintomáticos, de corta duración o según el requerimiento de manera intermitente "a demanda".

### Inhibidores de bomba de protones

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) constituyen el grupo de compuestos antisecretores más potentes y de mayor uso hoy en día para la cicatrización de úlceras y para los esquemas de erradicación de *H. pylori*, así como para la gastroprotección de pacientes con factores de riesgo que requieren tratamiento prolongado con AINE.

En la actualidad se encuentran disponibles en el mercado varios compuestos: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Todos ellos ejercen su acción mediante el bloqueo del paso final de la secreción de ácido, ya que inhiben la $H^+$, la $K^+$ y la ATPasa en la célula parietal. Los IBP son más potentes y tienen una mayor duración de acción (> 24 h), así como una mayor rapidez en el control de síntomas y cicatrización que los $BRH_2$.

Los IBP se unen sobre todo a bombas secretoras de ácido activas. Alrededor de 60 a 75% de las bombas se activan con los alimentos, por lo que su eficacia es mayor cuando se administran entre 20 y 40 min antes de la ingestión de alimento. Con el empleo de la dosis habitual de los diferentes IBP (omeprazol 20 mg; lansoprazol 30 mg; pantoprazol 40 mg; rabeprazol 20 mg o esomeprazol 40 mg) se logran índices de cicatrización de 85 a 100% para UD y de 70 a 85% para UG en tratamientos de cuatro a ocho semanas. Más de 90% de las úlceras duodenales no complicadas se cicatrizan en cuatro semanas, mientras que para lograr índices de cicatrización mayores de 80% en las úlceras gástricas se requiere prolongar el tratamiento hasta seis u ocho semanas. Algunos de los IBP se administran por vía endovenosa en los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con complicaciones o con imposibilidad temporal para utilizar la vía oral. Los IBP son fármacos seguros y bien tolerados. Los efectos adversos son poco frecuentes y en general son leves o moderados. Se ha reportado la presencia de cefalea, náusea, diarrea, dolor epigástrico y rara vez erupción cutánea. En los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo con IBP (síndrome de hipersecreción; gastroprotección *vs.* AINE o algunos casos de úlceras complicadas) se deben considerar algunos efectos secundarios potenciales relacionados con la inhibición intensa y prolongada de la secreción de ácido:

1. Eventos adversos secundarios a hipergastrinemia inducida por IBP.
2. Desarrollo de atrofia gástrica en pacientes infectados por *H. pylori.*
3. Posibilidad de sobrepoblación bacteriana.
4. Mayor riesgo de infección gastrointestinal.
5. Escasa absorción de algunos nutrientes.

La hipergastrinemia inducida por IBP casi siempre va de leve a moderada: alrededor de 10% de los pacientes con tratamientos cortos (< 8 semanas) y 25% de los que tienen tratamientos prolongados (> 6 meses) presentan niveles de gastrina mayores del valor normal (> 100 pg/mL). La mayoría de los efectos colaterales de los IBP son controlables y pueden desaparecer al suspender el tratamiento. Independientemente de la eficacia probada en la cicatrización de úlceras, en la actualidad se reconoce el papel fundamental que desempeñan los IBP en la erradicación del *H. pylori* y en la protección de la mucosa gástrica en pacientes con factores de riesgo que requieren tratamiento con AINE.

## ANTIÁCIDOS Y SUCRALFATO

Durante muchos años, antes de la aparición de los fármacos antisecretores, los antiácidos, principalmente almagato, magaldrato o los compuestos a base de hidróxido de aluminio y sales de magnesio, fueron la base del tratamiento de la enfermedad ulcerosa, aunque con un alto índice de falla, además de que requieren dosis altas y tomas múltiples, lo cual incide en la tolerabilidad, y pueden ocasionar con mayor frecuencia efectos colaterales, sobre todo diarrea o constipación. Por estas razones su uso en la actualidad se limita al control sintomático de pacientes con dispepsia.

El sucralfato es una sal de sucrosa sulfatada que contiene hidróxido de aluminio. Tiene la capacidad de neutralizar el ácido y de liberar iones sulfatados, que pueden unirse a proteínas con carga positiva en el tejido dañado del cráter de la úlcera formando una barrera protectora, por lo que más que antiácido se considera un mucoprotector. Otros efectos benéficos atribuidos a este compuesto incluyen su capacidad para unirse a las sales biliares, incrementar los niveles de prostaglandina en la mucosa y estimular la producción de moco y bicarbonato. Puede inducir la cicatrización de úlceras con una eficacia intermedia entre la de los antiácidos convencionales y los $BRH_2$. La dosis habitual es de 1 g, tres o cuatro veces al día, de preferencia una hora antes de los alimentos. En general es seguro y bien tolerado, ya que se absorbe menos de 5%. El efecto colateral más frecuente es la constipación. No está indicado en el tratamiento de cicatrización de la UP y se emplea principalmente para los síntomas de la dispepsia y el reflujo durante el embarazo, las alteraciones relacionadas con el reflujo duodenogástrico y en algunos casos para la protección de la mucosa en la dispepsia por AINE, cuando el tratamiento dura menos de cuatro semanas.

## ÚLCERAS ASOCIADAS CON INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Se considera que en los países en vías de desarrollo, como México, 90 a 95% de las úlceras duodenales y 70 a 75% de las úlceras gástricas se asocian con infección por *H. pylori.*

Una vez que se hace el diagnóstico de UP y se corrobora su relación con infección por *H. pylori* mediante un método de diagnóstico sensible (prueba de aliento con urea marcada, prueba rápida de ureasa, histología, cultivo o determinación de antígeno en heces) se debe definir el esquema de tratamiento, basándose en el hecho de que la erradicación modifica la historia natural de la UP al reducir significativamente el índice de recaídas y contribuir a la prevención de las alteraciones crónicas que la mucosa gástrica puede sufrir por la colonización a largo plazo.

Durante los últimos 20 años se han propuesto y probado múltiples esquemas de erradicación con diferentes combinaciones de antibióticos, varias propuestas en cuanto a la duración del tratamiento y porcentajes de éxito variables.

La eficacia del tratamiento puede alterarse por la presencia de resistencias bacterianas, la duración y el ape-

go al tratamiento. En nuestro medio se ha reportado un alto índice de resistencia al metronidazol (> 65%), por lo que no se recomienda su uso en esquemas primarios de erradicación.

La recomendación actual para la erradicación primaria es el esquema triple, que incluye IBP a dosis doble, claritromicina de 500 mg x 2 y amoxicilina de 1 g x 2 durante 10 a 14 días. Los estudios recientes reportaron un incremento en la resistencia de *H. pylori* a la claritromicina, por lo que ya se investigan nuevas alternativas. En los países con un bajo índice de resistencia al metronidazol se combina este antibiótico con claritromicina, con una eficacia mayor de 85%. Otros antibióticos útiles en los esquemas de erradicación combinados con dosis doble de IBP son la tetraciclina, la furazolidona y las quinolonas (levofloxacina o norfloxacina). Estos medicamentos se consideran en los tratamientos de segunda elección o de rescate y pueden combinarse con metronidazol, claritromicina o amoxicilina, o usarse incluso como parte de una terapia cuádruple más subnitrato o subsalicilato de bismuto, para obtener índices de erradicación de entre 65 y 80%. Las combinaciones de subcitrato de bismuto/nitasoxanida + IBP y de ranitidina/subcitrato de bismuto + antibiótico tienen menores índices de eficacia que los mencionados, por lo que su utilidad es limitada. El tratamiento de erradicación debe iniciarse en cuanto se documente la infección y el paciente esté en condiciones de tolerarlo, incluso en la fase inicial de curación de la úlcera. Una vez terminado el tratamiento debe continuarse la dosis habitual de IBP durante cuatro a seis semanas para cicatrizar la lesión y después del término del tratamiento esperar entre cuatro y seis semanas para confirmar la erradicación.

## ÚLCERAS RELACIONADAS CON AINE

Ya se comentó la frecuencia con la que los pacientes que requieren tratamiento prolongado con AAS y AINE desarrollan UP. En el tratamiento deben considerarse dos aspectos primordiales: el tratamiento de la úlcera y la prevención de la recurrencia. El tratamiento de cicatrización debe hacerse con IBP a la dosis mayor (esomeprazol 40 mg, omeprazol 40 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg y rabeprazol 20 mg), considerando cuatro semanas para la UD, y extender a ocho semanas el tratamiento para la UG. Una vez cicatrizada la lesión ulcerosa y si el paciente requiere continuar consumiendo AINE, debe definirse la mejor estrategia de prevención (gastroprotección). Lo ideal sería poder evitar la administración de AINE convencionales y utilizar inhibidores selectivos de ciclooxigenasa–2 (COX–2) + IBP. A los pacientes con contraindicación para recibir COX–2 y que se mantendrán con AINE convencionales hay que prescribirles el de menor gastrotoxicidad a la más baja dosis útil posible y agregar IBP. Cuando se combinan COX–2 o AINE convencionales con ácido acetilsalicílico (AAS) también se requiere gastroprotección. Algunos trabajos han mostrado el efecto adecuado en la prevención de recaídas de úlcera mediante la administración de 20 mg diarios de esomeprazol y quizá en el futuro se cuente con trabajos de eficacia en prevención con otros IBP.

Si se recuerdan los mecanismos de daño y efectos de los AINE, el empleo de prostaglandina exógena parecería el tratamiento ideal para evitar el daño de la mucosa y prevenir recaídas de UP. Existe la prostaglandina E2 (misoprostol), que debe administrarse a dosis de 200 μg, tres o cuatro veces por día, y cuya eficacia es de hasta 80%; sin embargo, a la dosis recomendada los efectos adversos son frecuentes, en especial diarrea y cefalea, que muchas veces obligan a suspenderla. Además, no debe administrarse a mujeres embarazadas, ya que correrían el riesgo de aborto.

## COMPLICACIONES

Debido a que se han presentado avances importantes en el tratamiento médico y endoscópico de la UP y sus complicaciones en los últimos años, la necesidad de tratamiento quirúrgico ha disminuido en gran medida.

Las complicaciones que puede padecer el paciente con UP son:

1. Hemorragia.
2. Estenosis.
3. Perforación.
4. Penetración.

La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente, cuya magnitud puede ser variable y autolimitada en cerca de 80% de los casos, lo cual permite planear estudios de manera electiva.

En casos de hemorragia grave deben realizarse las maniobras iniciales de estabilización hemodinámica y proceder al manejo endoscópico dentro de las primeras 6 a 8 h. En la actualidad, el tratamiento endoscópico es la piedra angular en el control agudo de la hemorragia,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el cual se logra entre 90 y 95% de los casos con hemorragia activa. Los métodos más eficaces y utilizados en la actualidad son:

1. Aplicación de hemoclips.
2. Inyección de sustancias (solución salina, alcohol absoluto o glucosa hipertónica + adrenalina).
3. Termocoagulación *(heather probe).*

Estos métodos pueden combinarse y emplearse también en úlceras con vaso visible o coágulo adherente. Los índices de resangrado después de la terapia endoscópica en hemorragia reciente o activa varían de 15 a 30% dentro de las primeras 48 h; sin embargo, esto da tiempo para estabilizar al enfermo y definir, en caso de recurrencia, si se realiza un nuevo intento endoscópico o se programa el tratamiento quirúrgico (ligadura del vaso o procedimiento antiulceroso).

La cirugía y la endoscopia deben estar acompañadas de la administración intravenosa de un antisecretor ($BRH_2$ o IBP).

La estenosis puede presentarse en úlceras cercanas al píloro. En el pasado, el tratamiento era quirúrgico en todos los casos, pero en la actualidad, de acuerdo con el reporte de series recientes, un número limitado de pacientes se someten a cirugía, mientras que de 40 a 90% de los casos pueden manejarse con endoscopia mediante dilatación hidroneumática, en sesiones repetidas y durante un tiempo variable.

La perforación es la complicación más grave y conlleva a un mayor número de días de estancia hospitalaria y a mayores índices de morbimortalidad. Si bien algunos pacientes con microperforaciones que sellan responden al manejo conservador con ayuno e IBP por vía endovenosa, la mayoría, en especial las personas mayores de 70 años de edad, requieren tratamiento quirúrgico, el cual puede consistir en el cierre primario de la lesión o en un procedimiento antiulceroso definitivo.

La penetración, casi siempre en el páncreas en UD o en úlceras antrales en la cara posterior o en el hígado en UG de cuerpo en curvatura menor, evoluciona satisfactoriamente con tratamiento conservador (ayuno e IBP endovenoso).

Algunos casos de rebeldía al tratamiento o complicación local al sitio de penetración requieren resolución quirúrgica.

Algunos autores consideran la "intratabilidad" o rebeldía al tratamiento médico un indicador potencial para tratamiento quirúrgico.

En estos casos conviene revalorar algunos aspectos antes de sugerir un tratamiento radical e investigar:

1. Si el paciente recibió y tomó el medicamento adecuado (IBP) durante un tiempo suficiente.
2. Si se investigó y erradicó el *H. pylori.*
3. Si existió un consumo concomitante de AINE.
4. Si el paciente fuma.
5. Si se investigó el síndrome de hipersecreción.
6. Si la UP es secundaria a otra patología (neoplasia o enfermedad de Crohn).

El tratamiento quirúrgico en pacientes que así lo requieren incluye diferentes procedimientos de acuerdo con la localización de la úlcera, el historial, la presencia de complicaciones y la experiencia del cirujano.

En los pacientes con UD se ha utilizado la vagotomía selectiva más piloroplastia o la vagotomía superselectiva con preservación de la función del esfínter pilórico. La vagotomía troncular ha quedado prácticamente en desuso.

Para el tratamiento de la UG, los procedimientos quirúrgicos recomendados son la gastrectomía subtotal con gastroduodenoanastomosis (Billroth I) y, en especial, la gastrectomía subtotal con gastroyeyunoanastomosis (Billroth II).

Los procedimientos quirúrgicos empleados para la UP tienen porcentajes variables de morbilidad y mortalidad, los cuales dependen de la experiencia del cirujano, la elección del procedimiento y las alteraciones fisiológicas inherentes al mismo.

## REFERENCIAS


1. Cappel MS, Schein JR: Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti–inflammatory drug–associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29:97–124.
2. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT *et al.:* Clopidogrel *versus* Aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–244.
3. Chow DK, Sung JJ: Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Gastroenterol Hepatol* 2007;4:176–178.
4. Cryer B: COX–2–specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID: Is either approach sufficient for patients at highest risk of NSAID–induced ulcers? *Gastroenterology* 2004;127:1256–1262.
5. De Francesco V *et al.:* Claritromicin–resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94–100.
6. Ekelund M, Ribbe E, Willner J, Zilling T: Perforated peptic duodenal ulcer. *Br J Surg* 2006;26:6–14.

7. Esquivel AF: *Úlcera gastroduodenal en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:89–102.
8. Everhart JE *et al.:* Incidence and risk factors for self–reported peptic ulcer disease in the United States. *Am J Epidemiol* 1998;147:529–536.
9. Fishbach LA *et al.:* Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta–analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128–139.
10. Francois F *et al.:* Improving *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Ann Intern Med* 2006;144:140–141.
11. Freston JW: Review article: Role of proton pump inhibitors in non–*H. pylori*–related ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(Suppl 2):2–5.
12. Graham DY: *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983:1991.
13. Gómez EO: AINEs. ¿Seguridad y ventajas? En: *Controversias actuales en gastroenterología y hepatología.* 1ª ed. México, Fundación Mexicana para la Salud, 2007:57–72.
14. Isenberg JI *et al.:* Medical progress and ulcer disease: three key observations that changed the compass. *Gastroenterology* 1997;113:1031–1033.
15. Isenberg JI *et al.:* Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1997;316:374–379.
16. Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, Ito M, Hirayama T *et al.:* Clinical features of gastroduodenal ulcer in Japanese patients taking low–dose Aspirin. *Diges Dis Sci* 2010;55: 2270–2274.
17. Jordan PH, Condon RE: Surgery for peptic ulcer disease. *Am J Surg* 2011;171:64–72.
18. Karaman A, Baskol M, Gursoy S, Torun E, Yurci A *et al.:* Epinephrine plus argon plasma or heater probe coagulation in ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2011;17:4109–4112.
19. Khuroo MS, Farahat KL, Kagaevi IE: Treatment with proton pump inhibitors in acute non–variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta–analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:11–25.
20. Lai KC, Chu WM, Hui BC, Wong KC, Loo HC: Esomeprazole with Aspirin *versus* clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860–865.
21. Laine L *et al.:* Potential gastrointestinal effects of long–term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651–658.
22. Laine L: Peptic ulcer disease: where are we and where do we go from here? *AGA Postgraduate Course Syllabus* 2002:21–25.
23. Laine L *et al.:* Stratifying the risk of NSAID–related upper gastrointestinal clinical events: results of a double blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006–1012.
24. Lam SK *et al.:* Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984;13:447–472.
25. Lanas A, García RLA, Arroyo MT *et al.:* Effects of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with NSAIDs and anti–platelet agents. *Gastroenterology* 2006;130:A82, 563.
26. Lanas A *et al.:* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo–oxygenase–2 inhibitors, traditional non–Aspirin non–steroidal anti–inflammatory drugs, Aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–1738.
27. Lassen A *et al.:* Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:945–953.
28. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding. Cochrane collaboration meta–analysis and randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:286–295.
29. Lewis JD *et al.:* Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti–inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002:97: 3540–3549.
30. Lu PJ, Hsu PI, Chen CH, Hsiao M, Chang WC *et al.:* Gastric juice acidity in upper gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2010;16:5496–5501.
31. Malfertheiner P *et al.:* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2006. En línea.
32. Malfertheiner P *et al.:* Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374:1449–1461.
33. Manes S, Ferrara EC, Porro GB: Eradication of *Helicobacter pylori* and dosages of esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1399–1400.
34. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311–1315.
35. Marshall B: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: have Koch's postulates been fulfilled? *Ann Med* 1995;27:265–268.
36. Modlin IM, Sachs G: *Acid related diseases: biology and treatment.* Schnetztor–Verlag Konstanz, 1998:199–261.
37. Mossi S *et al.:* Influence of *Helicobacter pylori*, sex and age on serum gastrin and pepsinogen concentrations in subjects without symptoms and patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993;34:752–756.
38. Ortega JP, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M *et al.: Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients with benign gastroduodenal diseases. Analysis of 5 664 cases. *Rev Méd Chile* 2010;138:529–535.
39. Peura DA: *Trastornos asociados a la infección por* H. pylori. *Conceptos emergentes en gastroenterología y hepatología.* INCMNSZ–Masson Doyma, 1995:23–30.
40. Quan C, Talley NJ: Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2950–2961.
41. Rich M, Scheiman JM: Nonsteroidal anti–inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanisms and prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:167–179.
42. Roesch DF, Martínez A: Tratamiento quirúrgico de la úlcera gástrica y duodenal. En: *Cirugía del aparato digestivo.* Vol. 1. México, Nieto, 2006:187–192.
43. Rosenstock S *et al.:* Risk factors for peptic ulcer disease: a population–based cohort study comprising 2 416 Danish adults. *Gut* 2003;565:186–189.
44. Rostom A *et al.:* Prevention of NSAID–induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002296.
45. Sheinman JM, Yeomans ND, Talley NJ *et al.:* Prevention of ulcers by esomeprazol in at–risk patients using non–selective NSAIDs and COX–2 inhibitors. *Am J Gastrol* 2006;101: 1–10.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Sugimoto M, Watada M, Woo JS, Graham DY, Yamaoka Y: Role of *Helicobacter pylori* plasticity region genes in development of gastroduodenal diseases. *J Clin Microbiol* 2012;50:441–448.
47. Sung JJ *et al.:* Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938–946.
48. Strauss WL *et al.:* Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti–inflammatory drugs. Epidemiologic and economic issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30: 895–920.
49. Valdovinos AF: Opciones endoscópicas en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa. En: *Controversias actuales en gastroenterología y hepatología.* 1ª ed. México, Fundación Mexicana para la Salud, 2007:79–84.
50. Van Leerdam ME, Tytgat GN: Review article: *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl):66–78.
51. Vergara M, Catalan M *et al.:* Meta–analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–1418.
52. Villalobos JJ *et al.:* Úlcera péptica. En: *Gastroenterología.* 5ª ed. México, Méndez Otero, 2006:237–247.
53. Viñas TX, Feliu P, Salazar TD, Macarulla SE, Iglesias CC *et al.:* Tratamiento laparoscópico de la úlcera duodenal perforada. *Cir Esp* 2007;81:96–108.
54. Walt RP: Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti–inflammatory–drug–induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992;327:1575–1580.
55. Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress–related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:S9–S31.
56. Wu HC, Tuo BG, Wu WM, Gao Y, Xu QQ *et al.:* Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection. *Diges Dis Sci* 2008;53:2650–2656.
57. Yeomans ND, Lanas AL, Talley RP, Blatchford O: Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of Aspirin. *Alim Pharmacol Ther* 2005;22:795–801.
58. Yeomas N *et al.:* Prevention of low dose Aspirin–associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazol 20 mg per day. *Gastroenterology* 2006;130:81(A561).

Capítulo 13

# Gastritis aguda y crónica

*Daniel Murguía Domínguez, José María Remes Troche, Federico Roesch Dietlen, Isabel Ruiz Juárez*

## INTRODUCCIÓN

El daño en la mucosa gástrica muchas veces se asocia con daño en las células epiteliales y cambios regenerativos. El termino gastritis se utiliza para indicar la presencia de inflamación relacionada con un daño evidente en la mucosa. Sin embargo, la presencia de daño epitelial y cambios regenerativos no siempre se acompaña de inflamación y daño mucoso. Esta distinción ha causado confusión a lo largo del tiempo, ya que la palabra gastritis se utiliza con frecuencia para describir los cambios endoscópicos y radiológicos de la mucosa gástrica más que los cambios histológicos.

A la presencia de daño epitelial y cambios regenerativos en ausencia de inflamación se le debe denominar gastropatía. Estas diferencias no sólo son semánticas, sino que también tienen implicaciones clínicas y terapéuticas.

En varias ocasiones la gastropatía es el resultado de la exposición a agentes irritantes para la mucosa gástrica, como medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos), reflujo biliar, hipovolemia y congestión crónica, además de las bebidas alcohólicas.

La gastritis casi siempre se debe a agentes infecciosos, principalmente *Helicobacter pylori* (*H. pylori)*, reacciones de hipersensibilidad y autoinmunidad. Aunque en un sentido práctico, los principales agentes nocivos para la mucosa gástrica causan tanto gastropatía como gastritis.

En este capítulo se discutirán las principales causas, clasificación y diagnóstico de la gastritis con las diferencias que hay entre gastritis aguda y gastritis crónica.

## ANTECEDENTES

La gastritis es una enfermedad conocida desde hace muchos años, cuyas primeras observaciones fueron realizadas por Beaumont, quien describió los cambios observados directamente en un paciente a través de una gastrostomía, y por Wolf, que apreció sus variaciones de acuerdo con situaciones de estrés o consumo de bebidas alcohólicas. Schindler describió por primera vez los cambios observados a través de una endoscopia y Palmer y Wood señalaron las alteraciones anatomopatológicas en las biopsias tomadas a pacientes con esta enfermedad.

La introducción de la fibroendoscopia en las últimas décadas y las técnicas histoquímicas han permitido comprender mejor su fisiopatología, dado que se trata de una entidad con múltiples agentes causales.

## CLASIFICACIÓN

Existen varias formas de clasificar a la gastritis; sin embargo, muchas de ellas son controversiales, porque incluyen sólo el punto de vista etiológico y no las alteraciones histológicas, o viceversa, así que comúnmente existe una gran confusión de términos con dichas clasificaciones.

En el cuadro 13–1 se muestran los principales tipos de gastritis y una lista de términos que se utilizan frecuentemente como sinónimos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 13–1. Clasificación de los diferentes tipos de gastritis y síntomas asociados**

| Tipos de gastritis | Sinónimos y términos relacionados |
|---|---|
| Gastritis aguda hemorrágica y erosiva | Gastritis aguda erosiva |
| | Gastritis hemorrágica aguda |
| | Gastritis aguda |
| | Gastritis aguda por estrés |
| | Gastropatía aguda por antiinflamatorios no esteroideos |
| | Gastropatía hemorrágica |
| Gastritis asociada con *H. pylori* | Gastritis tipo B (bacteriana) |
| | Gastritis hipersecretora |
| | Gastritis inespecífica asociada con *H. pylori* |
| | Gastropatía atrófica asociada con *H. pylori* |
| Gastritis química | Gastritis tipo C (química) |
| | Gastritis reactiva |
| | Gastritis por reflujo |
| | Gastritis biliar |
| | Gastropatía crónica por AINE |
| Gastropatía autoinmunitaria con metaplasia y atrofia | Gastritis tipo A |
| | Gastritis atrófica |
| | Gastritis corporal difusa |
| | Gastritis crónica autoinmunitaria |
| | Gastritis asociada con autoinmunidad |
| Gastritis atrófica no asociada con autoinmunidad (o "ambiental") | Gastritis tipo B |
| | Gastritis crónica |
| | Gastritis atrófica multifocal |
| | Gastritis atrófica |
| | Pangastritis idiopática |

**Cuadro 13–2. Clasificación de las gastritis**

**1. Aguda**
- a. Gastritis aguda erosiva y hemorrágica
- b. Gastritis aguda asociada con *H. pylori*
- c. Otras gastritis agudas (formas poco comunes)

**2. Crónica**
- a. Gastropatía asociada con *H. pylori*
- b. Gastritis química
  - Asociada con Aspirina® y otros AINE
  - Reflujo biliar
  - Otros
- c. Gastritis atrófica con metaplasia
  - Ambiental
  - Autoinmunitaria

**3. Formas poco comunes**
- a. Gastritis atrófica posantrectomía
- b. Gastritis eosinofílica
- c. Gastritis infecciosa (diferente de *H. pylori*)
  - *Gastrospirillium hominis*
  - *Mycobacterium* sp.
  - *Treponema pallidum*
  - Virales
  - Parasitarias
  - Fúngicas
- d. Enfermedad de Crohn
- e. Sarcoidosis
- f. Gastritis granulomatosa aislada
- g. Gastritis linfocítica
- h. Enfermedad de Ménétrier

No obstante la existencia de todos estos términos que pueden resultar confusos, la mayoría de las clasificaciones coinciden en dividir a la gastritis en gastritis aguda y gastritis crónica.

Esta distinción implica el tiempo y la duración de la enfermedad, y también es útil, ya que los términos son aplicables para describir el tipo de infiltrado inflamatorio en la mucosa gástrica.

La inflamación aguda se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio abundante en neutrófilos, mientras que la inflamación crónica se caracteriza por un infiltrado predominantemente mononuclear, con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Una clasificación clínica patológica más real se muestra en el cuadro 13–2.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE GASTRITIS AGUDA Y CRÓNICA

El único método que permite diferenciar entre una gastritis aguda y una crónica es el análisis histológico de la mucosa, ya que las características radiológicas y endoscópicas son muy similares. Además, la correlación clínica con las alteraciones histológicas es muy escasa. Por ejemplo, un estudio de 167 pacientes con datos clínicos de gastritis y endoscopia demostró que, de 98 pacientes con cambios endoscópicos atribuidos a gastritis, hasta en 27% la biopsia gástrica se consideró normal. Por otra parte, en los 69 pacientes en los que aparentemente la endoscopia era normal, la biopsia mostró cambios compatibles con gastritis en 63% de los casos.

Así pues, la biopsia de la mucosa gástrica es la piedra angular para establecer el correcto diagnóstico entre gastritis aguda y crónica. Las alteraciones histológicas pueden ser muy sutiles e ir de una discreta hiperplasia

epitelial a un franco daño epitelial con infiltrado inflamatorio y hemorragia.

## GASTRITIS AGUDA

La gastritis aguda es poco frecuente en los niños, pero se incrementa conforme avanza la edad, hasta que entre los 50 y los 70 años de edad se encuentra una prevalencia de hasta 60%. En los países en vías de desarrollo se ha reportado que casi 60% de la población antes de los 50 años presenta en algún momento síntomas de gastritis aguda, mientras que en los países industrializados alcanza cifras que van de 83 a 94%.

### Etiología

Se sabe que la gastritis aguda puede ser causada por diferentes agentes etiológicos, como son:

#### Ingestión de sustancias tóxicas

La principal de ellas es el alcohol, que es absorbido en el estómago, produciendo inflamación de la mucosa, erosiones superficiales, hemorragia subepitelial y edema. El daño se encuentra en íntima relación con la cantidad y concentración ingerida.

#### Medicamentos

Es bien conocida la relación entre la gastritis secundaria y la ingestión de diversos fármacos, como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos, cuyo uso es muy frecuente, sobre todo en la tercera edad, para el control de las osteopatías degenerativas.

#### Agentes infecciosos

En 1983 Warren y Marshall demostraron que la presencia del *Helicobacter pylori* es responsable de alteraciones en la mucosa gástrica, lo cual ocasiona la aparición de gastritis aguda, que al prolongarse lleva a cambios profundos en ella, con una gran implicación clínica en diferentes entidades clínicas, como se verá más adelante. Otros agentes infecciosos se mencionan en el cuadro 13–2. Cabe destacar que hay una gran cantidad de agentes virales, como Norwalk y rotavirus, que pueden causar inflamación aguda de la mucosa gástrica.

#### Estrés

Desde hace varias décadas se describió la presencia de gastritis aguda hemorrágica, e incluso de la ulceración superficial de la mucosa gástrica, en pacientes sometidos a situaciones que condicionan estrés, sobre todo en padecimientos graves que ponen en peligro la vida. Por ejemplo, entre 10 y 15% de los sujetos que sufren quemaduras extensas pueden desarrollar ulceración gástrica severa (úlceras de Curling), a causa de la isquemia y la hipoperfusión severa. También se ha descrito que los sujetos que sufren traumatismo craneoencefálico con elevación de la presión intracraneana pueden desarrollar úlceras gástricas y duodenales (úlceras de Cushing), debido a la hiperestimulación vagal central que produce un incremento en la secreción gástrica de ácido.

#### Radiación

La aplicación de radioterapia abdominal condiciona en muchos pacientes la aparición de gastritis aguda, que en general se manifiesta por síndrome dispéptico, náuseas y vómitos, que en ocasiones llegan a ser de difícil manejo y requieren la suspensión del tratamiento.

#### Reflujo biliar

El reflujo del contenido duodenal con un alto contenido de bilis y jugo pancreático cumple también una función importante en las alteraciones de la mucosa gástrica del antro gástrico y produce sintomatología importante. Sin embargo, para considerar que el reflujo biliar está condicionando síntomas y alteraciones histológicas deben existir condiciones predisponentes para el reflujo biliar, como los antecedentes de colecistectomía, las cirugías que involucran la resección del antro gástrico (Billroth II) y las alteraciones motoras, como hipotonía del píloro o gastroparesia.

#### Traumatismos

El empleo de sondas nasogástricas y la realización de procedimientos endoscópicos, con aplicación de electrocauterio o rayos láser para tratar algunas lesiones gástricas producen también gastritis localizadas.

#### Fisiopatología

La mucosa gástrica cuenta con mecanismos muy eficaces de protección, entre los cuales se encuentran la inte-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gridad de la mucosa, la presencia de una densa capa de moco y bicarbonato secretado por las propias células gástricas, y un mecanismo de rápida regeneración y migración celular, favorecido por su rica vascularidad y aporte de oxígeno, los cuales se conocen como mecanismos de citoprotección. Se ha demostrado que estos mecanismos de defensa se encuentran histoquímicamente mediados por sustancias derivadas del ácido araquidónico, como las prostaglandinas.

Estos mecanismos de protección impiden que los factores agresores, como los alimentos irritantes, el exceso de ácido, el contenido alcalino del duodeno y la bilis, los productos químicos como el alcohol, los diversos medicamentos y la acción de los metabolitos producidos por ciertas bacterias, dañen directamente la mucosa o ayuden a que el daño sea reparado casi de manera inmediata.

Sin embargo, cuando se pierde la homeostasis y existe un incremento de los agentes agresores o condiciones que disminuyan los factores de protección de la mucosa, la acción de éstos hace que aparezca inflamación, necrosis y hemorragia superficial de la mucosa, condicionando la aparición de gastritis aguda.

## Patología

Como se mencionó, la definición de gastritis aguda es eminentemente histológica. Las alteraciones más significativas son la alteración de la mucosa superficial con edema, el infiltrado inflamatorio por polimorfonucleares con zonas de necrosis y microhemorragia, y la inflamación, que se limita a la región de las criptas. El resto de las estructuras de la mucosa se encuentran intactas. En todas las muestras es recomendable realizar la investigación microscópica o histoquímica para detectar la presencia de *Helicobacter pylori* (figuras 13–1 y 13–2).

## Cuadro clínico

Las manifestaciones más comunes son dolor y molestias localizadas en el epigastrio o el cuadrante superior izquierdo del abdomen, relacionados en múltiples ocasiones con la ingesta de diferentes agentes agresores de la mucosa gástrica, como el alcohol, los medicamentos y los irritantes contenidos en los alimentos. Las molestias digestivas son de escasa o moderada magnitud y suelen acompañarse de sensación de náusea, vómito, plenitud posprandial, agruras y acedías. El sangrado, como hematemesis y melena, se presenta con una frecuencia de 10

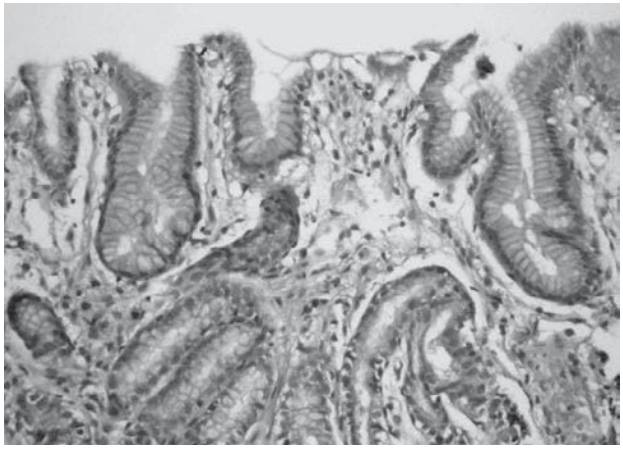


**Figura 13–1.** Biopsia de mucosa gástrica que muestra edema e infiltrado inflamatorio agudo subepitelial.

a 12% y en la mayoría de los casos es moderado y autolimitado. Sin embargo, puede ser intenso y constituir la primera manifestación de una gastritis aguda que requiere atención médica de urgencia. El médico debe hacer un interrogatorio exhaustivo, para tratar de identificar los posibles agentes agresores responsables del cuadro.

La exploración física suele ser poco significativa y sólo se descubre en ella un dolor a la palpación profunda en el epigastrio o en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. En ocasiones, como respuesta al sangrado, las mucosas y los tegumentos presentan palidez.

## Diagnóstico

El recurso más importante para diagnosticar la gastritis aguda es la gastroscopia con toma de biopsias, la cual

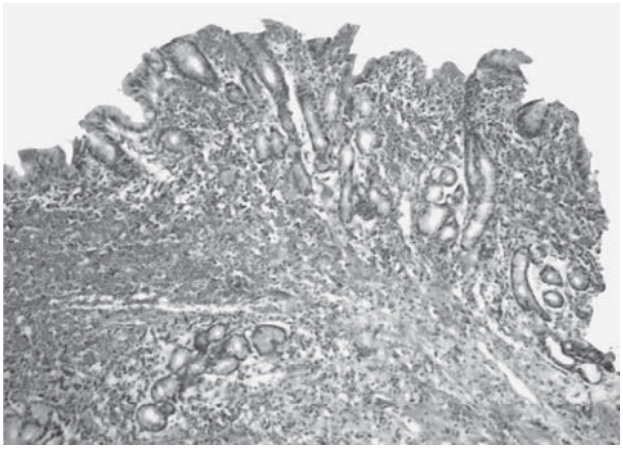


**Figura 13–2.** Biopsia de mucosa gástrica que muestra hemorragia a nivel de la lámina propia en una gastritis aguda ulcerada.

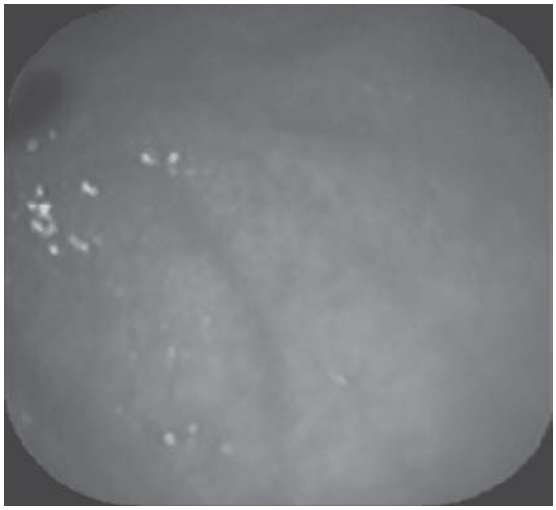


**Figura 13–3.** Imagen endoscópica que muestra eritema de la mucosa del antro con hemorragia subepitelial.

debe realizarse en el momento en el que se presenta el cuadro. La endoscopia es útil para establecer el diagnóstico, valorar la extensión de las lesiones, detectar la existencia de sangrado y eliminar otros posibles diagnósticos. Siempre deben realizarse biopsias de las lesiones más representativas y tomar muestras del antro gástrico, para determinar la presencia de *Helicobacter pylori* (figuras 13–3 y 13–4).

La serie gastroduodenal con doble contraste de bario y aire, y las técnicas de dilución se consideraron durante algún tiempo, pero fueron reemplazadas por la endoscopia.



**Figura 13–4.** Aspecto endoscópico de la mucosa del antro con gastritis superficial manifestada por edema, eritema y hemorragia subepitelial.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Tratamiento

El tratamiento de la gastritis aguda contempla diferentes aspectos y depende del agente etiológico, aunque los medicamentos del tipo de los inhibidores de la bomba de protones y los citoprotectores son, por mucho, los medicamentos más efectivos para el control sintomático y la curación de la mucosa gástrica.

Durante el periodo agudo en ocasiones se llega a suspender la vía oral, para evitar las náuseas y los vómitos, por lo que se recomienda la administración de soluciones parenterales y guardar reposo hasta que la sintomatología disminuya; el inicio de la ingestión por vía oral siempre debe hacerse con una dieta blanda.

Si la vía oral no está comprometida, se pueden utilizar almagato o magaldrato, o bien geles de sales de aluminio y magnesio, como agentes de contacto, para brindar un rápido alivio sintomático.

El uso de análogos de las prostaglandinas, como el misoprostol a dosis de 200 μg cuatro veces al día, es útil en la prevención de gastropatía asociada con AINE. Sin embargo, su uso no es muy popular debido a la presencia de efectos secundarios, como dolor abdominal y diarrea, además de que está contraindicado en mujeres en edad fértil o con probable embarazo, ya que tiene efectos uterotónicos y puede inducir el aborto. El empleo de bloqueadores de la secreción de ácido es necesario sólo en casos seleccionados, que se acompañan de hiperacidez o sintomatología de enfermedad ulcerosa péptica.

El sucralfato, un polisacárido sulfatado con hidróxido de aluminio, es muy efectivo en el tratamiento y la prevención de la gastritis química inducida por sales biliares, ya que, además de tener un efecto citoprotector local, al parecer estimula la angiogénesis y la formación de tejido de granulación, mediante la incitación de factores de crecimiento locales en la mucosa gástrica.

Se deben administrar antimicrobianos en caso de que se confirme la existencia de una gastritis asociada con *H. pylori,* cuyos esquemas recomendados se especifican en otro capítulo de este libro. Si se presenta sangrado del tubo digestivo activo, el paciente deberá ser hospitalizado con las medidas necesarias para mantener la estabilidad hemodinámica a base de soluciones parenterales o sangre total, así como con el empleo de diversas medidas endoscópicas o quirúrgicas, descritas en el capítulo de sangrado del tubo digestivo alto.

## GASTRITIS CRÓNICA

La gastritis crónica, también llamada gastritis atrófica, se caracteriza por la presencia de inflamación crónica

asociada con atrofia glandular y cambios epiteliales del tipo de la metaplasia.

No se sabe con certeza la frecuencia real de las gastritis crónicas, ya que no existe una correlación directa entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos endoscópicos con los resultados del estudio histológico. Desde el punto de vista histológico, se han encontrado elementos de diagnóstico en 42% de las biopsias tomadas en sujetos asintomáticos y hasta en 30% de las biopsias tomadas en procedimientos endoscópicos reportados como normales. Asimismo, se han encontrado biopsias normales hasta en 30% de los pacientes con cuadro clínico de dispepsia.

## Etiología

Igual que en la gastritis aguda, en la crónica hay múltiples factores que pueden producir inflamación crónica de la mucosa gástrica.

### Factores genéticos y autoinmunidad

Existe una forma de gastritis crónica atrófica autoinmunitaria que se caracteriza por la atrofia de la mucosa gástrica secundaria a la existencia de autoanticuerpos en contra de las células parietales y el factor intrínseco. Este tipo de gastritis se asocia con la presencia de los haplotipos HLA B8 y DR3, se hereda mediante un patrón autosómico dominante y es común en el norte de Europa. Con frecuencia, los pacientes desarrollan anemia perniciosa e hipotiroidismo.

### Agentes químicos

Son diversos los agentes que producen daño crónico a la mucosa gástrica, entre los que se encuentran:

a. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Son responsables de la afección conocida como gastropatía por AINE, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la producción de prostaglandinas, disminuyendo los factores de protección de la mucosa gástrica, como son la secreción de bicarbonato y moco, la oxigenación celular y la migración celular.
b. Alcohol y tabaco. La ingestión abundante de alcohol produce daño en la mucosa gástrica de tipo tóxico, sobre todo por la presencia de acetaldehído. Por su lado, el tabaco potencia la acción inflamatoria del alcohol.

### Reflujo biliar

El contenido biliar del jugo duodenal es altamente agresivo para la mucosa gástrica y se ha descrito en pacientes con alteraciones en la presión del esfínter pilórico y en los que se han sometido a procedimientos de anastomosis gastrointestinales, que tienen alteraciones histológicas en los sitios cercanos a la boca anastomótica.

### Infecciones

Existen numerosos microorganismos y parásitos responsables de daño en la mucosa gástrica.

a. Citomegalovirus. Presente en los pacientes con inmunodepresión, tal como los que tienen un trasplante y reciben fármacos inmunodepresores, y en los pacientes con SIDA.
b. Infección por *Candida,* secundaria a la aclorhidria producida por los fármacos bloqueadores de la secreción ácida del estómago.
c. *Mycobacterium tuberculosis* o *Treponema pallidum.* Presente en los pacientes inmunodeprimidos.
d. Infecciones parasitarias. Incluyen la criptosporidiosis y la estrongiloidosis, que se pueden asentar en el estómago.
e. Infección por *Helicobacter pylori.* Afecta primordialmente al antro y parte del cuerpo del estómago, situado por debajo de la capa de moco adherente y en contacto con la superficie de las células epiteliales. La secreción de citotoxinas es capaz de producir metaplasia gástrica y causar una gastritis folicular característica.

### Otros

En algunos casos de pacientes sometidos a radiaciones sobre el abdomen se pueden producir cambios en la mucosa gástrica, que pueden llegar hasta la necrosis severa con infiltrado inflamatorio secundario, el cual se revierte en unos cuatro meses. Sin embargo, cuando éste es grave produce ulceraciones y fibrosis en zonas amplias de la mucosa gástrica.

En 50% de los pacientes que presentaban enfermedad celiaca clásica confirmada por biopsia yeyunal coexiste la gastritis linfocítica. Recientemente se demostró que, de los pacientes con linfoma gástrico, 32% se asocian con gastritis linfocítica y 12% con carcinoma gástrico.

## Anatomía patológica

Las gastritis crónicas pueden producir alteraciones de la mucosa gástrica, como atrofia glandular y metaplasia

intestinal, que puede llegar a la displasia e incluso a relacionarse con la aparición de neoplasias gástricas.

Histológicamente se pueden distinguir varios tipos, sin importar la causa que los origine y el patrón de lesión.

a. Gastritis superficial. El patrón predominante es la inflamación, sin lesión del epitelio glandular, que seguramente constituye el estadio inicial de las gastritis atróficas.
b. Gastritis atrófica. El infiltrado inflamatorio se asocia con la destrucción y la desaparición de las glándulas oxínticas, y casi siempre se acompaña de metaplasia intestinal.
c. Gastritis erosiva. El aspecto macroscópico corresponde a nódulos con erosión apical, en los cuales, histológicamente, se identifica la inflamación y la destrucción superficial del epitelio, que pueden dejar una zona de fibrosis.
d. Gastritis granulomatosa. Se identifican alteraciones de tipo granulomatoso, con infiltrado inflamatorio tipo Langhans, que se relacionan con enfermedad de Crohn, tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis y sífilis.
e. Gastritis eosinofílica o alérgica. Afecta sobre todo a los niños y los jóvenes, con presencia de infiltrado eosinofílico en la lámina propia, acompañado de daño epitelial y necrosis. La mayoría de las veces se alteran también el intestino delgado y el colon, con eosinofilia en sangre periférica y elevación de los niveles séricos de IgE.
f. Gastritis autoinmunitaria (tipo A). Se localiza en el fondo o cuerpo gástrico y, desde el punto de vista histológico, corresponde a una gastritis atrófica con metaplasia intestinal. La destrucción glandular conduce a hipoclorhidria con anemia perniciosa e hipergastrinemia por hiperplasia de las células G del antro. En la mayoría de los casos evoluciona a atrofia gástrica.
g. Gastritis medioambiental (tipo AB). Ocurre en los países con una elevada frecuencia de cáncer gástrico, como Japón y Colombia. Se inicia en el límite entre el cuerpo y el antro, y se extiende en ambas direcciones. Histológicamente corresponde a una gastritis atrófica.
h. Gastritis folicular o linfocítica (tipo B). Se localiza en el cuerpo y el antro del estómago, con infiltración importante de neutrófilos en el epitelio foveolar e infiltración plasmática en la lámina propia, con folículos linfoides prominentes y cambios en el epitelio; se identifica como metaplasia intestinal altamente especializada. Se puede apreciar hiperplasia de las células G en los pacientes tratados durante largo tiempo con bloqueadores de los receptores $H_2$ y con inhibidores de la bomba de protones. Su presencia implica un alto riesgo de neoplasias gástricas.
i. Enfermedad de Ménétrier. Se caracteriza por hiperplasia polipoide difusa del epitelio glandular, sobre todo del *fundus* y del cuerpo. Siempre se debe buscar intencionadamente la presencia de displasia o neoplasia en la enfermedad avanzada, aunque con frecuencia se presenta en sujetos diabéticos acompañada de hipoproteinemia grave.

## Cuadro clínico

La sintomatología de los pacientes con gastritis crónica es muy similar a la de la enfermedad ulcerosa duodenal o gástrica. Los pacientes refieren dolor en el epigastrio o en el mesogastrio, sensación de plenitud, náuseas, vómitos ocasionales y agruras, casi siempre relacionados con el consumo de alimentos.

Puede existir anorexia, astenia y adinamia, en especial en los casos de gastropatía con pérdida de proteínas y síndrome anémico y de avitaminosis, cuando se acompañan de anemia perniciosa y deficiencia en la absorción de vitamina $B_{12}$.

Es importante contar con los antecedentes de consumo de alimentos irritantes, abuso de alcohol o tabaco, ingestión prolongada de AINE, radioterapia o enfermedades inflamatorias del intestino delgado o del colon.

La exploración física aporta muy pocos datos clínicos al diagnóstico. En ella puede surgir dolor en el epigastrio y en el mesogastrio durante la palpación. Además se pueden referir manifestaciones de anemia con palidez de mucosas y tegumentos, adelgazamiento, astenia, adinamia —por la hipoproteinemia—, glositis y alteraciones neurológicas debidas a la avitaminosis en casos avanzados.

## Diagnóstico

Sin lugar a dudas, el procedimiento diagnóstico de mayor especificidad es la panendoscopia con biopsia de la mucosa gástrica.

Es muy importante que el endoscopista tenga la capacidad para identificar los tipos de alteración de la mucosa gástrica observada y tome muestras representativas que le permitan al anatomopatólogo una buena interpretación, mediante la correlación de la imagen endoscópica con los hallazgos microscópicos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

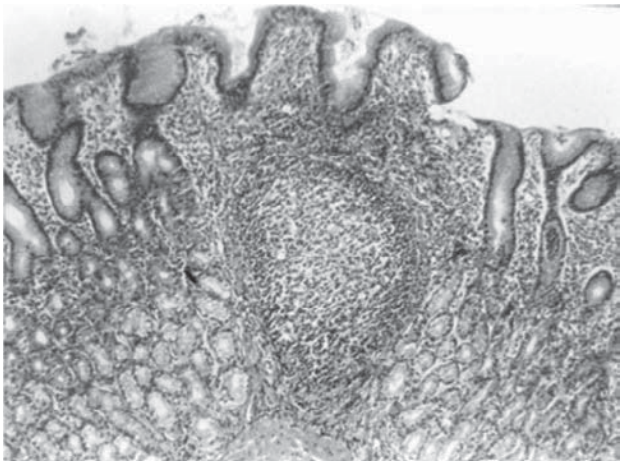


**Figura 13–5.** Biopsia gástrica que muestra infiltrado inflamatorio crónico y folículos linfoides reactivos, correspondiente a una gastritis folicular.

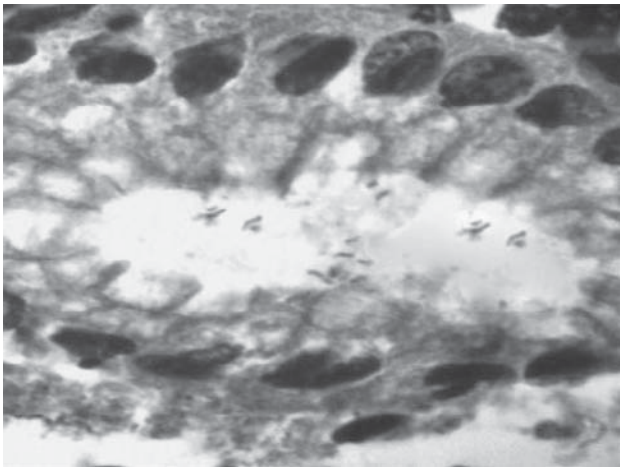


**Figura 13–6.** Luz de glándula gástrica teñida con Warthin Starry en donde se identifica la presencia de *Helicobacter pylori.*

En la actualidad se debe investigar siempre la existencia de *Helicobacter pylori* mediante pruebas indirectas como el Clo–Test, así como la presencia del parásito a través del estudio de las laminillas de los cortes realizados (figuras 13–5 y 13–6).

## Tratamiento

Debido a que la etiología de las gastritis crónicas es múltiple, el manejo debe dirigirse específicamente a la posible causa, adoptando una serie de medidas generales que incluyen:

a. Recomendar una dieta balanceada y fraccionada.
b. Evitar los agentes irritantes, como las bebidas alcohólicas, el café, el tabaco y los AINEs.
c. Suministrar protectores de la mucosa gástrica de acuerdo con cada caso y con la intensidad de los síntomas, como gel de sales de aluminio y magnesio, bloqueadores de los receptores $H_2$ de la histamina e inhibidores de la bomba de protones.

## REFERENCIAS


1. Arisya NJ: Gastritis aguda y úlcera péptica. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70(Supl 1):21.
2. Carpenter HA, Talley NJ: Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995;108:917.
3. Chia JK, Chia AY: Acute gastritis associated with enterovirus infection. *Arch Pathol Laborat Med* 2010;134:16–23.
4. Correa P: Chronic gastritis: a clinic–pathologic classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83:504.
5. Cronstedt JL, Simson IW: Correlation between gastroscopic and direct vision biopsy findings. *Gastrointest Endosc* 1973;19:174.
6. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P: Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston, 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161.
7. Elta GH, Appelman HD, Behler EM *et al.:* A study of the correlation between endoscopic and histological diagnoses in gastroduodenitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:749.
8. Ferguson CM, Mitchell RM: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding standard and new treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;39:607–612.
9. García DE, Castro FM, Romero GM, Vargas RJ: The effectiveness of (IgG EISA) serology as an alternative diagnostic method of detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastrointestinal bleeding due to gastroduodenal ulcer. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;118:725–736.
10. Gómez RJ, Romero VJ, Herrerías GJ: Infección por *Helicobacter pylori.* En: *Enfermedad acidopéptica y síndromes en gastroenterología*. México, Nieto, 2009:145–155.
11. Gómez BJ, Rojas M, García MJ: Incidencia y variables que influyen en la infección por *Helicobacter pylori. Rev Esp Enf Dig* 2004;96:620–627.
12. Graham DY, Nurgalieva ZZ *et al.:* Noninvasive *versus* histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:306.
13. Jaramillo RY, Nares CN, Martínez OV, Velasco RV, López MC *et al.:* Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in Mexican children: histopathological patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:93–98.

14. Johnson KA, Gotthard R, Bodemar G, Brodin V: The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of the gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:385.
15. Khakoo SI, Lobo AJ, Shepherd NA, Wilkinson SP: Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut* 1994;35:1172.
16. Laine L, Cohen H, Sloane R *et al.:* Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42: 420.
17. Materheimer P, Megraud F, O'Morain C *et al.:* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56: 772–781.
18. Mones J, Gilbert J, Borda F, Domínguez ME: Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento. Consenso. *Rev Esp Enf Dig* 2005;97:348–374.
19. Murguía DD, Remes TJ: Gastritis aguda y crónica. En: *Gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2008:100–103.
20. Noble LA: Novedades en *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76(Supl 1):29–32.
21. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M *et al.:* The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006;163:629.
22. Perck RM: *Helicobacter pylori* and non–HP gastritis. What's living in the stomach? En: Abreu Withcomb DC (ed.): *AGA Spring Postgraduate Course*. Chicago, 2011: 149–151.
23. Price AB: The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209.
24. Ramírez MP, Ruiz CS, Maroum MC, Trujillo BO, Baltazar MP *et al.:* Estadificación de la gastritis con el sistema OLGA: prevalencia de estadios avanzados de atrofia gástrica en pacientes mexicanos. *Rev Gastroenterol Mex* 2011:76: 302–308.
25. Ramírez MP, Ángeles AA, Aguirre GL *et al.:* Concordancia en el diagnóstico de atrofia gástrica entre pacientes según el sistema OLGA. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:88–93.
26. Ricci C, Vakil N, Rugge M *et al.:* Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol* 2004;99:1910.
27. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G: The long–term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: A systematic review and meta–analysis. *Helicobacter* 2007;12:32–38.
28. Roesch DF, Remes TJ, Ruiz JI: Gastritis aguda. En: *Enfermedad acidopéptica y síndromes en gastroenterología.* México, Nieto, 2009:137–14l.
29. Rugge M, Boni M, Pennelli G *et al.:* Gastritis OLGA–staging and gastric cancer risk: a twelve–year clino–pathologic follow up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1104–1111.
30. Ruiz JI, Remes TJ, Hernández CB, Roesch DF, Cabrales MA *et al.:* Estómago. En: *Atlas de gastroenterología.* 1ª ed. México, Alfil, 2010:147–189.
31. Samloff IM: Peptic ulcer: The many proteinases of aggression. *Gastroenterology* 1989;96:586.
32. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T *et al.:* Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982;83:204.
33. Sipponen P, Price AB: The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26: 31–34.
34. Sipponen P, Seppalü K, Aiirynen M *et al.:* Chronic gastritis and gastrointestinal ulcer; a case–control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1999;40:922–929.
35. Tytgat GN: The Sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:223.
36. Vakil N, Mégraund F: Eradication therapy for *Helicobacter pylori. Gastroenterology* 2007;133:985–1001.
37. Wood IJ, Taft LI: *Diffuse lesions of the stomach: an account with special reference to the value of gastric biopsy.* Londres, Edward Arnold, 1958.
38. Wyatt JI, Dixon MF: Chronic gastritis–a pathogenetic approach. *J Pathol* 1988;154:113.
39. Yagi K, Honda H, Yang JM, Nakagawa S: Magnifying endoscopy in gastritis of the corpus. *Endoscopy* 2005;37:660.
40. Yardley JH, Hendrix TR: Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds.): *Textbook of gastroenterology.* 3ª ed. Filadelfia, Lippincott, 1999.
41. Yoshihara M, Sumii K, Haruma K *et al.:* Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1090.
42. Zuyo A, Hassan C, Cristofaro G *et al.:* Effects of *Helicobacter pylori* on early stage gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 1181–1188.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 14

# Dispepsia funcional

*José Luis Tamayo de la Cuesta*

## DEFINICIÓN

La palabra dispepsia se deriva de los vocablos griegos *dys*, que significa "mal" o "con dificultad", y *pepse*, que significa "digestión". De acuerdo con la definición del grupo de expertos de Roma II, la dispepsia funcional se define como un síndrome clínico que se caracteriza por dolor o malestar persistente o recurrente localizado en la parte central de la mitad superior del abdomen en ausencia de enfermedad orgánica que pueda explicar estos síntomas. Es más o menos frecuente encontrar pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y de dispepsia funcional superpuestos. Por lo tanto, es importante reconocer que los pacientes con pirosis como síntoma predominante presentan ERGE hasta que no se demuestre lo contrario.

Los pacientes con dispepsia también pueden presentar síntomas superpuestos de síndrome de intestino irritable, aunque el inicio de los síntomas dispépticos no se relaciona con un cambio en la frecuencia ni en la forma de las evacuaciones, ni éstos mejoran al evacuar el intestino.

Ante la falta de evidencia de que un síntoma predomine en la mayoría de los pacientes con dispepsia funcional, de que el dolor o malestar sea el único síntoma presente de manera individual y de que se ha observado una variación considerable en el patrón de síntomas, ahora el grupo de expertos propone en los nuevos criterios de Roma III la siguiente definición de dispepsia funcional:

- Presencia de síntomas cuyo origen se localiza en la región gastroduodenal en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica y metabólica que pudiese explicar los síntomas.
- Otra de las diferencias importantes que existen entre Roma II y Roma III es la relacionada con el tiempo de inicio de los síntomas, ya que de acuerdo con Roma II éstos deben estar presentes al menos durante 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los últimos 12 meses, mientras que en Roma III se establece que es suficiente con que estén presentes tres o más días en los últimos tres meses, pero que deben haber iniciado al menos seis meses antes de haber realizado el diagnóstico.

## SUBGRUPOS DE DISPEPSIA FUNCIONAL

En la publicación de los criterios de Roma II, la dispepsia funcional se divide en tres tipos: tipo úlcera, tipo dismotilidad y dispepsia no específica. Se dice que los pacientes que identifican el dolor o ardor en el epigastrio como síntoma predominante son portadores de dispepsia tipo úlcera, mientras que los que tienen malestar abdominal y otros síntomas, como plenitud, distensión, saciedad temprana o náuseas después de la ingestión de una cantidad regular de alimento, presentan dispepsia tipo dismotilidad. Cuando no se cumple ninguno de los criterios antes mencionados, la dispepsia se clasifica como no específica. Los criterios de Roma III indican que existen dos grandes grupos sintomáticos primarios:

- Síndrome de dolor epigástrico (dolor o ardor en el epigastrio).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Síndrome de malestar posprandial (plenitud posprandial, saciedad temprana).

## TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

- Dispepsia no investigada. No se ha realizado ninguna evaluación para descartar causa orgánica y, por lo tanto, no existe un diagnóstico concreto.
- Dispepsia investigada. Evaluación estructural relevante.
- Dispepsia funcional. Síndrome clínico en el que no existe evidencia de úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico ni neoplasia del tracto digestivo superior por definición o mediante estudios rutinarios. Es la causa más frecuente de dispepsia investigada.

La dispepsia se clasifica en dispepsia funcional y dispepsia orgánica. En la dispepsia funcional no existe un factor determinante anatómico o bioquímico que explique los síntomas, y en la dispepsia orgánica sí lo hay. La dispepsia orgánica puede deberse a diversas causas (cuadro 14–1).

**Cuadro 14–1. Causas de dispepsia orgánica**

| | |
|---|---|
| Gástricas | Úlcera péptica |
| | Cáncer gástrico |
| Duodenales | Úlcera péptica |
| | Duodenitis erosiva |
| | Lesiones obstructivas |
| Esofágicas | ERGE erosiva y no erosiva |
| | Cáncer de esófago |
| Otras digestivas | Enfermedades biliares o pancreáticas |
| | Lesiones inflamatorias u obstructivas del intestino delgado |
| | Lesiones inflamatorias u obstructivas del intestino grueso |
| Enfermedades metabólicas | Diabetes mellitus |
| | Uremia e hipercalcemia |
| | Enfermedad de Addison |
| | Hipertiroidismo e hipotiroidismo |
| Neuropatías y radiculopatías | |
| Relacionadas con fármacos | AINE, antibióticos (eritromicina), levodopa, digital, antiarrítmicos, antineoplásicos, estrógenos, progestágenos. Orlistat |

A pesar de que el término dispepsia no ulcerosa se ha utilizado como sinónimo de dispepsia funcional, ya no se recomienda el uso de este procedimiento debido a que la úlcera péptica no es la única causa orgánica que se debe descartar para establecer el diagnóstico de dispepsia funcional. Existen cuatro causas principales de dispepsia: úlcera péptica (gástrica o duodenal), enfermedad por reflujo gastroesofágico (erosiva o no erosiva), neoplasias del tracto digestivo superior (sobre todo adenocarcinoma gástrico) y, la más frecuente de todas, dispepsia funcional (70%).

La úlcera péptica se diagnostica entre 5 y 15% de los sujetos con dispepsia, la ERGE entre 5 y 15% y el adenocarcinoma gástrico en menos de 2%. La mayoría de las úlceras pépticas (90% de las duodenales y 70% de las gástricas) están asociadas con infección crónica por *Helicobacter pylori* y un menor porcentaje de las gástricas se asocian con ingesta de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia anual de dispepsia entre la población adulta de EUA y en otros países occidentales es de cerca de 25% y en algunos reportes llega a ser hasta de 40%, dependiendo de los criterios y definición utilizados. La incidencia (número de casos nuevos por población en riesgo) no está bien documentada, pero parece ser menor de 1%, y hay que notar que coincide con el número de sujetos en los cuales cada año desaparecen los síntomas, de tal manera que la prevalencia permanece estable. La relación de la dispepsia funcional con el género femenino no está tan claramente establecida como en el caso del síndrome de intestino irritable y es importante considerar que sólo la mitad de este grupo poblacional consultan al médico. La dispepsia representa de 2 a 5% de las consultas médicas en el primer nivel de atención, causa un impacto negativo en la calidad de vida y genera elevados costos (directos e indirectos) en la atención médica.

La afección en la calidad de vida de los pacientes con dispepsia funcional se debe en gran parte a la superposición con otros trastornos funcionales gastrointestinales, así como a su frecuente asociación con trastornos psicosociales. La dispepsia funcional tiende a ser un problema crónico, ya que los estudios a largo plazo han demostrado persistencia de los síntomas en > 80% de las personas afectadas después de siete a ocho años de seguimiento.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

En la actualidad no se conocen con exactitud los mecanismos mediante los cuales se producen los síntomas en los pacientes con dispepsia funcional. Muchos investigadores consideran que, desde el punto de vista etiopatogénico, la dispepsia funcional es un trastorno heterogéneo en el cual participan varios mecanismos en distinta magnitud en cada paciente, y que es poco probable que un solo mecanismo sea capaz de explicar el complejo sintomático que caracteriza a este síndrome.

Algunos de los mecanismos propuestos son los siguientes:

a. Alteraciones de la función motora y refleja gastroduodenal. Hay pruebas que demuestran en algunos pacientes con dispepsia funcional la presencia de alteraciones en el vaciamiento gástrico (acelerado o retrasado) con o sin dismotilidad del intestino delgado, así como también una distribución intragástrica anormal del alimento sólido con falla de la retención fúndica y llenado temprano del antro (acomodación gástrica). Otras alteraciones motoras reportadas en pacientes con dispepsia funcional son: hipomotilidad antral, actividad mioeléctrica gástrica anormal, hipermotilidad del intestino delgado con incremento de las contracciones duodenales retrógradas y contractilidad fásica posprandial del intestino proximal no suprimida. Aunque se demuestra (mediante manometría o gammagrafía) una alteración de la motilidad gástrica entre 30 y 50% de los pacientes, su correlación con los síntomas dispépticos es escasa. Tampoco la existencia de dismotilidad intestinal o de reflujo duodenogástrico parecen ser fundamentales en la génesis de la dispepsia funcional.
b. Percepción visceral alterada. De 34 a 66% de los pacientes con dispepsia funcional presentan un incremento de la sensibilidad gástrica a la distensión con balón (barostato), pero el significado de esta alteración fisiológica aún no es claro, ya que no existe consistencia en los hallazgos que correlacionan a esta alteración con los síntomas dispépticos. Hay pruebas que muestran hipersensibilidad duodenal a los lípidos y al ácido gástrico en sujetos con dispepsia funcional, y se ha propuesto que posiblemente exista una alteración motora que retarde el vaciamiento duodenal, así como inflamación de bajo grado. La reciente aplicación de las novedosas y sofisticadas técnicas de imagen cerebral ha hecho que mejore nuestro conocimiento en lo que respecta a las regiones de la corteza cerebral responsables del procesamiento de las sensaciones dolorosas y no dolorosas que se originan en el estómago.
c. Alteraciones de la secreción ácida gástrica. La secreción ácida, tanto basal como estimulada, es normal en la mayoría de los pacientes con dispepsia funcional, lo cual hace pensar que quizá existe un incremento en la sensibilidad gástrica al ácido en los pacientes que presentan dispepsia con predominio de ardor en el epigastrio.
d. Agentes infecciosos. Se ha postulado que la inflamación puede desempeñar una función importante en la patogénesis de la dispepsia funcional y la llamada dispepsia "posinfecciosa" ha sido documentada después de un cuadro infeccioso entérico agudo. Son varios los mecanismos propuestos en este tipo de dispepsia, incluidos un proceso inflamatorio no resuelto, alteraciones de la función mucosa, cambios en el sistema nervioso entérico y alteraciones de la sensación visceral. Se estima que el antecedente de una infección entérica puede estar presente hasta en 20% de los pacientes con dispepsia funcional. En biopsias duodenales obtenidas de pacientes con dispepsia funcional posinfecciosa se ha observado un incremento significativo en el número de macrófagos activados y de eosinófilos, en comparación con controles sanos. En este tipo de dispepsia posinfecciosa se ha observado también un incremento en la liberación de histamina y serotonina de la mucosa gástrica, así como una elevada expresión de triptasa y un incremento en el número de macrófagos activados localizados en la cercanía de los nervios. En la actualidad, la relación entre la infección por *H. pylori* y la dispepsia funcional es controvertida. La prevalencia de infección por *H. pylori* en algunos países tal vez es mayor en las personas con dispepsia funcional y la inflamación crónica que ésta ocasiona puede estar relacionada con la dispepsia. Sin embargo, la mayoría de los sujetos infectados en el mundo se encuentran asintomáticos y erradicar la infección en los pacientes sintomáticos no ha proporcionado resultados concluyentes.
e. Factores psicosociales. Sin duda, el contexto socioambiental desempeña un papel importante en el modo de ver la enfermedad por el paciente con dispepsia funcional. No obstante, se admite que las alteraciones psicológicas o psiquiátricas no se pueden considerar como una causa etiológica básica, aunque los pacientes que demandan atención

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

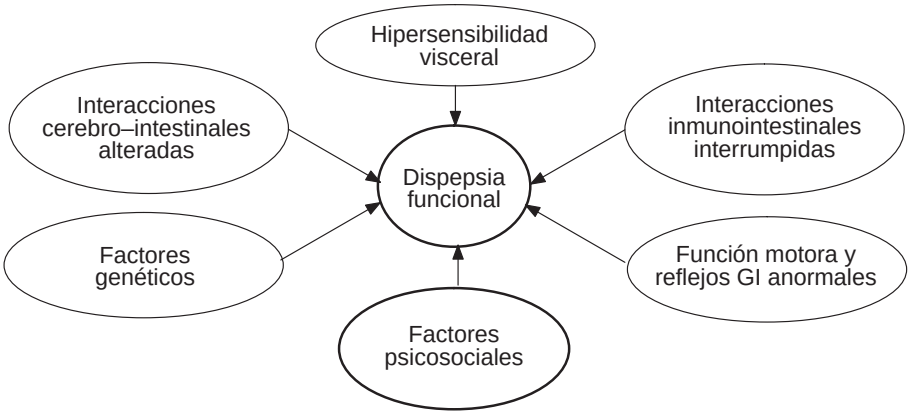



**Figura 14–1.** Mecanismos fisiopatológicos propuestos en la dispepsia funcional.

médica con más frecuencia tienen más trastornos psicosociales que los que no lo hacen (figura 14–1).

## Cuadro clínico

La presencia de dolor o malestar localizado en la parte central de la mitad superior del abdomen con frecuencia se acompaña de una combinación de varios síntomas, como la distensión, la plenitud, la saciedad temprana, los eructos, la pirosis, las náuseas y el vómito, los cuales varían su presentación y frecuencia de acuerdo con el paciente. Estos síntomas se relacionan comúnmente con el consumo de una cantidad habitual de alimento (figura 14–2). En general se acepta que la dispepsia funcional es un trastorno heterogéneo asociado con diferentes mecanismos fisiopatológicos que originan variados síntomas. La opinión de los expertos de Roma II ha propuesto una subdivisión basada en el síntoma predominante, sea dolor o malestar.

El malestar se refiere a sensaciones no placenteras o desagradables, no dolorosas o que el paciente no interpreta como dolor, las cuales pueden representarse como sensación de distensión o plenitud, saciedad temprana, eructos y náusea. Es muy importante identificar el síntoma predominante, para distinguir la dispepsia funcional de la ERGE; sin embargo, la subdivisión de la dispepsia según el síntoma predominante para relacionarlo con el mecanismo fisiopatológico desencadenante y dirigir el tratamiento hacia dicha alteración no ha demostrado ser de gran utilidad. En estudios publicados recientemente se ha observado que los pacientes con dolor como síntoma predominante presentan mayor prevalencia de hipersensibilidad a la distensión gástrica con balón, y que los sujetos con predominio del malestar abdominal posprandial presentan mayor retraso del vaciamiento gástrico a sólidos. A pesar de esto, sigue existiendo una importante

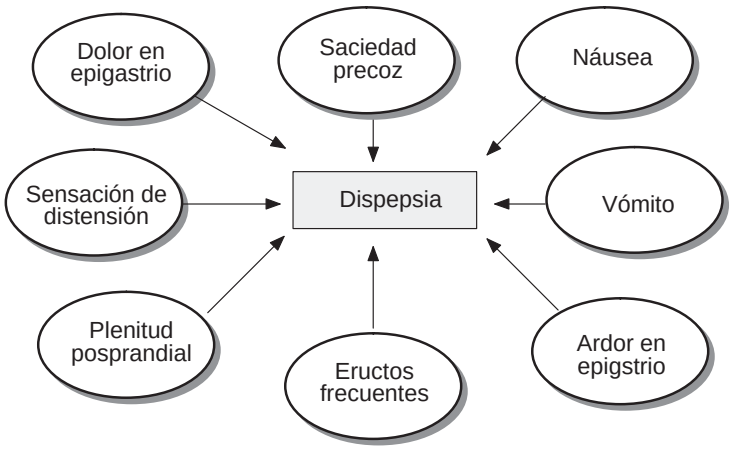



**Figura 14–2.** Síntomas asociados con la dispepsia funcional.

superposición de varios mecanismos fisiopatológicos entre ambos subgrupos y el síntoma predominante no es capaz por sí solo de identificar la alteración motora o sensorial asociada con dicho subgrupo. Por lo tanto, parece ser que con la subdivisión propuesta por Roma II no es posible identificar subgrupos lo suficientemente homogéneos para que esto tenga un significado y una utilidad clínica de importancia.

## Diagnóstico

Una historia clínica minuciosa y una detallada exploración física son fundamentales en la evaluación del paciente con dispepsia, aunque por sí solas no proporcionan un diagnóstico específico. En la historia clínica debe comprobarse cuándo se iniciaron los síntomas, la duración, la localización y la irradiación del dolor, así como la sintomatología asociada, los hábitos tóxicos y la ingesta de medicamentos. Una historia previa de síndrome constitucional, masa abdominal o anemia nos orientará más hacia el cáncer gástrico, mientras que una historia larga de dolores episódicos hace más probable el diagnóstico de dispepsia funcional o úlcera péptica, la cual es más frecuente cuando el dolor aumenta por la noche y se alivia con el consumo de alimentos.

Por definición, no debe existir explicación o causa orgánica que detalle los síntomas que presentan los pacientes con dispepsia funcional. Desde el punto de vista práctico, esto significa que un paciente sintomático carece de pruebas endoscópicas de enfermedad estructural.

Sin embargo, es importante recordar que existen pruebas que indican que un subgrupo de pacientes a los que se les diagnostica inicialmente dispepsia funcional se encuentran en riesgo de desarrollar una úlcera péptica subsecuentemente. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que el inicio de los síntomas en un individuo mayor de 50 a 55 años de edad o ante la presencia de manifestaciones de alarma, como la disfagia, los vómitos importantes y recurrentes, la pérdida de peso significativa no intencionada, la hematemesis, la melena, la anemia, la masa palpable, la linfadenopatía y los antecedentes familiares de cáncer gástrico, obligan a someterlo a una evaluación estructural, que inicie con una esofagogastroduodenoscopia.

Un metaanálisis reciente demostró un excelente valor negativo de predicción (99%) en un sujeto con cualquier manifestación de alarma, pero el valor positivo de predicción fue de sólo 6%, lo cual significa que ante la ausencia de síntomas de alarma la probabilidad de encontrar una causa estructural importante es muy baja y que la mayoría de los pacientes con síntomas de alarma que son sometidos a un procedimiento endoscópico tampoco tendrán una explicación estructural significativa que explique sus síntomas. No es necesario realizar una endoscopia de rutina en los pacientes dispépticos de cualquier edad si no presentan síntomas de alarma. Sin embargo, se debe considerar en los pacientes mayores de 55 años de edad con síntomas persistentes, a pesar de la erradicación del *H. pylori* y del tratamiento antisecretor, así como en los pacientes que presentan una o más de las siguientes características:

- Antecedentes de úlcera gástrica.
- Tratamiento continuo con AINE.
- Riesgo aumentado de cáncer gástrico o preocupación del paciente en cuanto a la aparición de cáncer.

No se ha determinado aún la verdadera utilidad clínica de los estudios novedosos dirigidos a la detección de alteraciones fisiológicas, como la gammagrafía, las pruebas de aire expirado con octanoato, el barostato, la tomografía por emisión de positrones, el ultrasonido, la electrogastrografía, la carga de agua, la carga de nutrientes, etc.

Tal vez lo más importante es que la identificación de alteraciones funcionales no se refleja claramente en una mejoría en la respuesta a una terapéutica específica.

## Tratamiento

Se han utilizado en la dispepsia funcional varias alternativas terapéuticas que incluyen las modificaciones en el hábito dietético y en el estilo de vida, la erradicación del *H. pylori*, los antiácidos y protectores de la mucosa gástrica, los agentes antisecretores, los procinéticos, los antidepresivos, las terapias conductuales y la medicina alternativa.

El hecho es que ninguna de estas medidas terapéuticas por sí sola ha demostrado ser útil para el alivio de los síntomas en la mayoría de los pacientes con dispepsia funcional.

Dada la heterogeneidad de este síndrome, es difícil generalizar acerca de las características que en un momento dado pueden predecir un mayor o menor grado de respuesta terapéutica. Una revisión sistemática reciente reveló varias características de los pacientes con dispepsia funcional que afectan de manera negativa la remisión de los síntomas, incluidos: síntomas > 2 años de evolución, bajo nivel educativo, mayor grado de vulnerabilidad psicológica, infección coexistente por *H. pylori*, consumo de Aspirina® y antecedentes de úlcera péptica y de tratamiento para ERGE.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Medidas higiénico–dietéticas

Una revisión sistemática publicada en fechas recientes concluyó que la relación entre la ingestión de alimentos y la aparición de los síntomas dispépticos que reportan los pacientes no ha sido adecuadamente evaluada en los estudios clínicos y que sólo existen reportes anecdóticos de otros factores, como la intolerancia a los alimentos o el patrón en el consumo de éstos. A pesar de esta falta de evidencia, se recomienda aconsejarles a los pacientes que consuman dietas bajas en grasas e irritantes, eviten las comidas copiosas y cenen temprano, y sobre todo ayudarlos a identificar los alimentos que disparan o agravan sus síntomas.

## Erradicación del *Helicobacter pylori*

El papel de la erradicación de *H. pylori* en el tratamiento de la dispepsia funcional aún es controversial. El metaanálisis más reciente de la Colaboración Cochrane referido a la eficacia del tratamiento de erradicación del *H. pylori* en la mejoría de los síntomas de los pacientes con dispepsia funcional concluyó que ésta sólo es eficaz en relación con el placebo. Sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño, ya que causa una reducción relativa del riesgo (RRR) de 8% (IC 95%: 3 a 12%) y un NNT de 18 (IC 10–31).

Otro metaanálisis concluyó que el tratamiento de erradicación del *H. pylori* no demostró ser eficaz en relación con el placebo para la mejoría de los síntomas en este grupo de pacientes. Por lo tanto, se considera que no hay pruebas contundentes que recomienden de manera inicial la erradicación del *H. pylori* en los pacientes con dispepsia funcional.

En cuanto al manejo de los pacientes con dispepsia funcional, no se considera apropiada, al menos en México, la investigación del *H. pylori* en forma sistemática debido a su alta prevalencia, lo cual traería aparejado el tratamiento antibiótico para la erradicación a un gran número de pacientes, sin que esté demostrado un beneficio ostensible y con las consecuencias indeseables del uso indiscriminado de los antibióticos.

Desde el punto de vista práctico, los clínicos deben entender que la prevalencia de la infección por *H. pylori* está descendiendo en muchas partes el mundo y quizá en México también, y aun cuando el organismo es identificado en sujetos con dispepsia funcional, la probabilidad de obtener una mejoría sintomática posterior al tratamiento de erradicación es menor de 50% en el mejor de los casos.

La investigación del *H. pylori* se puede realizar mediante métodos invasivos (endoscopia con prueba rápida de ureasa o histología) o no invasivos (prueba de aire espirado con carbono 13 o 14 y antígeno en heces). La serología no es el método más adecuado, pues no permite discriminar entre infección presente o pasada, ya que los anticuerpos IgG persisten en la sangre durante largos periodos de tiempo. Por lo tanto, tampoco es útil para evaluar la erradicación.

## Antiácidos y agentes citoprotectores

Diversos estudios han mostrado discreta superioridad sobre placebo con el empleo de antiácidos, entre ellos almagato y magaldrato.

Las sales de bismuto mostraron ser más eficaces que el placebo, aunque con un significado estadístico marginal. No obstante, la función de este agente citoprotector en la dispepsia funcional es incierto, porque no se dispone de ECA de calidad y la mayoría de los estudios han investigado las sales de bismuto como método para erradicar el *H. pylori*. Debido a la preocupación que existe sobre el efecto acumulativo de las sales de bismuto en el organismo y de su toxicidad asociada, su uso deberá ser limitado.

En el caso de otros agentes citoprotectores, como el sucralfato y el misoprostol, los estudios disponibles presentan resultados discordantes, sin diferencias respecto del placebo o con importantes limitaciones metodológicas.

## Agentes antisecretores

A pesar de que los antagonistas de los receptores $H_2$ de la histamina ($ARH_2$) son muy utilizados en el tratamiento de la dispepsia funcional, la evidencia que apoya su eficacia es escasa. Dos metaanálisis recientes incluyeron 22 ensayos clínicos aleatorizados en el primero 35 y 11 en el segundo y reportaron la superioridad de los $ARH_2$ sobre el placebo en lo que respecta a mejoría o resolución completa del dolor epigástrico, más no en la mejoría global de todos los síntomas. Los autores del segundo metaanálisis encontraron una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos y una baja calidad metodológica.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido evaluados por varios investigadores en ECA adecuadamente diseñados. Basado en los resultados de un metaanálisis de estos estudios (ocho estudios y 3 293 pacientes tratados), el tratamiento con IBP durante dos

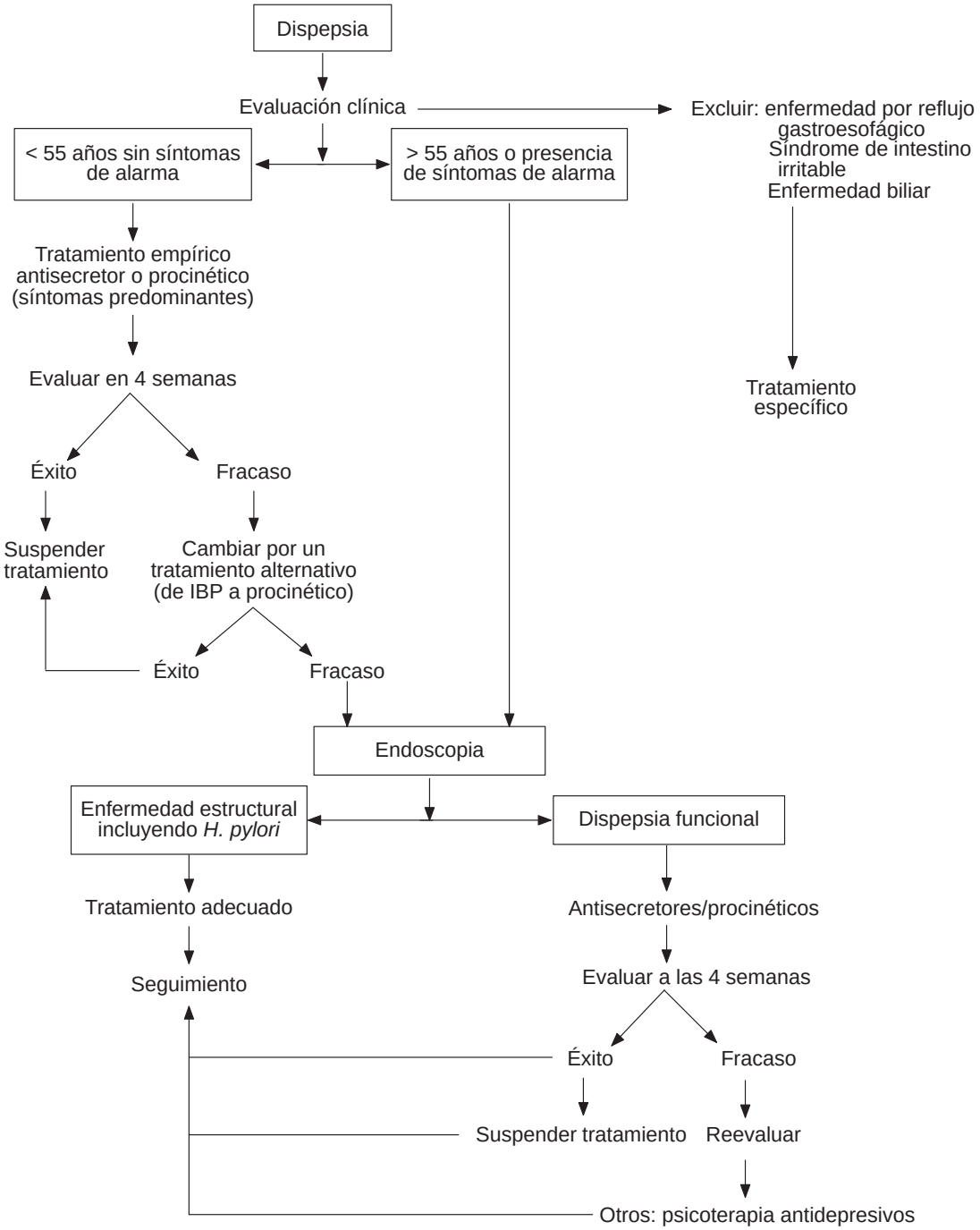



**Figura 14–3.** Algoritmo propuesto para la investigación y el tratamiento de la dispepsia.

a ocho semanas resultó ser más eficaz que el placebo para el alivio y la desaparición de los síntomas en pacientes con dispepsia funcional (33 y 23% de respuesta, respectivamente, y riesgo relativo de persistir con los síntomas = 0.86, IC 95%: 0.78 a 0.95; NNT = 9). Los pacientes con dolor o ardor en el epigastrio responden mejor al tratamiento con antisecretores ($ARH_2$ e IBP). Por otro lado, los pacientes con síntomas sugestivos de dismotilidad, como náusea, distensión y plenitud, responden en menor grado.

## Procinéticos

El término procinéticos se refiere a un grupo de medicamentos que comparten la característica común de acele-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rar la motilidad gastrointestinal. En este grupo se incluyen la metoclopramida, la domperidona, la cisaprida, la cinitaprida, la levosulpirida y el tegaserod. Estos fármacos ejercen su acción fisiológica a través de varios receptores de neurotransmisores, incluidas la acetilcolina, la dopamina, la motilina y la serotonina.

En una revisión sistemática se encontró que los agentes procinéticos, como grupo, parecen ser más eficaces que el placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional, entre ellos la cisaprida, la domperidona y la cinitaprida. Sin embargo, se requiere cautela en la interpretación de esta información, ya que la mayoría de los estudios evaluados fueron realizados con cisaprida y la calidad de muchos de estos estudios es marginal, con resultados heterogéneos y sesgos de publicación. Un metaanálisis más reciente demuestra que el beneficio observado con los procinéticos *vs.* placebo se pierde al realizar un análisis más estricto en el que se incluyen únicamente estudios de alta calidad metodológica.

El tegaserod, un agonista parcial de los receptores $5–HT_4$ de la serotonina, ha mostrado en estudios preliminares fase II que acelera el vaciamiento gástrico de los sólidos en pacientes con dispepsia funcional y retrasa el vaciamiento gástrico, así como también mejora la acomodación gástrica después de la ingestión de alimentos en dispépticos con vaciamiento gástrico normal. Dos estudios fase 3 publicados simultáneamente demostraron que en mujeres con dispepsia funcional, principalmente en el subgrupo con malestar posprandial, se obtuvo un beneficio inconsistente utilizando tegaserod 6 mg dos veces al día. Sin embargo, otro estudio que incluyó a 780 mujeres con DF que fueron tratadas durante un año con las mismas dosis de tegaserod demostró mejoría sostenida al año de tratamiento en lo que respecta al alivio de síntomas y calidad de vida, comparado con el puntaje basal.

Se dispone de pocos estudios clínicos aleatorizados que comparen los diferentes procinéticos entre sí. En algunos de ellos, la cisaprida ha mostrado ser superior, aunque sin significación estadística, frente a la metoclopramida y a la domperidona. No se han observado diferencias importantes entre la domperidona y la metoclopramida. Los procinéticos podrían tener algún efecto benéfico en la dispepsia funcional, aunque los resultados no son concluyentes.

## Terapias psicológicas y fármacos antidepresivos

La asociación entre las alteraciones psicológicas y psiquiátricas con la dispepsia funcional ha propiciado el estudio de las intervenciones psicosociales y el tratamiento con fármacos antidepresivos en estos pacientes. Una revisión sistemática concluye que las intervenciones psicosociales (psicoterapia psicodinámica y terapia cognitiva) podrían ser útiles en el tratamiento de la dispepsia funcional, aunque todavía se requieren estudios de calidad que permitan entrever su verdadera eficacia.

Los diferentes estudios llevados a cabo con antidepresivos no permiten todavía conocer su verdadera eficacia. Los resultados de una revisión sistemática concluyen que el tratamiento de la dispepsia funcional con antidepresivos es efectivo, aunque la mayoría de los estudios disponibles son de baja calidad. Una revisión sistemática más reciente, que incluyó 11 estudios, también mostró una mejoría en los síntomas dispépticos después del tratamiento. El metaanálisis se llevó a cabo con sólo cuatro de esos estudios —con un total de 153 pacientes— y demostró un beneficio significativo con el tratamiento con antidepresivos sobre el placebo (RR: 0.55, 95% IC: 0.36 a 0.85).

Cuando se utilizan antidepresivos tricíclicos en pacientes con dispepsia funcional se necesitan dosis menores de las que habitualmente se administran para el tratamiento de la depresión. Estos medicamentos deben emplearse de preferencia durante la noche, para minimizar sus efectos sedativos. Se recomienda indicarle al paciente los otros efectos colaterales, como resequedad de boca y ojos, estreñimiento y ganancia en el peso corporal. Las aminas secundarias, como la nortriptilina y la desipramina, son mejor toleradas que las aminas terciarias (amitriptilina e imipramina).

A la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados, publicados *in extenso,* con inhibidores de la recaptura de serotonina. En el momento actual se está llevando a cabo un estudio multicéntrico en gran escala en EUA para determinar el beneficio de los antidepresivos tricíclicos o de los inhibidores de la recaptura de serotonina *vs.* placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional.

A pesar de que es evidente que los antidepresivos son benéficos en los pacientes con dispepsia funcional que presentan comorbilidad psicológica o psiquiátrica, su utilidad en ausencia de dicha comorbilidad no es aún clara, por lo que el uso de antidepresivos debe reservarse para los individuos con síntomas persistentes de moderados a graves, que no han respondido al tratamiento médico convencional.

## Tratamientos emergentes

En la actualidad existe un importante número de fármacos en investigación y desarrollo, que tienen efecto so-

bre la función motora y sensorial del tracto gastrointestinal, y se tiene la esperanza de que muchos de ellos sean de utilidad para expandir el arsenal terapéutico para los pacientes con dispepsia funcional y otros trastornos funcionales digestivos. La acotiamida es un novedoso fármaco con propiedades procinéticas y relajantes del fondo gástrico. Es un antagonista de los receptores muscarínicos M1 y M2; por esta vía estimula la liberación de acetilcolina y mejora la acomodación gástrica. Los resultados iniciales de estudios fases 2 y 3 realizados en Japón demuestran eficacia significativa de acotiamida *vs.* placebo en dosis de 100 mg tres veces al día durante cuatro semanas, en pacientes con DF de la variedad con síntomas de malestar posprandial.

## REFERENCIAS


1. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen van Zanten SJ: Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non–ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 631–641.
2. Armstrong D: *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):38–47.
3. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C *et al.:* Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* in patients with non–ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1875–1881.
4. Chey WD, Howden CW, Tack J *et al.:* Long–term tegaserod treatment for dysmotility–like functional dyspepsia: results of two identical 1–year cohort studies. *Dig Dis Sci* 2010; 55:684–697.
5. Dehesa M, Robles Díaz G, García M, Vargas F, Piedas J *et al.:* Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *Gastroenterology* 1993;104 (Suppl 2):A–65 (abstract).
6. El–Serag H, Talley NJ: Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:643–654.
7. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB: Meta–analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1045–1052.
8. Feinle BC, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ: Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 170–181.
9. Feinle C, Meier O, Otto B, D'Amato M, Fried M: Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2001;48:347–355.
10. Fischler B, Vandenberghe J, Persoons P, de Gucht V *et al.:* Evidence–based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factor analysis: psychosocial and physiopathological correlates. *Gastroenterology* 2001;120:268–276.
11. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T *et al.:* Migration of eosinophils and CCR2–/CD68–double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1835–1842.
12. Heikkinen M, Farkkila M: What is the long–term outcome of the different subgroups of functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:223–229.
13. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T *et al.:* Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005;40:1036–1042.
14. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Baldin E, Santoro J *et al.:* Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta–analysis. *Am J Med* 2000;108:65–72.
15. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J: Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006;130:296–303.
16. Kurata JH, Nogawa AN, Everhart JE: A prospective study of dyspepsia in primary care. *Dig Dis Sci* 2002;47:797–803.
17. Laine L, Schoenfield P, Fennerty B: Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non–ulcer dyspepsia. A meta–analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:361–369.
18. Li X, Chen H, Lu H *et al.:* The study on the role of inflammatory cells and mediators in postinfectious functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:573–581.
19. Locke GR, Talley NJ, Fett S *et al.:* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux in the community. *Gastroenterology* 1997;112:1448.
20. McKoll K, Murray L, El–Omar E *et al.:* Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non–ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339: 1869–1874.
21. Matsueda K, Hongo M, Tack J *et al.:* Clinical trial: dose–dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z–338) in patients with functional dyspepsia–100 mg is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:618–673.
22. Matsueda K, Hongo M, Tack J *et al.:* Efficacy and safety of acotiamide (Z–338) administered orally for 4–weeks in patients with functional dyspepsia: results of a randomized, double–blind, placebo–controlled phase III trial in Japan. *Gastroenterology* 2011;140 (Suppl 1):S30 (abstract).
23. Mearin F, Pérez OM, Perello A *et al.:* Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak. One year follow–up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98–104.
24. Meineche SV: Classification of dyspepsia and response to treatment with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1171–1179.
25. Moayyedi P, Soo S, Deeks J *et al.:* Eradication of *Helicobacter pylori* for non–ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD002096.
26. Moayyedi P, Soo S, Deeks J *et al.:* Pharmacological interventions for non–ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001960.
27. Moayyedi P, Soo S, Deeks J *et al.:* Systematic review: antiacids, H2–receptor antagonists, prokinetics, bismuth and su-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cralfate therapy for non–ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1215–1227.
28. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ: The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329–1337.
29. Quarter AO, De Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJPM *et al.:* Disturbed solid–phase gastric emptying in functional dyspepsia (a meta–analysis). *Dig Dis Sci* 1998;43: 2028–2033.
30. Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen van Zanten SJ: H2 receptor antagonists in the treatment of functional (non–ulcer) dyspepsia: a meta–analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1291–1299.
31. Sabih Y, El–Serag Hazme B: The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2210–2216.
32. Samsom M, Verhagen MA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ: Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515–520.
33. Serag HB, Talley NJ: Systematic review: health–related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:387–393.
34. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M *et al.:* Psychological interventions for non–ulcer dyspepsia (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2002:2. Oxford update software.
35. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, De Giorgio R, Barbara G *et al.:* Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2080–2085.
36. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J: Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346–1352.
37. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J: Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121: 526–535.
38. Tack J, Demedts I, Dehondt G *et al.:* Clinical and pathophysiological characteristics of acute onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738–1747.
39. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G: Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127:1239–1255.
40. Tack J, Vos R, Bisschops G, Tougas G, Janssens J *et al.:* Effect of tegaserod, a 5–HT4 receptor antagonist, on sensory and motor function of the proximal stomach in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A–94 (abstract).
41. Tack J, Talley NJ, Camilleri M *et al.:* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466–1479.
42. Talley NJ, Vakil N, Ballard D, Fennerty B: Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non–ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1991;341:1106–1111.
43. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K *et al.:* Eradication of *Helicobacter Pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind controlled trial with 12 months follow–up. *Br Med J* 1999;318:833–837.
44. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR *et al.:* Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl 2):37–42.
45. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P: American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756–1780.
46. Thompson ABR, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ *et al.:* The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment–Prompt Endoscopy (CADET–PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481–1491.
47. Van der Voort I, Schmidtmann M, Fach K *et al.:* Tegaserod improves gastric emptying and alters myoelectric activity in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 2004;126 (Suppl 2):A–643 (abstract).
48. Vakil N, Laine L, Telley NJ *et al.:* Tegaserod treatment for dysmotility–like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1906–1919.
49. Vandenbergh J, Dupont P, Fischler B *et al.:* Regional brain activation during proximal stomach distention in humans: a positron emission tomography study. *Gastroenterology* 2005;129:98–104.

Capítulo 15

# Antiinflamatorios no esteroideos en gastroenterología

*Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia, Aracely Cruz Palacios*

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son muy empleados para el control de artralgias y flogosis en la artritis reumatoide, así como en el tratamiento de padecimientos osteoarticulares inflamatorios agudos —generalmente postraumáticos—, pero su mayor prescripción se debe a su utilidad analgésica y antipirética. Además, el ácido acetilsalicílico (AAS) ha demostrado ser útil en la prevención de infartos del miocardio (IM) y eventos cerebrovasculares.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COXIB), una nueva generación de AINE, además de conservar todos sus atributos, también disminuyen la proliferación neoplásica de epitelios bajo inflamación crónica y en el colon disminuyen la recurrencia de pólipos adenomatosos.

Por todas estas funciones, los AINE son un grupo de medicamentos de amplia prescripción, aunque desafortunadamente son consumidos en exceso por automedicación.

Los AINE tienen efectos nocivos gastrointestinales sintomáticos, causantes de complicaciones clínicas, como dispepsia, gastropatía erosiva, úlcera péptica (UP) y complicaciones gastroduodenales graves secundarias a hemorragia digestiva no variceal (HDANV), así como perforación y obstrucción antropilórica.

A ellos se suman los efectos cardiovasculares, que tienen consecuencias en la alteración de la síntesis de prostaciclinas del endotelio vascular y tromboxanos plaquetarios.

Recientemente se pensó que el riesgo de hemorragia digestiva se puede deber más al efecto antiagregante plaquetario de AAS que a su efecto ulcerogénico, en tanto que los riesgos intestinales ocurren por el efecto antiinflamatorio inhibidor de síntesis de prostaglandinas (PG), óxido nítrico (ON) y sulfhidrilo de hidrógeno ($H_2S$).

Este difícil equilibrio entre aliviar el dolor y prevenir la inflamación crónica articular y el daño trombogénico cardiovascular y cerebrovascular, evitando al mismo tiempo complicaciones como HDANV por UP, estenosis o inflamación intestinal, trombogénesis, hipertensión y daño renal por COXIB, requiere dimensionar el tamaño de los riesgos. Existen muchas pruebas que permiten prescribirlos con precisión, pero también muchos cuestionamientos por aclarar.

En este capítulo se abordarán la importancia epidemiológica y los mecanismos fisiopatológicos que explican los efectos adversos de estos medicamentos, tanto gastrointestinales como cardiovasculares. Asimismo, se describirán las presentaciones clínicas del daño gastrointestinal por AINE, su prevención y su tratamiento en distintos escenarios clínicos, como pudiera ser su empleo en pacientes sin riesgo de UP o cardiovascular, así como en cualquiera de esas condiciones; finalmente se presenta un resumen de su prescripción con el sustento científico que le permite al médico emplearlos con seguridad en circunstancias diversas.

Así, el propósito fundamental de esta monografía es brindar las herramientas de conocimiento necesario que requiere el médico general para una adecuada, juiciosa, suficiente y segura prescripción de los AINE, sin dejar de tener presentes las poblaciones de riesgo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

# GASTROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

## Concepto, definición e implicaciones clínicas

En 1987 Roth y Bennett fueron los primeros en utilizar el término gastropatía por AINE, con el objeto de diferenciar la úlcera péptica de la producida por estos fármacos. Anteriormente, en 1938, Douthwaite y Lintott describieron los efectos adversos del ácido acetilsalicílico en el estómago. Por regla general, todos los AINE condicionan daño de la mucosa gastroduodenal en mayor o menor grado.

No hay un cuadro clínico específico; la mayoría de los pacientes son asintomáticos, pero el sangrado oculto o silencioso puede ser la primera manifestación (hasta 73%). Algunas personas refieren dolor abdominal moderado, pero en 10% de ellas se observa una hemorragia masiva.

La sintomatología no se correlaciona con el tipo y el grado de las lesiones gastroduodenales; existen pacientes con úlceras muy activas que se encuentran asintomáticos y otros con lesiones leves que muestran muchos síntomas.

El término ha incluido pacientes que desarrollan dispepsia, úlcera endoscópica, úlcera clínicamente sintomática y las complicaciones de ésta, como hemorragia, perforación y obstrucción antropilórica. No hay suficientes pruebas clínicas o experimentales para suponer que se trate de un proceso evolutivo; es decir, el que un paciente desarrolle síntomas no implica que tenga úlceras endoscópicas, ni tampoco que éstas se transformen necesariamente en úlcera péptica con las implicaciones clínicas que puedan tener. Por ello, resulta indispensable precisar de qué patología se habla cuando se menciona la gastropatía por AINE (figura 15–1).

La mayoría de las UP que no son causadas por *Helicobacter pylori (H. pylori)* son originadas por el consumo de AINE.

Los AINE pueden provocar úlceras asintomáticas, además de que no es raro observar HDANV secundaria a UP causadas por AINE, cuya primera manifestación es la hemorragia.

La incidencia de dispepsia (ardor epigástrico) al ingerir AINE es de alrededor de 20%. La frecuencia de dispepsia por COXIB es la misma o mayor, lo cual no representa una ventaja para su empleo. Por otra parte, la incidencia de úlcera varía de 10 a 25% después de haber

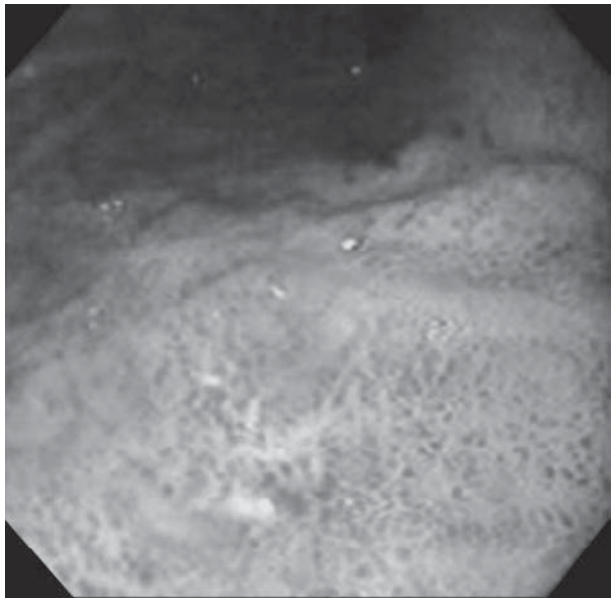


**Figura 15–1.** Panendoscopia en la cual se advierte una gastritis erosiva grave en un paciente con consumo de AINE.

ingerido AINE durante un mes. De la misma manera, la incidencia de complicaciones por UP secundaria a AINE es de alrededor de sólo 1% y la mortalidad secundaria es de dos a tres por cada 1 000 pacientes que los ingieren en forma crónica. Así, aun cuando las complicaciones gastroduodenales por AINE son excepcionales, la mortalidad global secundaria es semejante a la mortalidad por leucemia aguda o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (6.3/100 000), por el gran número de individuos que toman AINE o AAS en forma crónica (cuadro 15–1).

## EPIDEMIOLOGÍA

Las complicaciones varían dependiendo del AINE que se ingiera; los más peligrosos son el naproxeno y el meloxicam, los cuales aumentan siete veces el riesgo de complicación por UP, y sobre todo el ketorolaco y el

**Cuadro 15–1. Complicaciones de los antiinflamatorios no esteroideos**

| Tipo de complicación | % |
|---|---|
| Dispepsia | 5 a 20 |
| Úlcera | 10 a 25 |
| Hemorragia | 5 a 15 |
| Complicaciones: tasa x 1 000 | 7.3 a 13 |
| Mortalidad: tasa x 1 000 | 2.2 a 4.2 |

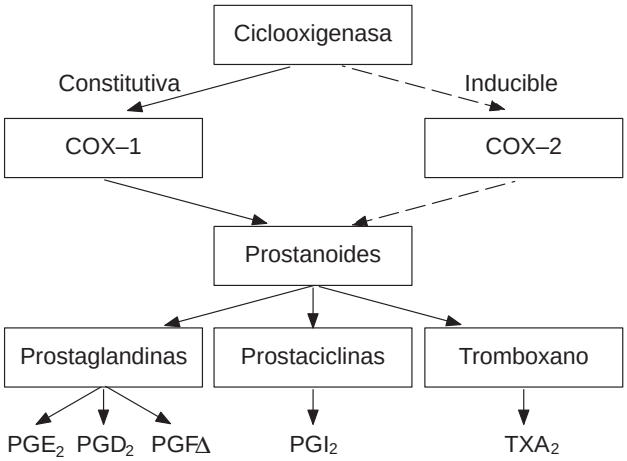



**Figura 15–2.** Síntesis de mediadores inflamatorios.

piroxicam, que la aumentan 20 veces. Sin embargo, son de mayor importancia los riesgos inherentes al paciente, como la edad > 65 años, el historial de UP, la ingestión crónica de AAS, el empleo de dosis mayores a las recomendadas y el uso de anticoagulantes o esteroides.

Los COXIB disminuyen a la mitad la incidencia de UP, pero provocan una mayor incidencia de eventos trombóticos cuando no se asocian con AAS. El rofecoxib aumenta la incidencia de trombosis en sólo seis semanas comparado con el placebo, que es de 0.25% a 0.8%. Los estudios para prevenir la recurrencia de pólipos colónicos con rofecoxib o celecoxib mostraron un incremento del triple en la incidencia trombogénica durante el curso de dos años. Los riesgos de afección cardiovascular varían considerablemente (figura 15–2). Tienen mayor riesgo los individuos de avanzada edad, los que tienen familiares con historial de infartos del miocardio o eventos cardiovasculares, los pacientes fumadores, los hipertensos, los diabéticos, los que tienen obesidad centrípeta e incluso las personas portadoras de artritis reumatoide, de tal forma que estos factores de riesgo siempre deben ser tomados en cuenta antes de prescribir COXIB durante largos periodos de tiempo.

La Aspirina® disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos mayores de 40 años de edad. Por desgracia, la frecuencia con la que provoca UP y sus complicaciones son semejantes a las de los AINE. Las dosis tan pequeñas como 10 mg han demostrado que disminuyen la concentración de prostaglandinas gástricas (PGs) y 70 u 81 mg cada tercer día aumentan entre dos y tres veces el riesgo de complicaciones por UP en el curso de seis meses de seguimiento, en comparación con el placebo.

En síntesis, los AINE aumentan de dos a cuatro veces la incidencia de UP y sus complicaciones, mientras que los COXIB, aunque disminuyen las complicaciones a la mitad, aumentan el riesgo de afecciones cardiovasculares. Los estudios observacionales indican que el daño cardiovascular es depende de las dosis y que su empleo durante periodos cortos no constituye un riesgo importante.

## PATOGÉNESIS DE COMPLICACIONES. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La patogénesis del daño gastrointestinal es en parte producida por la inhibición de la producción de algunos mediadores endógenos, como las prostaglandinas (PG), el óxido nítrico y el sulfhidrilo de hidrógeno ($H_2S$).

La enzima ciclooxigenasa (COX) es determinante en la producción de prostaglandinas y tromboxanos. El efecto antiinflamatorio de los AINE se debe en buena medida a la inhibición de síntesis de COX, que resulta inducida como efector final de gran cantidad de citocinas y diversos mediadores inflamatorios, bloqueando así la respuesta inflamatoria. La actividad de la fosfolipasa $A_2$ es inducida por diversos estímulos que aumentan la actividad de la COX y, por consiguiente, la producción de ácido araquidónico. La COX produce PG tipo G y H bastante inestables. La PG H es transformada por diversas isomerasas específicas y exclusivas de diversos tejidos, donde producen múltiples prostanoides que activan los receptores de la membrana celular. Las acciones de estos prostanoides varían de acuerdo con el tejido. El AAS acetila irreversiblemente el aminoácido serina terminal de la COX plaquetaria y su consecuente producción de $TxA_2$ en forma permanente, lo cual bloquea su actividad durante toda la vida de la plaqueta y, por ser elementos enucleados, no pueden producir COX nuevamente (figura 15–2).

El desarrollo de los COXIB fue una respuesta al perfil tóxico gastrointestinal de los AINE, producto de la inhibición no selectiva de la COX. Se ha demostrado la existencia de una isoenzima cuya síntesis es susceptible de ser inducida por actividad de citocinas, factores de crecimiento y promotores tumorales, la cual se ha designado genéricamente como ciclooxigenasa 2, o COX–2. Identificar la COX–1 como una enzima constitutiva del epitelio y la COX–2 como una enzima inducible equivale a una simplificación que, con sus reservas, ha resultado de utilidad pragmática en la práctica clínica cotidiana. No obstante, lo importante es saber que la selectividad de los inhibidores de COX es relativa, ya

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que en bajas concentraciones un AINE funciona como inhibidor selectivo de COX–2 y en mayores concentraciones funciona como un AINE no selectivo, inhibiendo la síntesis y la producción de ambas COX.

La mayoría de los AINE son ácidos débiles que en el medio ácido del estómago se encuentran en forma no ionizada, lo cual los hace liposolubles y fácilmente difundibles a través de la membrana celular hacia el interior de la célula epitelial, donde se ionizan en el pH neutral que los atrapa en el citoplasma para concentrarlos y favorecer su toxicidad local. Los mecanismos intracelulares de daño surgen del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo cual compromete la producción de energía celular y aumenta la permeabilidad de la membrana, disminuyendo la producción de fosfolípidos y la hidrofobicidad de la mucosa.

La fisiopatología del daño por AINE es también parcialmente provocada por daño tóxico directo a la mucosa independiente de la inhibición de COX. La capa entérica de los AINE previene dichos efectos tóxicos; sin embargo, la ingesta crónica de ellos provoca UP gástrica y duodenal con la misma frecuencia que el AAS. Así, las complicaciones a mediano y largo plazos también son las mismas, independientemente de la presentación del AINE, debido al efecto inhibitorio de producción de PG gástricas y plaquetarias. Esto también se aplica a la ingestión de AAS. La Aspirina® es absorbida rápidamente en el estómago y el yeyuno por difusión pasiva, aunque la Aspirina® con capa entérica tiene una absorción más retardada —entre tres y cuatro horas—, por lo que si se requiere una rápida acción antiagregante plaquetaria, deben ser masticadas (cuadro 15–2).

La administración oral de PG protege a diversas especies animales en preparaciones *in vitro* e *in vivo* del daño gastroduodenal debido a diversos agentes tóxicos, como agua caliente, alcohol, sales biliares, etc. Esta protección se debe a la inducción de secreción de bicarbonato local, que junto con el moco mantiene un gradiente de acidez lumen–supraepitelial de pH 2–3 a 7, evitando la transformación de pepsinógeno a pepsina y, con ello, la degradación de la mucosa. A fines del siglo XX surgió el empleo de las prostaglandinas, con el propósito de prevenir la aparición de UP. Los estudios en seres humanos mostraron que, a las dosis empleadas, el efecto se debía en buena medida a la disminución de la secreción ácida gástrica equivalente a la lograda por los bloqueadores $H_2$, como la ranitidina, aunque hay pruebas de que el uso de misoprostol previene la aparición de úlceras endoscópicas en un mayor número de casos e induce la cicatrización entre dos y cuatro semanas, lo cual no ocurre en los individuos que recibieron ranitidina u omeprazol en dosis terapéuticas.

La función del óxido nítrico (ON) en la gastropatía por AINE está claramente relacionada con una disminución en el flujo vascular inducido por AINE, secundario a un aumento en la inducción de citocinas inductoras de adhesividad leucocitaria vascular. Añadirles ON a los AINE ha sido una alternativa para evitar dicha afección vascular y se han sintetizado diclofenaco–ON, indometacina–ON y naproxeno–ON e incluso Aspirina®–ON, los cuales conservan su capacidad para inhibir síntesis de PG y sus consecuentes propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias en experimentos en animales, pero sin disminuir el flujo vascular (cuadro 15–3).

## *Helicobacter pylori* y daño por antiinflamatorios no esteroideos

El papel causal de *H. pylori* en el desarrollo de lesiones gastroduodenales ha revolucionado el concepto de UP. Hoy se considera que 30% de los pacientes con UP la padecen por el consumo de AINE, aun en ausencia de *H. pylori*, pero también se sabe que hasta 20% de los pacientes con UP la tienen en ausencia de AINE o de *H. pylori*, como los pacientes que a pesar de que se les erradicó la *H. pylori* tienen recurrencia de UP sin tomar AINE.

**Cuadro 15–2. Fisiopatología de los antiinflamatorios no esteroideos**

| Mediados por las prostaglandinas | Mediados por otros mecanismos |
|---|---|
| Flujo vascular | Secreción HCl |
| Secreción $HCO_3$ | ICAM > adherencia PMN |
| Replicación celular | Secreción de pepsinógenos |
| Fosfolípidos de la membrana | |
| Secreción de moco | |
| Inestabilidad de los lisosomas | |

**Cuadro 15–3. Factores de riesgo de complicación**

| |
|---|
| Edad > 65 años |
| Historial de úlcera péptica |
| Enfermedad sistémica asociada |
| EPOC, IRCT, DM, ICCV |
| AINE: acetaminofén dosis múltiples |
| Antidepresivos inhibidores de recaptura de serotonina |
| Anticoagulantes |
| Síntomas de enfermedad acidopéptica |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; DM: diabetes mellitus; ICCV: insuficiencia cardiaca congestiva venosa.

Se sabe que en los pacientes con *H. pylori* la cicatrización es mas rápida, debido a una mejor respuesta antisecretora, y que tienen una menor recurrencia de UP. Esto se explica por una mayor síntesis de prostaglandinas gástricas en presencia de inflamación crónica de gastritis por *H. pylori*, lo cual previene la reducción de prostaglandinas por AINE. En este mismo sentido, existen estudios que han demostrado una menor incidencia de úlceras endoscópicas a las dos semanas en pacientes que reciben AINE y están infectados por *H. pylori*, e incluso también se ha demostrado una más pronta desaparición de éstas, debido a una adaptación de la mucosa, cuando son evaluados endoscópicamente a las cuatro semanas los pacientes con y sin *H. pylori* que reciben dosis semejantes de AINE durante periodos iguales. No basta erradicar *H. pylori* para prevenir recurrencia de HDANV en pacientes que recibirán AINE y quizá tampoco en quienes reciban Aspirina® en dosis cardioprotectoras, por lo que estos pacientes, además de la erradicación de *H. pylori*, requieren tratamiento de mantenimiento con IBP durante todo el lapso que consuman AINE.

## PREVENCIÓN DE DAÑO GASTROINTESTINAL POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

### Misoprostol

De todas las prostaglandinas que surgieron hace 20 años para la protección gastroduodenal, es posible que el misoprostol haya sido el más estudiado y el único aprobado.

En estudios endoscópicos, la incidencia de úlcera en pacientes que recibían AINE entre 8 y 12 semanas (el misoprostol se comparó con el placebo tomando diversos AINE no selectivos) era en promedio de 12% en quienes ingerían AINE sin misoprostol y de 2% en quienes sí tomaban misoprostol; los resultados fueron semejantes en la prevención de úlceras gástricas y de úlceras duodenales. Sin embargo, en un estudio que requirió 9 000 pacientes para definir la incidencia de complicaciones gastroduodenales significativas la diferencia fue de sólo 0.5% (misoprostol 1% *vs.* placebo 0.5%) y los efectos adversos por misoprostol fueron de 16%, entre los que se incluyen diarrea y dolor abdominal, lo cual impidió mantener el tratamiento.

La ganancia terapéutica es mínima y la frecuencia de efectos indeseables elevada, por lo que rara vez se utiliza misoprostol.

### Inhibidores de bomba de protones y bloqueadores $H_2$

Varios estudios demostraron que estos medicamentos empleados al doble de sus dosis convencionales resultan útiles para inducir la cicatrización de UP duodenal (pero no úlcera gástrica), a pesar de que se consuman AINE. Parecía existir una relación proporcional entre el grado de antisecreción lograda y el porcentaje de UP cicatrizadas. Entonces surgieron estudios con inhibidores de bomba de protones (IBP), para demostrar la utilidad de una antisecreción intensa que no sólo previene el daño gastroduodenal por AINE, sino que induce una cicatrización de UP aun con la administración de AINE.

Los estudios diseñados con omeprazol durante ocho semanas, para inducir la cicatrización de la UP gástrica o duodenal sin suspender el AINE y determinar su recurrencia en el curso de seis meses de seguimiento posterior a la cicatrización, demostraron que la inducción de cicatrización de UP duodenal con omeprazol fue de 90%, con ranitidina fue de 80% y con misoprostol fue de 75%, en tanto que 64% de las úlceras gástricas cicatrizaron con ranitidina, 73% con misoprostol y 87% con omeprazol.

### Inhibidores de la ciclooxigenasa 2

Los primeros COXIB aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) fueron el rofecoxib (retirado del mercado en 2004), por su capacidad analgésica en procedimientos dentales, lesiones osteomusculares y osteoartrosis (OAR), y el celecoxib, por su posible actividad antiinflamatoria en artritis reumatoide (AR).

Con el propósito de demostrar su ventaja preventiva de lesiones gastrointestinales sobre los AINE convencionales, se realizaron múltiples estudios experimentales en pacientes que requerían la administración crónica de AINE, en quienes el parámetro de éxito fue la aparición de úlceras endoscópicas. El rofecoxib en dosis de 25 o 50 mg y el ibuprofeno en dosis de 800 mg diarios fueron comparados con el placebo en cuatro grupos de cerca de 200 pacientes cada uno, observándose que provocaron úlcera endoscópica a los seis meses: 12% con rofecoxib de 50 mg diarios, 5% con rofecoxib de 25 mg diarios y 30% con ibuprofeno. Sin embargo, 20% de quienes recibieron ibuprofeno a los tres meses tuvieron úlceras endoscópicas, 9% de quienes recibieron placebo, pero sólo 2 y 6% de los que recibieron rofecoxib. Esto refleja el grado de selección de pacientes y los parámetros endoscópicos tan laxos, como puede ser la detección de "úlceras" de 3 mm.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El beneficio real del empleo de COXIB para disminuir complicaciones gastroduodenales se sustenta en la actividad de los COX–2, que mantiene la secreción gastroduodenal de $HCO_3$, moco y reepitelización. Sin embargo, también el tromboxano $A_2$ plaquetario le permite una agregación plaquetaria funcionalmente normal. Por ello, se ha demostrado que existe un menor riesgo de hemorragia con el empleo de COXIB que con AINE no selectivos. El rofecoxib disminuye 54% la incidencia de eventos gastroduodenales, 57% la incidencia de hemorragia gastroduodenal y 62% el riesgo de hemorragia del tubo digestivo bajo, en comparación con el naproxeno de 500 mg.

## TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La prevención de la UP es, sin duda, lo que se desea; sin embargo, hasta 30% de los pacientes que consumen AINE tienen UP asintomáticas y en algunas ocasiones hay que tratar a pacientes con UP que tomaron o necesitan mantener su tratamiento con AINE, incluso después de haber tenido una HDANV secundaria a ellos. En estas condiciones los propósitos del tratamiento deben ser la inducción de una rápida cicatrización del nicho ulceroso y evitar las complicaciones que provocan una mortalidad considerable.

El tiempo de administración del AINE puede ser importante, ya que no existe el mismo riesgo en los pacientes que consumen AINE esporádicamente que en los pacientes que requieren su administración crónica. La dosis resulta fundamental, pues hay una mayor frecuencia y gravedad de UP cuando la dosis es mayor o se consumen de manera combinada.

Aunque resulta controversial, se recomienda el tratamiento de erradicación de la *H. pylori* en los pacientes con UP que estén recibiendo AINE.

## ASPIRINA®, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y COMPLICACIONES GASTRODUODENALES

La incidencia de daño péptico trascendente (UP perforada o HDANV) es de alrededor de 1 a 3%, según los datos de los estudios epidemiológicos en centros hospitalarios de referencia. Aunque en menor grado que los AINE, el COXIB empleado en forma adicional en dosis cardioprotectoras de Aspirina® también aumenta la incidencia de eventos adversos clínicamente significativos. La incidencia de HDANV es apenas 0.6% mayor en quienes tomaban AINE. Los AINE provocan más HDANV que el COXIB, mientras que el AAS aumenta discretamente el riesgo.

## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES GASTRODUODENALES

Se ha procurado evitar las complicaciones por AINE mediante el empleo de IBP o la sustitución de AINE por COXIB. Por desgracia, los COXIB no son inocuos, ya que, aunque disminuyen 50% la incidencia de eventos gastrointestinales clínicamente significativos, aumentan la incidencia de padecimientos cardiovasculares.

El riesgo relativo de HDANV disminuyó a un tercio con el empleo de IBP, en tanto que los $H_2$ son menos efectivos para disminuir el riesgo de HDANV; si bien la prescripción de omeprazol más COXIB pudiera ser de utilidad en la población sin historial de HDANV, no es suficiente en pacientes que la han padecido, de los cuales una tercera parte han mostrado en estudios endoscópicos prospectivos que continúan teniendo recurrencia de UP gastroduodenal a los seis meses de seguimiento, así como un mayor riesgo de recurrencia de HDANV.

Uno de los aspectos más controversiales en el curso de los últimos años es el que implica lo que se debe hacer en los pacientes que necesitan dosis cardioprotectoras de Aspirina® y tienen HDANV por UP.

### Efectos cardiovasculares

El AAS en dosis bajas ha demostrado ampliamente su utilidad en estudios controlados y en metaanálisis. Previene el daño vascular en pacientes que han padecido infartos del miocardio o eventos cerebrovasculares, disminuyendo el riesgo de recurrencia hasta 34%. Lo anterior ha sido menos aparente y hasta cierto punto controversial en sujetos asintomáticos que no han presentado un evento vascular, pero que tienen factores de riesgo para sufrirlo; es decir, en prevención primaria donde la disminución del riesgo parece ser de 30% para infarto del miocardio, no así para enfermedad cerebrovascular. ¿Se puede restablecer el empleo de Aspirina® en pacientes con afección cardiovascular, una vez dete-

nida la HDANV? La respuesta es importante para los pacientes portadores de *stents* coronarios, dada su rápida oclusión al suspender la Aspirina® o el clopidogrel. Los estudios han demostrado que reiniciar la administración de AAS inmediatamente después de controlada la HDANV aumenta la frecuencia de HDANV de 11 a 19%, sin diferencias en requerimientos transfusionales, estancia hospitalaria o mortalidad. En cambio, no tomarla aumenta la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular de 2 a 9% en un mes y 15% a los dos meses.

## TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON RIESGO DE COMPLICACIÓN. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Para el tratamiento de los pacientes con riesgo bajo de complicación gastroduodenal bastaría con evitar dosis más allá de las recomendadas y así lograr los efectos antiinflamatorios deseados. Quizá sea conveniente emplear fármacos con un menor potencial ulcerogénico, como el meloxicam o el ibuprofeno.

Para los pacientes con riesgo moderado de complicación gastroduodenal, incluidos los pacientes ancianos, se requiere la prescripción simultánea de IBP. El tratamiento con IBP debe prolongarse todo el tiempo que se ingieran los AINE y posiblemente dos semanas más, para evitar los efectos remanentes de los AINE.

En el grupo de alto riesgo de complicación gastroduodenal se debe evitar en la medida de lo posible el empleo de estos AINE, dada la alta frecuencia de complicaciones y la presencia de enfermedades sistémicas asociadas, como insuficiencia cardiaca y renal, que aumentan considerablemente la mortalidad ante el evento de hemorragia o perforación gastroduodenal. Sin embargo, se sugiere en los pacientes que no tienen un riesgo cardiovascular elevado y requieren el empleo de COXIB + IBP; de lo contrario, siempre deben emplearse IBP en dosis doble.

## EFECTOS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL INTESTINO DELGADO Y EL COLON

Los efectos secundarios en el tracto gastrointestinal superior (GI) son los efectos adversos más comunes de los AINE. Sin embargo, en la práctica clínica se siguen reconociendo otros efectos secundarios gastrointestinales. En los últimos años se está haciendo claro que los AINE pueden dañar el intestino delgado y el colon, y que la magnitud del daño puede ser mayor que el asociado a la gastropatía por AINE. A pesar de esto, la conciencia de enteropatía inducida por AINE es baja en la práctica clínica.

Hay varias razones para la baja apreciación de enteropatía por AINE. Suele ser asintomática, por lo que el diagnóstico, hasta hace poco, ha sido posible sólo con el uso de pruebas que no están disponibles en la práctica clínica.

### Mecanismos de daño intestinal por antiinflamatorios no esteroideos

No está del todo claro la manera en que el AINE inicia el daño en el tracto gastrointestinal inferior. La opinión generalizada indica que la toxicidad del tracto GI superior por AINE es mediado tanto por una lesión local como por la inhibición sistémica de la COX1. Esto conduce a una reducción de prostaglandinas necesarias para una eficaz defensa citoprotectora. Un modo de acción propuesto en el tracto GI inferior señala que el fármaco induce cambios en el metabolismo local de los eicosanoides junto con un efecto tóxico tópico del fármaco y aumento de la circulación enterohepática del mismo. Estos efectos comprometen la integridad de las células mucosas, que implica un aumento de la permeabilidad epitelial. El aumento de la permeabilidad intestinal permite la exposición a toxinas y agresores de la mucosa luminal, como las bacterias y sus productos de degradación, y los ácidos biliares y pancreáticos, con una reacción inflamatoria predecible. Dicha inflamación puede tener una intensidad que va de leve a severa y puede producir erosiones o úlceras.

Los estudios recientes han comenzado a buscar los factores de riesgo que pueden ayudarle al clínico en el manejo adecuado de los pacientes que necesitan AINE bajo esta perspectiva de lesiones inducidas por AINE en el tracto GI distal.

La prevalencia de efectos secundarios asociados a AINE, incluyendo los clínicos y los secundarios subclínicos, puede superar los detectados en el tracto GI superior e incluir un amplio espectro de lesiones (cuadro 15–4).

Probablemente la razón más importante para subestimar la importancia clínica de la enteropatía por AINE es la dificultad para establecer un diagnóstico. El examen radiológico con bario de la mucosa del intestino del-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 15–4. Principales efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos en el tracto gastrointestinal inferior**

| Efectos adversos | Frecuencia (%) |
|---|---|
| Aumento de la permeabilidad intestinal | 44 a 70 |
| Inflamación intestinal | 60 a 70 |
| Pérdida de sangre y anemia | 30 |
| Mala absorción | 40 a 70 |
| Pérdida de proteínas | 10 |
| Ulceración de la mucosa | 30 a 40 |
| Complicaciones que requieren hospitalización | 0.3 a 0.9 |
| Diafragmas del intestino delgado | < 1 |

gado es muy deficiente en la detección de lesiones planas. Se han desarrollado pruebas no invasivas para evaluar los parámetros indirectos del daño de la mucosa, como marcadores inflamatorios (excreción fecal de calprotectina) y pruebas de permeabilidad para valorar la integridad funcional del epitelio intestinal (detección en orina de sustancias que se administran por vía oral). Por tanto, la presencia de permeabilidad intestinal anormal representa un importante marcador de la enteropatía por AINE. Recientemente la cápsula endoscópica ha permitido la evaluación de la morfología macroscópica de todo el intestino delgado.

Por tanto, la enteropatía por AINE es frecuente y puede estar presente en más de 60% de los pacientes al tomar estos medicamentos a largo plazo. En la mayoría de los casos el daño es subclínico, incluyendo aumento de la permeabilidad de la mucosa, inflamación, erosiones, úlceras y otros resultados clínicos más graves, como anemia y hemorragias en general, perforación, obstrucción, diverticulitis y muerte. La magnitud de estos resultados del tracto gastrointestinal inferior no está bien definida, pero los datos recientes sugieren que pueden ser tan frecuentes y graves como las complicaciones gastrointestinales superiores. Contrario a lo que sucede en el tracto GI superior, el tratamiento y la prevención de la enteropatía por AINE es difícil, ya que los mecanismos patogénicos son diferentes y no están bien entendidos.

Entre las opciones de tratamiento en modelos animales destacan el misoprostol, los antibióticos y la sulfasalazina; sin embargo, no han sido sometidos a pruebas en seres humanos.

Los inhibidores selectivos de la COX–2 se están convirtiendo en una alternativa potencial a los AINE en la prevención de los daños del tracto gastrointestinal inferior en pacientes reumatológicos. Los estudios preliminares en voluntarios sanos han demostrado que estos medicamentos no están asociados a daño, aunque no se ha estudiado sus efectos a largo plazo.

## Antiinflamatorios no esteroideos y prevención primaria de cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una causa frecuente de enfermedad y muerte en la población de EUA. La quimioprevención con Aspirina® es una "simple" estrategia para reducir esta enfermedad. El uso regular de Aspirina® parece reducir la incidencia de adenoma colorrectal con disminución del riesgo relativo (RR) en un orden de 13 a 28% en promedio. Con base en un número limitado de estudios, la reducción del RR es más alta en individuos con antecedentes de adenoma de colon que en las personas con un riesgo promedio. El uso de Aspirina® durante varios años en altas dosis, que parece ser que se requiere para la quimioprevención del cáncer colorrectal, puede generar complicaciones importantes que pueden afectar negativamente los beneficios globales de una estrategia de quimioprevención.

Los datos disponibles sugieren que para la quimioprevención la Aspirina® tendría que emplearse en dosis mayores que las utilizadas para la prevención cardiovascular, con una duración de cerca de 10 años. Por lo tanto, el beneficio potencial de la quimioprevención con Aspirina® tendría que sopesarse cuidadosamente contra sus daños. Es necesaria más información para aclarar la dosis óptima, a partir de la edad, y la duración del uso de AAS. Además, su efecto en la incidencia de cáncer colorrectal yen la mortalidad debe ser aclarado, sobre todo teniendo en cuenta la evidencia de que en los pacientes con riesgo cardiovascular promedio el uso de Aspirina® no reduce todas las causas de mortalidad.

## CONCLUSIONES

La gastropatía por AINE continúa siendo un problema de salud pública, debido a las frecuentes complicaciones que provoca. Las lesiones intestinales, particularmente las estenosis y las úlceras del intestino delgado, son quizá tan comunes como las complicaciones gastroduodenales.

El espectro de la gastropatía por AINE es amplio, abarcando entidades clínicas como la dispepsia y la úlcera péptica con riesgo de complicaciones.

Es posible que el daño cardiovascular descubierto con el empleo de los COXIB involucre a otros AINE, dependiendo de su selectividad por inhibir COX–2 (se han documentado episodios de afección cardiovascular y cerebrovascular en al menos el doble, y en ocasiones hasta el cuádruple, de lo esperado para quien los ingiere en forma crónica). El AAS resulta el único medicamento protector en este sentido; tanto, que su prescripción debe mantenerse en pacientes con riesgo cardiaco o cerebrovascular, aun en condiciones extremas, como es el caso de enfermos que han tenido HDANV, en quienes una vez controlada la hemorragia y protegidos con el empleo de IBP debe reiniciarse el tratamiento de inmediato.

El tratamiento de la gastropatía por AINE es diverso y debe ser individualizado en función de los propósitos que se busquen. La dispepsia puede ser tratada con antiácidos y bloqueadores $H_2$. Parece ser que el misoprostol previene la aparición de lesiones de UP, pero sus efectos indeseados impiden su empleo. Los IBP son la mejor alternativa para prevenir y tratar la UP. En pacientes con UP lo ideal es suspender un tiempo la administración de AINE, pero en caso de que esto no sea posible es conveniente el empleo de IBP en dosis útiles durante todo el tiempo que se requiera el consumo de AINE. El empleo de COXIB resulta una opción aceptable en los pacientes con una complicación ocasionada por UP y ausencia de riesgo cardiovascular; sin embargo, el empleo concomitante de AINE no selectivo e IBP es tan efectivo como el empleo de COXIB para evitar la recurrencia de UP o sus complicaciones.

En pacientes con factores de riesgo vascular que necesitan tratamiento crónico con AAS no se deberá supeditar el riesgo vascular al riesgo gastroduodenal, pues las complicaciones cardiacas y cerebrovasculares ocasionan una mayor mortalidad. En estos pacientes el empleo de COXIB está proscrito, por lo que en caso de que requieran AINE se debe evitar el empleo de ibuprofeno, debido a su efecto competitivo con el AAS, ya que bloquea la síntesis de tromboxano e inhibe la agregación plaquetaria de manera temporal. En estos casos siempre se deben emplear IBP en dosis útiles y durante todo el tiempo que el paciente reciba AINE.

Además de lo anterior, se puede concluir que la Aspirina®, así como otros AINE, y los inhibidores de la COX–2 parecen ser eficaces en la reducción de la incidencia de adenomas colorrectales y CRC, según estudios observacionales.

## REFERENCIAS


1. Abraham N, Hartman C, El–Serag H *et al.:* The degree of COX–2 selectivity and risk of cardio and cerebrovascular events. *Gastroenterology* 2006;130:A44–A45, 251.
2. Adami M, Pozzoli C, Leurs R, Stark H, Coruzzi G: Histamine H3 receptors are involved in the protective effect of ghrelin against hci–induced gastric damage in rats. *Pharmacology* 2010;86:259–266.
3. Adebayo D, Bjarnason I: Is non–steroidal anti–inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006;82:186–191.
4. Arber N, Eagle CJ, Spicak J *et al.:* Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–895.
5. Ballesteros AM, Wolosin J, Hogan DL *et al.:* Cholinergic regulation of human proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion. *Am J Physiol* 1991;261:G327–G331.
6. Ballesteros AM: Antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento y prevención de complicaciones. *Rev Gastroenterol Med* 2012;77(Supl 1)15–17.
7. Baron JA, Sandler RA, Bresalier RS, the APPROVE Trial Investigators: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131:1674–1682.
8. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG *et al.*, the APC Study Investigators: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873–884.
9. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson A *et al.:* Side effects of nonsteroidal anti–inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832–1847.
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A *et al.:* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343: 1520–1528.
11. Bresalier RS, Sandlesr RS, Quan H *et al.:* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092–1102.
12. Casado AR, Polo TM, Roncalés MP, Scheiman J, Lanas A: Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long–term follow–up of a cohort of patients commonly using PPI co–therapy. *Heart* 2012;98:718–723.
13. Casado AR, Polo T, Lanas A *et al.:* Lower GI bleeding is more frequent than upper on dual antiplatelet therapy when PPI use is high: long–term follow–up of 1 221 patients cohort. *Gastroenterology* 2011;140:137–138.
14. Castellsague J, Holick CN, Hoffman CC, Gimeno V, Stang MR *et al.:* Risk of upper gastrointestinal complications associated with cyclooxygenase–2 selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Pharmacotherapy* 2009;29:1397–1407.
15. Castillo G, Ballesteros AM, Ponce S *et al.:* Bleeding peptic ulcers & presence of *Hp* by various tests: a case–control study. *Eur J Gastro Hepatol* 2002;14:113–118.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

16. Chan FKL, Chung S, Suen BY *et al.:* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low–dose Aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967–974.
17. Chan FKL, Hung LCT, Sung JJY: Celecoxib *vs.* diclofenac plus omeprazole in high–risk arthritis patients: results of a randomized double–blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127:1038–1043.
18. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT *et al.:* Clopidogrel *vs.* Aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–244.
19. Chan A, Ng FH, Chang CM *et al.:* Prevalence and prediction of gastrointestinal events in patients receiving a combination of Aspirin plus clopidogrel. *Gastroenterology* 2007; 132:A135, 916.
20. Chan FKL, Leung KEL, Tse YK *et al.:* Risk of recurrent lower gastrointestinal bleeding with continued low dose Aspirin therapy: a 10 year retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2012;141(Suppl 1):S483.
21. Cryer B: COX–2–specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID: is either approach sufficient for patients at highest risk of NSAID–induced ulcers? *Gastroenterology* 2004;127:1256–1262.
22. Cullen DJE, Hawkey GM, Greenwood DC *et al.:* Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non–steroidal anti–inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41:459–462.
23. Cryer B: Non–steroidal anti–inflammatory drug injury. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisinger M (eds.): *Sleisinger and Fordtrans's gastrointestinal and liver disease, pathophysiology, diagnosis, management.* 7ª ed. Filadelfia, Saunders, 2002:408–424.
24. Cryer B, Spechler SJ: Peptic ulcer disease. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisinger M (eds.): *Sleisenger and Fordtrans's gastrointestinal and liver disease, pathophysiology, diagnosis, management.* 8ª ed. Filadelfia, Saunders, 2006: 1091–1110.
25. Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N *et al.*, U. S. Preventive Services Task Force: The use of Aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:365–367.
26. Epplein M, Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol* 2009;170:507–514.
27. Fahim MA, Kataya H, El–Kharrag R, Amer DA, al–Ramadi B *et al.:* Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2011;17:3836–3841.
28. Fernández CM, Betés IM: Aspirin in the primary prevention of colorectal cancer. *An Sist Sanit Navar* 2012;35:261–267.
29. Fitzgerald GA, Patrono C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase–2. *N Engl J Med* 2004;345:433–442.
30. Flemstrom G, Kivilaakso E: Demonstration of a pH gradient at the luminal surface of rat duodenum *in vivo* and its dependance on mucosal alkaline secretion. *Gastroenterology* 1983;84:787–794.
31. Goldstein JL, Aisenberg J, Berger M *et al.:* Effects of concomitant Aspirin (81 mg qd) on incidence of gastric and/or duodenal ulcers in healthy subjects taking celecoxib or naproxen: a randomized, placebo–controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:A–81, 562.
32. Hawkey C, Weinstein W, Smalley W *et al.:* Improved gastrointestinal safety profile with lumiracoxib compared with naproxen and ibuprofen in patients at least 65 years old at increased risk of gastrointestinal events. *Gastroenterology* 2006;130:A–82, 563.
33. Hogan DL, Ballesteros MA, Koss MA *et al.:* Cyclooxygenase inhibition with indomethacin increases human duodenal mucosal response to prostaglandin E1. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1855–1859.
34. Isenberg JI, Ljungstrom M, Safsten B *et al.:* Proximal duodenal enterocyte transport: evidence for Na/H and Cl/$HCO_3$ exchange and $NaHCO_3$ contransport. *Am J Physiol* 1993; 265:G677.
35. Isenberg JI, Selling SA, Hogan DL *et al.:* Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1987;316:374–379.
36. Laine L, Marin Sorensen M, Weinstein WM: Nonsteroidal anti–inflammatory drug–associated gastric ulcers do not require *Helicobacter pylori* for their development. *Am J Gastroenterol* 1991;86:735–737.
37. Laine L, Harper S, Simon T *et al.:* A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2–specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117:776–783.
38. Laine L, Connors LG, Reisin A *et al.:* Serious lower gastrointestinal events with nonselective NSAIDs or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288–292.
39. Laine L, Smith R, Min K *et al.:* Adverse lower gastrointestinal effects of non–selective and COX–2 selective NSAIDs: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;130:A–303, M1106.
40. Laine L, Smith R, Min K *et al.:* Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non–steroidal anti–inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751–767.
41. Lanas A, García RLA, Arroyo MT *et al.:* Effects of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with NSAIDs and anti–platelet agents. *Gastroenterology* 2006;130:A82, 563.
42. Lanas A, Baron JA, Sandler RS *et al.:* Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3–year colorectal adenoma chemoprevention trial. *Gastroenterology* 2007;132:490–497.
43. Lanas A, Sopena F, Ortego J *et al.:* Effects of rofecoxib, a COX–2 selective inhibitor, in patients with Barrett's esophagus: final results of a 6–month randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:A182, S1233.
44. Lanas A, Serrano P, Bajador E *et al.:* Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non–Aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti–inflammatory drugs. *EJGH* 2003;15.
45. Lanas A, Panes J, Pique JM: Clinical implications of COX–1 and/or COX–2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2003;9:2253–2266.
46. Lanas A *et al.:* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo–oxygenase–2 inhibitors, traditional non–Aspirin non–steroidal anti–inflammatory drugs, Aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–1738.

47. Lanas A, Sopeña F: Nonsteroidal anti–inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:333–352.
48. Lanas A, Vujanda L, Sostres C *et al.:* Risk of upper and lower GI bleeding in patients treated with NSAIDs, ASA, clopidogrel or anticoagulants. *Gastroenterology* 2012;141: M854.
49. Lawson FC, Reilly MP, Kapoor SC *et al.:* Cyclooxigenase inhibitors and the antiplatelet effects of Aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–1817.
50. Lee I, Cryer B: Epidemiology and role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in causing gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscop Clin N Am* 2011;21:597–612.
51. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA *et al.:* Long–term nonsteroidal antiinflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori. Gastroenterology* 1992; 102:1899–1905.
52. López VJ, de la Cruz JP, Muñoz MJ, Guerrero A, Reyes JJ *et al.:* Cytoprotective effect of nonsteroidal anti–inflammatory drugs in rat brain slices subjected to reoxygenation after oxygen–glucose deprivation. *Eur J Pharm Sci* 2012;45: 624–631.
53. Lynch PM: Is the demonstration of a reduction of adenoma with rofecoxib a phyrric victory? *Gastroenterology* 2006; 355:2003–2995.
54. MacDonald TM, Wei L: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of Aspirin. *Lancet* 2003;361:573–579.
55. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A *et al.:* Quantitative analysis of NSAID–induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172–1178.
56. Maiden L: Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug–induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44:64–71.
57. Marra CA, Lynd LD, Colley L, Harvard SS, Lacaille D *et al.:* Risk of gastrointestinal events in patients with rheumatoid arthritis after withdrawal of rofecoxib. *J Rheumatol* 2012;39:910–915.
58. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Yasaka S *et al.: Helicobacter pylori* and NSAID–induced gastric ulcer in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44:40–43.
59. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT *et al.:* Complications of the COX–2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081–1091.
60. Odes HS, Hogan DL, Ballesteros MA *et al.:* Measurement of gastric bicarbonate secretion in the human stomach: different methods produce discordant results. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:829–836.
61. Pajdo R, Brzozowski T, Szlachcic A, Konturek PC, Ptak Belowska A *et al.:* Lipoxins, the novel mediators of gastroprotection and gastric adaptation to ulcerogenic action of Aspirin. *Curr Pharm Design* 2011;17:1541–1551.
62. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Riva E, Lucca U *et al.:* Co–prescription of gastroprotective agents in patients taking non–selective NSAIDs or COX–2 selective inhibitors analysis of prescriptions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:735–743.
63. Patrono C, García RLA, Landolfi R *et al.:* Low–dose Aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.
64. Patrono C, Rocca B: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: past, present and future. *Pharmacol Res* 2009;59:285–289.
65. Psaty BM, Furberg CD: COX–2 inhibitors lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352:1133–1134.
66. Psaty B, Potter JD: Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:950–952.
67. Ranka S, Gee JM, Johnson IT *et al.:* NSAIDs, COX–2 inhibitors, LES relaxing drugs and esophageal cancer: a case–control study. *Gastroenterology* 2006;130:A182, S1232.
68. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N *et al.,* U. S. Preventive Services Task Force: Nonsteroidal anti–inflammatory drugs and cyclooxygenase–2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:376–389.
69. Scarpignato C, Hunt RH: Nonsteroidal antiinflammatory drug–related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:433–443.
70. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E *et al.:* Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:665–674.
71. Sheinman JM, Yeomans ND, Talley NJ *et al.:* Prevention of ulcers by esomeprazol in at–risk patients using non–selective NSAIDs and COX–2 inhibitors. *Am J Gastrol* 2006;101: 1–10.
72. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR *et al.:* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antinflammatory drugs. A randomized double–blind, placebo–controlled trial MUCOSA study group. *Ann Int Med* 1995;123: 241–253.
73. Silverstein FE, Gaich G, Goldstein JL *et al.:* Gastrointestinal toxicity with celecoxib *vs.* nonsteroidal anti–inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247–1255.
74. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA *et al.:* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352: 1071–1080.
75. Sung JJY, Lau J, Ching J *et al.:* Can Aspirin be reintroduced with proton pump inhibitor infusion after endoscopic hemostasis? A double blinded randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:A–44, 250.
76. Taha AS, Angerson WJ, Prasad R *et al.:* Upper gastrointestinal bleeding and the changing use of COX–2 specific nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterology* 2007; 132:A–135, 917.
77. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R *et al.:* High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362–366.
78. Topol EJ, Falk GW: A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004;364:639–640.
79. Tosí K, Yuan Y, Hunt RH: What is the annualized risk of gastrointestinal bleeding from Aspirin use? The results of pooled RCT trials. *Gastroenterology* 2006;130;A–463, T1051.
80. Wallace JL: Nonsteroidal anti–inflammatory drugs and gastroenteropathy; the second hundred years. *Gastroenterology* 1997;112:1000–1016.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

81. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V *et al.:* Gastrointestinal safety and anti–inflammatory effects of a hydrogen sulfide–releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007;132:261–271.
82. Wang J, Mullins CD, Naradzay J *et al.:* Major GI events among elderly chronic users of COXIBs and non–selective NSAIDs, with/without Aspirin. *Gastroenterology* 2006;130: A–303, M1105.
83. Walt RP: Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti–inflammatory drug–induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992;327:1575–1581.
84. Wang J, Mullins CD, Naradzay J *et al.:* Major GI events among elderly chronic users of COXIBs and non–selective NSAIDs, with/without Aspirin. *Gastroenterology* 2006;130: A–303, M1105.
85. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y *et al.:* Prevalence and risk factors of severe non–steroidal anti–inflammatory drug–induced small intestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2012;141(Suppl 1):1337.
86. Wilson DE: Antisecretory and mucosal protective actions of misoprostol. Potential role in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med* 1987;83:2–10.
87. Wong VWS, Chan FKL: Cyclooxygenase–2 inhibitors in patients with high gastrointestinal risk: are we there yet? *J Gastroenterol* 2009;44:53–56.
88. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L *et al.:* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine *versus* Omeprazole for NSAID–Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719–726.
89. Yeomans ND, Lanas A, Labenz J *et al.:* Prevention of low dose Aspirin–associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology* 2006;130;A81, 561.

Capítulo 16

# *Helicobacter pylori*

*Alejandra Noble Lugo*

## INTRODUCCIÓN

En 1983 el gastroenterólogo Barry J. Marshall y el patólogo J. Robin Warren reportaron a la comunidad médica el hallazgo de una bacteria que habitaba en el estómago de pacientes con gastritis y úlcera péptica, postulando una asociación entre la bacteria y dichas enfermedades. Ellos denominaron a esta bacteria *Campylobacter like organism* (organismo parecido al *Campylobacter),* que en la actualidad se conoce como *Helicobacter pylori.* Este hallazgo fue determinante para que en 2005 ambos recibieran el premio Nobel de fisiología y medicina por su invaluable investigación, que cambió para siempre la historia de estas enfermedades.

La infección por *Helicobacter pylori* es la infección bacteriana más común a nivel mundial y se le ha relacionado con enfermedades gastrointestinales como gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico de células B del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma gástrico tipo MALT o linfoma gástrico tipo B de la zona marginal) e incluso con enfermedades extradigestivas.

### Microbiología

*Helicobacter pylori (H. pylori)* es una bacteria curvada en forma de espiral, gramnegativa, microaerofílica, con dimensiones de 3 μm de largo por 0.5 a 1 μm de ancho y que posee de 4 a 8 flagelos en uno de sus polos. Estos flagelos son básicos para su movilidad. La membrana externa de la bacteria y sus flagelos están recubiertos de una capa lipídica que protege al *H. pylori* de daño por el medio ácido. Puede observarse en biopsias gástricas utilizando una variedad de tinciones como hematoxilina y eosina (HyE), Gram, Giemsa y Warthin–Starry, entre otras. Su cultivo prolongado da lugar a formas cocoides, probablemente en relación a condiciones desfavorables asociadas a falta de nutrientes en el medio de cultivo. Estas formas cocoides parecen conferirle a la bacteria una mayor resistencia en un medio ambiente adverso. Una de las características bioquímicas más importantes de este bacilo es su capacidad para producir la enzima ureasa, la cual es considerablemente más potente que la de otras bacterias y cuya detección ha sido utilizada para el diagnóstico de pacientes colonizados por *H. pylori.* Otras enzimas producidas por *H. pylori* son oxidasa, catalasa, superóxido dismutasa, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa. Estas enzimas, particularmente la oxidasa y la catalasa, son útiles para la identificación de *H. pylori* cuando crece en medios de cultivo. Es una bacteria de crecimiento lento (tres a siete días) y se han utilizado diversos medios de cultivo para su crecimiento, tales como cultivos de Skirrow, agar sangre y agar chocolate. Requiere una atmósfera microaerofílica para su crecimiento óptimo, pero es incapaz de crecer en anaerobiosis estricta. La temperatura óptima para su crecimiento es de 35 a 37 °C.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la infección por *H. pylori* es mayor de 50%, pero en diferentes regiones del mundo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

varía significativamente entre 7 y 87%. Esta prevalencia presenta alta variabilidad según la región geográfica, etnia, raza, edad y factores socioeconómicos; es más alta en países en desarrollo y más baja en países desarrollados. La prevalencia en estudios europeos varía entre 7 y 33%, en estudios sudamericanos entre 48 y 78% y en estudios asiáticos entre 37.5 y 66%. Cabe destacar que la prevalencia global de *H. pylori* ha mostrado un decremento en comparación con la existente en 1990 en muchas regiones del mundo.

La mayoría de la evidencia disponible en la actualidad apunta hacia una transmisión de persona a persona, y esta transmisión se presenta de manera particularmente importante en el hogar. La adquisición de *H. pylori* ocurre con frecuencia en la infancia y por lo general persiste a lo largo de la vida del individuo. Hay estudios que muestran que una madre infectada tiene un riesgo 20 veces mayor de tener hijos con serología positiva. Las rutas de transmisión propuestas son fecal–oral, oro–oral, gastro–oral y a través de gotas de saliva y vómito. También se han identificado como factores de riesgo el carecer de agua potable, el hacinamiento, el consumo de vegetales crudos regados con aguas negras, un medio socioeconómico o educativo bajo y la institucionalización. En los países en desarrollo la infección por *H. pylori* es más prevalente en edades más jóvenes que en los países desarrollados. La tasa de seropositividad aumenta progresivamente con la edad de los individuos. A nivel mundial existen varias cepas de *H. pylori* que varían en virulencia. Además, hay diversos factores que intervienen en la expresión de la enfermedad, como factores de virulencia propios del *H. pylori,* factores del huésped y otros dependientes de condiciones ambientales.

## FISIOPATOGENIA

*Helicobacter pylori* habitualmente coloniza el estómago y reside en el moco gástrico como una bacteria extracelular. Sin embargo, se ha demostrado que en ocasiones la bacteria puede introducirse en la célula epitelial. Esta bacteria ha mostrado la capacidad de poder colonizar de manera persistente el estómago del ser humano por periodos prolongados. Los mecanismos que permiten que *H. pylori* cause una infección crónica dependen de la propia bacteria, de la respuesta inmunitaria del huésped y de factores ambientales.

Uno de los mecanismos gástricos de defensa más importantes es el pH ácido (pH$\approx$ 2). El moco gástrico es un mecanismo de defensa que aísla las células epiteliales del ácido permitiendo que en la superficie epitelial el pH sea de 5 a 6. La forma en espiral de la bacteria y sus flagelos favorece que pueda introducirse y movilizarse en la capa de moco gástrico, lo cual le genera un microambiente con un pH apropiado para su desarrollo. Adicionalmente, *H. pylori* secreta una enzima llamada ureasa que convierte la urea en amonio. La producción de amonio actúa como un amortiguador que le permite al bacilo neutralizar la acidez gástrica brindándole un ambiente cuyo pH le es favorable, y le permite colonizar el estómago del huésped y sobrevivir en este ambiente adverso. Aproximadamente 20% del *H. pylori* que coloniza el estómago se adhiere a la superficie de las células epiteliales, mientras que otras de estas bacterias presentan tropismo por las uniones intercelulares. La adherencia se lleva a cabo a través de proteínas bacterianas llamadas adhesinas, como lo son BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ y OipA, las cuales se encuentran en la superficie de *H. pylori*. El tipo de adhesina que se expresa depende de cada cepa en particular.

Los factores de virulencia de *H. pylori* mejor caracterizados son CagA y VacA. Las cepas CagA positivas activan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo cual genera una respuesta antiapoptosis en las células epiteliales infectadas; esto se ha postulado como un potencial mecanismo asociado a la carcinogénesis gástrica. CagA también desempeña un papel directo en la inestabilidad de los cromosomas. Durante la mitosis las células expuestas a CagA presentan aumento en la poliploidía y se asocian con alteraciones en el proceso de división celular. También alteran la formación de uniones intercelulares estrechas.

La bacteria puede persistir por periodos prolongados sin ser eliminada por el sistema inmunitario del huésped, ya que puede atenuar e incluso manipular su respuesta inmunitaria. La respuesta inflamatoria consiste inicialmente en polimorfonucleares, seguida por linfocitos B y T, macrófagos y células plasmáticas. Estas células inflamatorias expresan antígenos clase II del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) que favorecen la producción de citocinas IL–1$\beta$, IL–2, IL–6, IL–8, IL–10 y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF–$\alpha$). La respuesta inmunitaria humoral que se produce en la infección por *H. pylori* se da predominantemente a través de anticuerpos IgG y en menor grado IgA. Parece ser que la respuesta serológica a la infección por *H. pylori* es lenta y no contribuye a la eliminación de la bacteria, sino que incluso tiene un papel importante en el daño mucoso. *Helicobacter pylori* tiene mecanismos como el mimetismo molecular y la diversificación genética, los cuales le permiten adaptarse al huésped, a sus diversos

micronichos y a las condiciones cambiantes del huésped a lo largo del tiempo.

Un elemento importante de la diversificación genética está dado por la capacidad que tiene *H. pylori* para incorporar DNA exógeno a su propio genoma, de tal manera que el genoma de *H. pylori* evoluciona junto con la respuesta inmunitaria del huésped. *H. pylori* no solamente se une a los antígenos Lewis humanos a través de moléculas de adhesión BabA y SabA, sino que también los expresa.

Las interacciones entre los factores de virulencia del *H. pylori* y las células epiteliales del huésped inducen alteraciones genéticas, epigenéticas y cromosómicas. Lo anterior favorece inestabilidad genómica en las células del huésped, lo que a su vez favorece el desarrollo de cáncer gástrico.

La metilación aberrante de genes supresores tumorales se considera un factor importante en la carcinogénesis gástrica.

## DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Existen numerosas pruebas (con diferentes porcentajes de sensibilidad y especificidad) para establecer el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori.* Éstas incluyen los métodos invasivos, en los cuales se requiere realizar una endoscopia con toma de biopsia gástrica, y los no invasivos, en los que no se requiere un estudio endoscópico. Además, las pruebas se pueden dividir según la técnica utilizada en directas (que incluyen cultivo o demostración microscópica del microorganismo) o indirectas (en las que se utilizan antígenos, respuestas de anticuerpos o presencia de ureasa como un marcador de la infección).

Es muy importante realizar una adecuada selección de las pruebas diagnósticas según diversos factores, entre los que destacan prevalencia de la infección en una población determinada, disponibilidad de la prueba, costo, objetivo del diagnóstico (epidemiológico, para establecer un diagnóstico inicial o confirmar la erradicación de la infección), necesidad de realizar endoscopia por un motivo distinto al diagnóstico de la infección y algunas situaciones clínicas especiales, como embarazo, edad del paciente, sangrado digestivo, medicación empleada (uso de antibióticos o inhibidores de la secreción ácida gástrica) y presencia de atrofia gástrica o cáncer gástrico, entre otras.

### Serología en sangre total

Los métodos serológicos se basan en la detección de anticuerpos específicos contra *H. pylori* en sangre. La serología es útil en poblaciones con alta prevalencia de *Helicobacter pylori* o para realizar estudios de tipo epidemiológico; sin embargo, su principal limitación radica en que no puede diferenciar la infección activa de la exposición previa al microorganismo. *H. pylori* provoca una respuesta inmunitaria en la cual el sistema inmunitario responde con un aumento transitorio de IgM, seguido de un aumento de anticuerpos de los tipos IgG e IgA que persisten durante la infección y durante meses después de la erradicación. La principal respuesta sistémica es de tipo IgG, por lo que la detección de estos anticuerpos es la más utilizada para el diagnóstico. Puesto que la detección de anticuerpos depende del antígeno utilizado, considerando la heterogeneidad genética de *H. pylori* y las variaciones geográficas, algunos autores recomiendan el uso de mezclas de antígenos procedentes de varias cepas para mejorar la sensibilidad de la prueba. Las pruebas serológicas son útiles en áreas de alta prevalencia de infección, pero no dan tan buenos resultados en áreas de baja prevalencia.

Existen pruebas cualitativas y cuantitativas para la determinación de anticuerpos. Las pruebas cualitativas son poco útiles; deben utilizarse únicamente para el diagnóstico inicial de infección, pero en general no se recomiendan para seguimiento, debido a que los anticuerpos permanecen positivos por un periodo prolongado. Las pruebas cuantitativas tienen la ventaja de que podrían permitir tanto el diagnóstico primario como el monitoreo del tratamiento por medio del descenso de los títulos o negativización del anticuerpo en caso de erradicación. Este descenso de anticuerpos sólo se mantiene en pacientes curados. A pesar de que algunos estudios han mostrado la utilidad de estas pruebas para el monitoreo de la respuesta al tratamiento, debido al lento descenso del título de anticuerpos (tres a seis meses) no se considera que sea una técnica apropiada para el seguimiento posterior al tratamiento de erradicación.

Hay diversas técnicas para la detección de anticuerpos, como ELISA y *Western Blot.* La más utilizada es ELISA, que es un método cuantitativo. La técnica de *Western Blot* ha sido más utilizada para valorar la respuesta inmunitaria frente a ciertos antígenos específicos como CagA y VacA.

Es importante destacar que no todas las pruebas serológicas tienen una efectividad equivalente. Se recomienda utilizar solamente pruebas de serología IgG validadas. Estas pruebas pueden ser útiles en el contexto clínico de pacientes que utilicen inhibidor de bomba de protones.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Pruebas de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces

Se trata de un método no invasivo, directo, que se basa en la detección del antígeno de *H. pylori* en materia fecal. Son pruebas cualitativas que utilizan la técnica de ELISA o, más recientemente, la de inmunocromatografía o aglutinación en látex. Existen dos variantes: las pruebas que utilizan anticuerpos monoclonales y las que emplean anticuerpos policlonales. Las pruebas con la técnica de ELISA y de tipo monoclonal han mostrado una mejor sensibilidad y especificidad en la mayoría de los estudios realizados. Esta prueba se puede utilizar tanto para el diagnóstico inicial de infección por *H. pylori* como para valorar su erradicación. Es una prueba muy útil particularmente en niños pequeños, por la fácil obtención de la muestra y por tratarse de una prueba no invasiva. La eficacia de las pruebas monoclonales validadas es equivalente a la de las pruebas de aliento con $C_{13}$ o $C_{14}$ para el diagnóstico de *H. pylori.*

## Prueba de aliento para *Helicobacter pylori*

Es un método no invasivo, indirecto, que se basa en la presencia de la ureasa de *H. pylori*. En esta prueba el paciente ingiere una solución que contiene urea marcada isotópicamente con $C_{13}$ (no radiactivo) o $C_{14}$ (radiactivo): después de 30 min se toma una muestra del aliento del paciente. Si *H. pylori* se encuentra en el estómago, la ureasa de la bacteria hidroliza la urea y se libera $CO_2$ marcado ($C_{13}$ o $C_{14}$), el cual a su vez se pasa a la sangre y posteriormente es transportado a los pulmones y liberado con el aliento. Los resultados miden el contenido de $C_{13}$ o de $C_{14}$, lo cual permite determinar la presencia de la bacteria. La administración de citrato (ácido cítrico) antes de realizar la prueba ha mostrado aumentar significativamente la precisión diagnóstica de la misma.

Las pruebas de aliento con $C_{13}$ y $C_{14}$ tienen porcentajes de sensibilidad semejantes, pero se prefiere la de $C_{14}$ particularmente en niños y mujeres embarazadas. Estas pruebas tienen una excelente sensibilidad y especificidad tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento del tratamiento antimicrobiano (valorar erradicación), con la ventaja de que es una prueba que valora la presencia de *H. pylori* en cualquier segmento del estómago, y no se tiene el sesgo que pudieran tener otras pruebas que dependen de un muestreo adecuado de la mucosa gástrica debido a la distribución en parches de la bacteria en el estómago. Además, tiene la ventaja de no depender de las condiciones de transporte ni de la experiencia del personal que realice la prueba.

La prueba del aliento indica una infección actual por la bacteria, por lo que es útil como seguimiento del tratamiento si se realiza de cuatro a seis semanas después de finalizado éste. Recientemente se ha estado utilizando un nuevo analizador con espectrometría de infrarrojos que permite realizar la técnica en la consulta del clínico en pocos minutos.

## Prueba rápida de ureasa

*H. pylori* posee una enzima llamada ureasa, la cual descompone la urea en anhídrido carbónico y amoniaco, lo cual genera un pH básico. Esta enzima permite su colonización y persistencia en la cavidad gástrica al proteger a la bacteria frente al ácido gástrico y proveerle de nitrógeno en forma de amonio, por lo que actúa como un factor de virulencia en la patogenia de la lesión gastroduodenal.

La prueba rápida de ureasa se basa en un medio rico en urea (hasta un máximo de 6% porque concentraciones superiores de urea pueden inhibir a la enzima), el cual también tiene un reactivo que es un indicador de pH que cambia de color cuando existe un cambio del mismo. Se toman biopsias gástricas (se recomienda al menos una biopsia de antro y una de cuerpo gástrico) por vía endoscópica y se depositan en el medio referido, el cual puede ser líquido, semisólido, membrana o tira de papel. La presencia de la ureasa del *H. pylori* en un medio con ureasa produce amonio que aumenta el pH del medio, lo cual a su vez genera un cambio de coloración del indicador de pH de la prueba, por lo cual estas pruebas son sencillas de utilizar e interpretar. Además, la prueba se puede realizar en la misma sala de endoscopia y sus resultados se obtienen en un intervalo corto (de 30 min a 1 h), aunque se recomienda una lectura final de la prueba a las 24 h.

## Histología

El estudio histopatológico de biopsias gástricas permite la detección del *H. pylori*, así como la identificación de lesiones de la mucosa gástrica, lo cual resulta fundamental para el diagnóstico de gastritis y su clasificación. Además, permite detectar lesiones como atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia, así como lesiones de tipo neoplásico asociadas con *Helicobacter pylori*, como el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico.

La técnica de tinción de una biopsia gástrica es una técnica fácil, rápida, de muy bajo costo y alta utilidad en

el estudio de la infección por el microorganismo. Se puede utilizar diversas tinciones como la de Gram, Gram modificada o bien examen en fresco (con microscopio con contraste de fases). Existen otras tinciones que además de detectar al *H. pylori* permiten también determinar el tipo y grado de patología de la mucosa gástrica, como las tinciones de Giemsa, carbolfuchina, Genta, tinción triple de carbolfuchina/azul de alcina/hematoxilina–eosina y tinciones de inmunohistoquímica.

## Cultivo de *Helicobacter pylori*

El cultivo de *H. pylori* es el método diagnóstico más específico; sin embargo, se encuentra poco disponible y es costoso. Su sensibilidad es altamente dependiente de factores como una adecuada recolección, transporte y almacenamiento de la muestra, además de que requiere utilizar medios de cultivo con condiciones de incubación muy especiales (porcentaje de $CO_2$ y humedad), por lo cual es una prueba compleja de realizar. Sus ventajas son que permite conocer la sensibilidad de la bacteria a los diferentes antimicrobianos, la caracterización de factores de virulencia y la posibilidad de determinar el tipo de cepa con fines epidemiológicos. El cultivo es indispensable para conocer la sensibilidad a los antimicrobianos a fin de aplicar el tratamiento más efectivo para cada paciente, pero también para conocer los porcentajes de sensibilidad en cada población. Se recomienda realizar cultivo bacteriano y determinar su sensibilidad a antibióticos en los casos de pacientes en quienes no haya sido posible la erradicación a pesar de dos esquemas de erradicación administrados (pacientes con *H. pylori* refractario a tratamiento).

El cultivo de *H. pylori* habitualmente se realiza a partir de biopsias de mucosa gástrica. El microorganismo se encuentra predominantemente en el antro gástrico, excepto en personas tratadas con IBP y antagonistas de los receptores $H_2$, en quienes la bacteria suele migrar hacia cuerpo gástrico. Debido a la distribución en parches del *H. pylori* en la mucosa gástrica se recomienda tomar numerosas biopsias para cultivo. Para obtener mejores resultados se requieren al menos cuatro biopsias (dos de antro y dos de cuerpo gástrico). Debido a que el uso de antibióticos reduce de manera importante el número de bacterias en el estómago, se debe esperar al menos cuatro semanas después de administrarlos para realizar la toma de biopsias gástricas para cultivo, para que los resultados sean satisfactorios.[1] Se recomienda realizar cultivo con antibiograma (prueba de susceptibilidad a antibióticos) en poblaciones en las que se conozca una alta tasa de resistencia a claritromicina, antes de dar un primer esquema de tratamiento o cuando se considere dar tratamiento con terapia triple convencional con claritromicina (ver *Tratamiento).* También se recomienda realizarlo cuando se haya presentado falla con un primer esquema de tratamiento antes de intentar un segundo esquema de erradicación. La prueba de susceptibilidad a antibióticos deberá también incluir al metronidazol.

Debido a que *H. pylori* es un microorganismo lábil, el procesamiento de la muestra debe realizarse de forma rápida una vez que haya sido obtenida. *H. pylori* permanece viable en suero salino hasta 6 h, por lo que si la siembra se realiza con posterioridad la biopsia deberá conservarse en medio de transporte semisólido a 4 °C para aumentar la viabilidad de la bacteria hasta 48 h. *H. pylori* es un microorganismo capaz de crecer en distintos medios de cultivo, si bien requiere diferentes factores de crecimiento. Es más difícil de cultivar en medio líquido que en medios de cultivo sólido. En ambos casos requiere nutrientes suplementarios. También es recomendable el uso de antibióticos como vancomicina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefsulodina y polimixina B para evitar el sobrecrecimiento de otros microorganismos que pudieran encontrarse en la biopsia gástrica. *H. pylori* es un microorganismo microaerofílico que requiere para su crecimiento una atmósfera con las siguientes características: de 5 a 10% de $O_2$, de 5 a 10% de $CO_2$ y de 80 a 90% de $N_2$ entre 35 y 37 °C, una humedad de 95% y una incubación de hasta 10 días antes de considerar negativo el cultivo. La identificación se realiza mediante visualización en fresco (con un microscopio de contraste de fases) para ver la morfología o bien mediante una tinción de Gram. Las pruebas positivas de catalasa, ureasa y oxidasa confirman la identificación como *H. pylori.*

## Métodos moleculares

En los últimos años se han desarrollado numerosas técnicas que permiten detectar la presencia del DNA de *H. pylori* directamente en la biopsia gástrica, aunque también se pueden utilizar en otras muestras, como heces, saliva o agua. La mayoría de las técnicas se basan en la PCR (clásica o en tiempo real). Estos métodos moleculares permiten:

a. La detección de genes específicos de la bacteria.
b. El estudio del gen de la ureasa (*ure*A o *ure*C).
c. La detección de factores de virulencia.
d. La detección de mecanismos de resistencia a diversos antibióticos (principalmente a claritromicina).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Pruebas de sensibilidad a antimicrobianos

La determinación de la sensibilidad *in vitro* de *H. pylori* a los agentes antimicrobianos es importante, ya que la resistencia primaria o adquirida a varios antibióticos se asocia con la ausencia de erradicación de la bacteria en el estómago. Se utilizan los métodos de dilución en agar y de difusión con E–test. La difusión con disco también se ha utilizado para establecer la sensibilidad a diferentes antibióticos. La dilución en agar es útil para conocer la tasa global de resistencia en un área determinada. La difusión con E–test (método del epsilómetro) está especialmente recomendada en organismos exigentes y cuando se deben probar pocos microorganismos o pocos antibióticos. Por último, la difusión con discos es un método más fácil y barato para determinar la sensibilidad *in vitro,* pero no hay muchos estudios de correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) y los diámetros de inhibición en el caso de *H. pylori,* por lo que no es el método más adecuado.

También se pueden utilizar técnicas moleculares para determinar la resistencia a antibióticos cuando se conoce la mutación que la determina. La resistencia a la claritromicina se produce por una mutación puntual en el RNA ribosomal 23S en la posición 2 142 (cambio de adenina por guanina o citocina) o en la posición 2 143 (cambio de adenina por guanina). La detección de las mutaciones que confieren resistencia a claritromicina en *H. pylori* se ha realizado mediante PCR, técnicas de secuenciación y de hibridación (FISH). La ventaja de las técnicas moleculares es la rapidez en obtener resultados y la excelente correlación con la sensibilidad obtenida por métodos fenotípicos, pero su principal desventaja es que únicamente sirve para detectar resistencia a macrólidos, y la disponibilidad de este tipo de técnicas es limitada. Cuando no sea posible realizar cultivo con pruebas tradicionales de susceptibilidad a antibióticos en poblaciones con altas tasas de resistencia a antibióticos o posterior a fallas a tratamiento, se recomienda realizar pruebas moleculares para detección del *Helicobacter pylori* y determinación de resistencia a claritromicina y a fluoroquinolonas en biopsias gástricas.

## Selección de pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori* en situaciones clínicas especiales

El éxito de las pruebas que requieren toma de biopsias gástricas para el diagnóstico de *H. pylori* depende de que la metodología para la toma de biopsias sea adecuada. Se recomienda tomar al menos cuatro biopsias (dos de cuerpo y dos de antro gástrico) en estos casos. En situaciones clínicas en las que la densidad de la colonización gástrica por *H. pylori* disminuye (como en presencia de metaplasia intestinal, atrofia gástrica, cáncer gástrico o hemorragia gastrointestinal activa) los métodos diagnósticos basados en biopsia tienen menor sensibilidad y debe valorarse el empleo de un segundo método diagnóstico (prueba no invasiva) antes de descartar la presencia de *H. pylori* de manera definitiva. En el caso de pacientes con cáncer gástrico algunos estudios han mostrado que las biopsias de antro se asocian con una menor sensibilidad para la detección de *H. pylori,* por lo que se recomienda tomar biopsias de cuerpo en la parte alta de la curvatura gástrica.

El cuadro agudo de hemorragia digestiva proximal constituye una situación clínica especial debido a que se asocia con una disminución en la sensibilidad de algunas pruebas diagnósticas. Por este motivo se recomienda que en caso de que el resultado de la prueba inicial sea negativo, se realice una nueva prueba cuatro a ocho semanas después del episodio de hemorragia, mediante histología o prueba de aliento.

Cuando se utilizan la prueba de aliento $C_{13}$ o $C_{14}$, prueba rápida de ureasa, histología, cultivo y prueba de antígenos fecales, es importante que el paciente no haya recibido medicación con antagonistas de los receptores $H_2$ de la histamina ($ARH_2$) ni inhibidores de la bomba de protones (IBP) en las últimas dos semanas, ni antibióticos durante las cuatro semanas previas al estudio. La sensibilidad de la prueba de aliento en pacientes con gastrectomía tipo Billroth II es muy pobre, por lo que se debe utilizar otro método para diagnosticar la presencia de *H. pylori* en ellos. La prueba serológica cuantitativa IgG validada puede ser útil para el diagnóstico inicial en el contexto clínico de pacientes que hayan utilizado recientemente IBP o $ARH_2$, hemorragia digestiva, presencia de atrofia o neoplasia gástrica, así como cuando el paciente no pueda suspender los IBP o $ARH_2$ por el tiempo antes referido.

Es importante destacar que se deberá dar tratamiento a todos los pacientes que tengan una prueba positiva, por lo cual no se debe realizar la prueba si no se tiene la intención de tratar. Se recomienda realizar pruebas diagnósticas para detección y tratamiento de *H. pylori* en los siguientes casos: úlcera péptica (gástrica o duodenal) activa o antecedente de úlcera péptica con o sin complicaciones, dispepsia no investigada sin datos de alarma, gastritis atrófica o metaplasia intestinal diagnosticada en biopsias gástricas, cáncer gástrico, linfoma gástrico tipo MALT. También deberá considerarse en

**Cuadro 16–1. Pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori:* pruebas no invasivas**

| Pruebas no invasivas | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Prueba** | **Tipo (técnica)** | **Validez y seguridad de prueba** | **Utilidad según situación clínica** | **Observaciones** |
| Pruebas serológicas (sangre total) | Indirecta | S 85 a 94%<br>E 75 a 93%<br>VPP 64% | IgG para estudios epidemiológicos | La cualitativa no distingue infección activa o pasada<br>Barata y disponible<br>Confiable en áreas de alta prevalencia<br>Cualitativa: no recomendada después de tratamiento<br>Cuantitativa validada (IgG): puede ser útil en uso reciente de IBP, $ARH_2$, HTDP, atrofia o neoplasia gástrica<br>No usar prueba serológica por digitopunción ni pruebas no validadas |
| Prueba de antígenos fecales | Indirecta | S 95%<br>E 94 a 98%<br>VPP 84% | Paciente no tratado* que no requiere endoscopia<br>Paciente tratado* que no requiere endoscopia | Baratos<br>Poco utilizados<br>Monoclonales: alta sensibilidad y especificidad antes y después del tratamiento<br>Las pruebas monoclonales validadas tienen una efectividad comparable con la prueba de aliento |
| Prueba de aliento con $C_{13}$ o $C_{14}$ | Indirecta | S 95%<br>E 96%<br>VPP 88% | Paciente no tratado* que no requiere endoscopia<br>Paciente tratado* que no requiere endoscopia (prueba de elección) | Recomendada para diagnóstico de *H. pylori* antes de tratamiento<br>Prueba de elección para confirmar erradicación<br>Preferir $C_{14}$ en niños o embarazadas |

*Con IBP, antibióticos o ambos. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; IBP: inhibidor de bomba de protones; $ARH_2$: antagonista de receptores $H_2$ de histamina; HTDP: hemorragia de tubo digestivo proximal. (Adaptado de las referencias 1, 2, 12.)

familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico, uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anemia por deficiencia de hierro inexplicable, púrpura trombocitopénica idiopática y deseo del paciente.

En todos los casos es recomendable confirmar la erradicación del *H. pylori* (prueba monoclonal de antígeno fecal o prueba de aliento con $C_{13}$ o $C_{14}$) luego de tratar a los pacientes que tengan la bacteria, para confirmar el éxito del tratamiento. El momento ideal para realizar esta prueba de control es al menos cuatro semanas después de terminar el tratamiento. En los cuadros 16–1 y 16–2 se resumen las principales características e indicaciones de las pruebas diagnósticas para *H. pylori.*

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Cuando *H. pylori* coloniza la mucosa gástrica se produce una gastritis superficial que puede permanecer así durante el resto de la vida o bien, al cabo de años o décadas, desarrollar una úlcera péptica (duodenal o gástrica) o una gastritis atrófica que podría ser el primer paso para la evolución a cáncer gástrico. También puede desarrollarse un tipo de linfoma, el linfoma gástrico tipo MALT (linfoma gástrico de células B de tejido linfoide asociado a la mucosa). No se conoce claramente por qué en unos pacientes la infección es casi asintomática mientras que en otros se producen las enfermedades digestivas antes mencionadas. Se considera que la interacción de factores genéticos del paciente, factores ambientales (condiciones socioeconómicas, tabaquismo, tipo de dieta) y factores de virulencia propios de la bacteria pueden determinar el tipo y grado de daño que genera la presencia de *Helicobacter pylori.* Aun cuando se conoce que ciertos factores de virulencia de *H. pylori* y algunos polimorfismos genéticos del huésped determinan el riesgo de un individuo de desarrollar enfermedades, no hay evidencia de que una estrategia para investigar estos factores a través de pruebas diagnósticas tenga alguna utilidad.

### Gastritis

Existe una estrecha asociación entre *H. pylori* y gastritis. La gastritis que se origina después de la infección

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 16–2. Pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori:* pruebas invasivas**

| Pruebas invasivas | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Prueba** | **Tipo (técnica)** | **Validez y seguridad de prueba** | **Utilidad según situación clínica** | **Observaciones** |
| Prueba rápida de ureasa | Indirecta | S > 98%<br>E 99 a 100%<br>VPP 99% | Paciente no tratado* que requiere endoscopia | Rápida y barata |
| | | | Paciente tratado* que requiere endoscopia | Menor sensibilidad después del tratamiento y en casos de hemorragia activa |
| | | | | Ácido cítrico previo a la prueba aumenta su efectividad |
| Histopatología | Directa | S > 95%<br>E > 96% | Paciente tratado* que requiere endoscopia | Puede usarse tinción HyE, Giemsa, de plata o Warthin Starry |
| | | | Para evaluar lesiones de la mucosa gástrica (atrofia, metaplasia, displasia, neoplasia) | La detección mejora por uso de tinciones especiales |
| Cultivo | Directa | S 80 a 98%<br>E ≈ 100% | Paciente tratado refractario que requiere endoscopia y determinar sensibilidad a antibióticos | Altamente específico, pero poco sensible si no usa medios de transporte adecuados |
| | | | | Para evaluar resistencia a antibióticos<br>Requiere experiencia y pericia<br>Caro y poco disponible |
| Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | Indirecta | S 83%<br>E 98% | Para detección de la bacteria y determinar sensibilidad a antibióticos (resistencia) o factores de virulencia | Sensible y específica |
| | | | | Generalmente se realiza en biopsia gástrica (invasiva), aunque puede realizarse en orina y saliva (no invasiva) |
| | | | | No normalizada<br>Se considera experimental |

*Con IBP, antibióticos o ambos. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; HyE: hematoxilina y eosina. (Adaptado de las referencias 1, 2, 12.)

por *H. pylori* puede desarrollarse sin manifestaciones o bien manifestarse con cuadro típico de gastritis aguda (dolor epigástrico, náusea y vómitos). Su curso es de 7 a 10 días. Es poco frecuente establecer el diagnóstico en estos casos. La gastritis aguda puede evolucionar a eliminación espontánea de *H. pylori* o a gastritis crónica, lo cual ocurre con mayor frecuencia. Virtualmente todos los sujetos *H. pylori*–positivos desarrollan gastritis crónica. La gastritis crónica se caracteriza por infiltración inflamatoria crónica, constituida por linfocitos y células plasmáticas, con presencia de folículos linfoides y un grado variable de actividad (infiltración inflamatoria aguda).

En la clasificación del Sistema Sydney a esta gastritis se la denomina "gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori"* y puede presentar actividad o no. La gastritis crónica puede evolucionar hacia la atrofia que afecta al antro gástrico y se extiende en dirección al cuerpo, y también se puede asociar con metaplasia intestinal como respuesta a la agresión crónica. En áreas metaplásicas no se detecta *H. pylori* y la inflamación es menor que en las no metaplásicas. La atrofia y la metaplasia son dos procesos diferentes que pueden presentarse de forma independiente En la actualidad se ha propuesto una nueva clasificación, conocida como OLGA *(operative link on gastritis assessment),* que se correlaciona más con el riesgo de progresión neoplásica. En este sistema se toma en consideración la presencia y el grado de gastritis atrófica (estadio I a IV) y su topografía (antral o en cuerpo gástrico). Un estudio recientemente pre-

**Cuadro 16–3. Sistema OLGIM para estadificación de metaplasia intestinal en mucosa gástrica**

| | Biopsias de antro gástrico (incluyendo *Incisura angularis)* | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Biopsias de cuerpo gástrico** | **Grado de metaplasia intestinal** | **Sin MI (grado 0)** | **MI leve (grado 1)** | **MI moderada (grado 2)** | **MI severa (grado 3)** |
| | Sin MI (grado 0) | Estadio 0 | Estadio I | Estadio II | Estadio III |
| | MI leve (grado 1) | Estadio I | Estadio I | Estadio II | Estadio III |
| | MI moderada (grado 2) | Estadio II | Estadio II | Estadio III | Estadio IV |
| | MI severa (grado 3) | Estadio II | Estadio III | Estadio IV | Estadio IV |

MI: metaplasia intestinal. (Adaptado de la referencia 10.)

sentó una modificación de esta clasificación, conocida como OLGIM, en la cual se consideró la presencia y el grado de metaplasia intestinal en lugar de la gastritis atrófica (cuadro 16–3). Esta clasificación logró un mayor índice de acuerdo entre patólogos y mostró una mejor correlación con el riesgo de progresión neoplásica.

También se ha mencionado una relación potencial entre la infección por *H. pylori* y la presencia de gastritis autoinmunitaria. Desafortunadamente, ha sido difícil confirmar un nexo etiológico que demuestre esta relación porque *H. pylori* suele desaparecer en la mucosa gástrica atrófica, por lo que esta relación no se ha probado de manera concluyente.

## Dispepsia

*Helicobacter pylori* es causa de los síntomas de dispepsia solamente en una pequeña proporción de los pacientes.[10] No obstante, el más reciente consenso internacional de manejo de la infección por *H. pylori* (Maastricht IV) recomienda como apropiada la estrategia de "prueba y tratamiento" en poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori* (> 20%) en el caso de que pacientes con dispepsia no investigada y sin datos de alarma sean sometidos a prueba diagnóstica para *H. pylori* y se traten los casos positivos. Se considera que ésta puede ser una estrategia costo–efectiva en estos casos. Esta estrategia no es válida en pacientes de edad avanzada o cuando el paciente presente datos de alarma (anemia, pérdida de peso, hemorragia). Las pruebas diagnósticas que se recomiendan para esta estrategia de "prueba y tratamiento" son la prueba de aliento con $C_{13}$ $C_{14}$ y la prueba monoclonal de antígenos fecales.

En el caso de dispepsia funcional hay más controversia respecto a la utilidad de erradicar *H. pylori*. El Consenso Internacional Maastricht IV refiere que erradicar al bacilo produce mejoría a largo plazo de la dispepsia en 1 de cada 12 pacientes (NNT = 12), lo cual resulta más efectivo que cualquiera de los otros tratamientos en dispepsia funcional.

## Úlcera péptica

*Helicobacter pylori* favorece la formación de úlceras gástricas y duodenales al alterar diversos aspectos de la fisiología gastrointestinal. Algunas de las alteraciones que produce son aumento de la secreción gástrica del ácido clorhídrico, aparición de metaplasia gástrica a nivel duodenal, estimulación de la respuesta inmunitaria del huésped y reducción de la efectividad de los mecanismos de defensa gastroduodenal, entre otras.

Estudios previos han estimado que el riesgo de presentar úlcera péptica a lo largo de la vida oscila entre 10 y 20% en sujetos infectados por la bacteria. *H. pylori* es el factor causal más frecuente de la úlcera péptica; su presencia se asocia con mayores tasas de recurrencia y complicaciones posteriores. La complicación más común de la úlcera péptica es la hemorragia digestiva y se presenta en 10 a 20% de pacientes con úlcera péptica asociada a *H. pylori*. La infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de desarrollar úlcera péptica en pacientes que consumen AINE y ácido acetilsalicílico (AAS). Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de presentar úlcera péptica en pacientes que utilizan AINE o AAS, por ello se recomienda buscar y erradicar la bacteria en estos pacientes o en quienes vayan a iniciar consumo crónico de estos medicamentos.

Se recomienda investigar la presencia de la bacteria en todo paciente con úlcera péptica y, en caso de que esté presente, dar tratamiento, corroborando posteriormente que la bacteria fue erradicada. Esta erradicación del *H. pylori* es importante para lograr la cicatrización de las úlceras pépticas y además tiene un papel relevante en la prevención de la recurrencia de las mismas, por lo que esta estrategia resulta costo–efectiva. En el caso de úlcera duodenal no complicada asociada con *H. pylori* se recomienda únicamente dar tratamiento de erradicación a la bacteria y no se requiere tratamiento posterior con inhibidores de bomba de protones (IBP). Para el tratamiento de las úlceras duodenales complicadas y las úlceras gástricas asociadas a *H. pylori* se recomienda dar esquema de erradicación para la bacteria y prolongar el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento con IBP posterior al tratamiento de erradicación. En los pacientes con hemorragia digestiva proximal secundaria a úlcera péptica con presencia de *H. pylori* es adecuado iniciar el tratamiento de erradicación tan pronto como se reinicie la vía oral.

## Cáncer gástrico

En el año 1994 la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC) incluyó a *H. pylori* como agente biológico carcinógeno para el hombre (categoría 1) basándose en evidencias epidemiológicas que lo asocian con cáncer gástrico. El adenocarcinoma gástrico es una de las pocas neoplasias malignas en las que se ha establecido que un agente infeccioso *(H. pylori)* tiene un destacado papel etiológico. *Helicobacter pylori* es la primera causa de cáncer gástrico a nivel mundial y se ha asociado tanto a cáncer gástrico de tipo intestinal como a cáncer gástrico difuso. Esta bacteria es responsable de 75% de los cánceres gástricos no cardiales y linfomas gástricos. Su presencia aumenta seis veces el riesgo de presentar cáncer gástrico. Se considera que la erradicación temprana de *H. pylori* podría prevenir de 60 a 80% de los casos de cáncer gástrico. Sin embargo, la carcinogénesis gástrica no puede ser explicada solamente por el *H. pylori*, ya que de los individuos infectados únicamente una minoría (2 a 5%) desarrollan cáncer gástrico, mientras que la mayoría desarrollan lesiones gástricas no neoplásicas. Existen tres factores que determinan el riesgo de presentar cáncer gástrico a través de una compleja interacción:

1. La bacteria (factores de virulencia).
2. El huésped (factores genéticos, polimorfismos de citocinas inflamatorias).
3. El medio ambiente (factores dietéticos).

La infección crónica por *H. pylori* genera gastritis crónica activa no atrófica. Algunos factores de virulencia de la bacteria, como CagA y VacA, tienen un papel importante en determinar la severidad de la gastritis al generar un mayor daño. Además, se ha sugerido que CagA se asocia con inactivación de proteínas de supresores tumorales (como p53, TP53, TP73, APC y TFF, entre otros), y las cepas de *H. pylori* portadoras del gen para esta citotoxina tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer gástrico. Hay evidencia suficiente de que la infección por *H. pylori* causa efectos mutagénicos en las células del epitelio gástrico.

Inicialmente la infección causa gastritis crónica activa (al principio de tipo superficial y posteriormente profunda) y varios años o incluso décadas más tarde puede originar lesiones como la atrofia gástrica multifocal, que se considera ya una lesión precursora de cáncer gástrico. A lo largo de varios años la metaplasia intestinal puede desarrollarse, al principio como metaplasia intestinal completa y más adelante como metaplasia intestinal incompleta. Esta secuencia de eventos y de lesiones precursoras puede finalmente llevar al desarrollo de displasia gástrica y carcinoma invasor (adenocarcinoma). Cada una de estas etapas está bien caracterizada desde el punto de vista histológico y representa una cascada de eventos continuos en la carcinogénesis gástrica. Los cambios histopatológicos que se presentan a nivel morfológico indican que el desarrollo de cáncer gástrico es raro en ausencia de gastritis crónica activa y que la extensión y severidad de la gastritis, la atrofia y la metaplasia intestinal se correlacionan con el riesgo de presentar cáncer. Las etapas de la carcinogénesis gástrica inducida por *H. pylori* se presentan en la figura 16–1.

La gastritis crónica no atrófica es una lesión caracterizada por la infiltración de la mucosa gástrica por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas en la que no hay pérdida de glándulas gástricas. Se considera activa

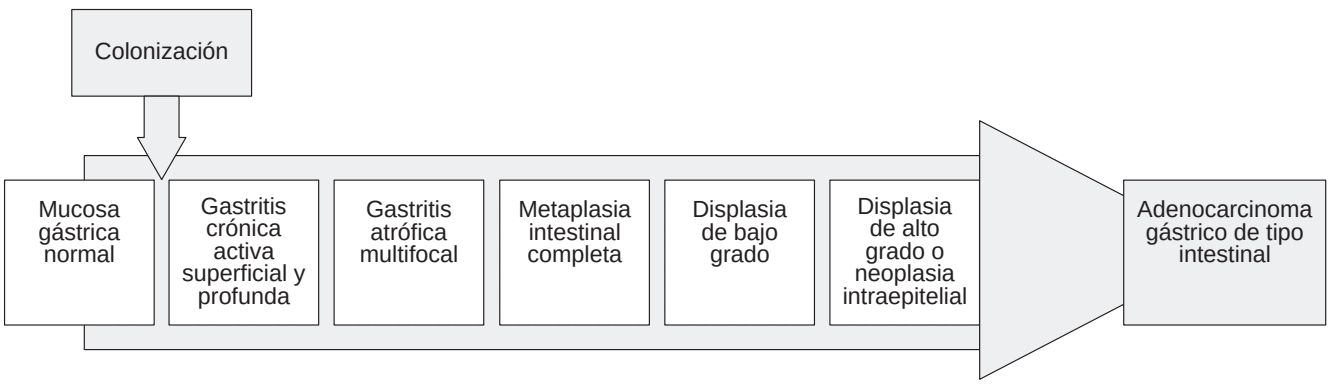



**Figura 16–1.** Etapas de la carcinogénesis gástrica. Adaptado de las referencias 15 y 16.

cuando se encuentran neutrófilos polimorfonucleares (PMN) como marcadores de inflamación aguda. Esta gastritis se localiza predominantemente en el antro gástrico. Los neutrófilos activados generan estrés oxidativo a través de la sintetasa del óxido nítrico como respuesta a la inflamación. Esto lleva a la producción de radicales libres de oxígeno y compuestos nitrogenados (óxido nítrico, nitritos, superóxido y iones hidroxilo), que son carcinogénicos y mutagénicos que causan daño en el DNA celular favoreciendo la transformación maligna del tejido afectado. La cascada precancerosa de lesiones avanza en algunos pacientes en los cuales se presenta pérdida de glándulas (atrofia) inicialmente en antro (cerca de incisura *angularis)* y más tarde en cuerpo gástrico. La atrofia a este nivel causa hipoclorhidria, la cual permite el desarrollo de otros microorganismos que producen metabolitos nitrogenados con potencial carcinógeno. Dependiendo de la severidad de la atrofia, las glándulas perdidas se sustituyen por tejido fibroso de tipo estromal. Esto es un disparador para que las células madre derivadas de médula ósea se introduzcan en el tejido gástrico. Las glándulas gástricas y el epitelio foveolar pueden también ser reemplazados por células con fenotipo intestinal de características similares a la mucosa de intestino delgado (con borde en cepillo, células caliciformes y producción de mucina), dando origen a metaplasia intestinal completa, y posteriormente puede adquirir características morfológicas con fenotipo de mucosa colónica (células caliciformes) y dar origen a metaplasia intestinal incompleta. Estos dos tipos de metaplasia tienen características inmunohistoquímicas diferentes. Esta transformación fenotípica suele darse a lo largo de décadas y se presenta de manera progresiva. En los pacientes jóvenes habitualmente predomina la metaplasia intestinal completa, mientras que en los pacientes de edad más avanzada o con metaplasia más extensa suele predominar la metaplasia intestinal incompleta. La tasa de progresión de metaplasia intestinal a displasia (por 100 personas–año) es de 2.1 en menores de 40 años y de 4.0 en mayores de esta edad. La displasia se caracteriza por cambios en la morfología del núcleo celular y de la arquitectura celular. Se encuentran núcleos grandes, hipercromáticos, con alteraciones en la polaridad y arquitectura celular irregular. La displasia se puede catalogar como leve o severa dependiendo del grado de atipia nuclear y de distorsión celular. Es considerada una neoplasia intraepitelial. La progresión de displasia a carcinoma invasor se presenta en 60 a 85% de los casos.

Está indicado el seguimiento de los pacientes con lesiones preneoplásicas, sobre todo en el caso de metaplasia intestinal.

Recientemente se ha descubierto que la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori* resulta en daño continuo, lo cual lleva a que las células madre periféricas proliferen para reparar el tejido dañado. Estas células madre periféricas no tienen mecanismos de control de crecimiento normales, por lo que pueden acumular mutaciones. Además, en este contexto los mecanismos de apoptosis habituales se encuentran suprimidos, para permitir la reparación tisular. La pérdida o el daño de las células madre periféricas que se encuentran en la mucosa gástrica favorece el reclutamiento e inclusión en la mucosa gástrica de células madre de la médula ósea, fenómeno conocido como "migración de células madre de la médula ósea". Estas células actúan como una segunda línea de defensa para la reparación tisular en situaciones de daño mucoso severo. Debido a que estas células tienen una capacidad mutagénica inherente, el estímulo proliferativo persistente a través de citocinas y factores de crecimiento puede favorecer mutaciones que lleven a metaplasia, displasia y finalmente a cáncer gástrico.

Debido a que la infección por *H. pylori* y la subsecuente gastritis atrófica se consideran los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, en los últimos años se ha investigado acerca de la utilidad de medir anticuerpos IgG anti–*H. pylori,* niveles de pepsinógeno I y II (PG I y PG II) y niveles séricos de gastrina para escrutinio de esta patología. Las pruebas serológicas validadas y los marcadores de atrofia (PG I y PG II) son las mejores pruebas no invasivas para identificar a sujetos que tengan un riesgo mayor de desarrollar cáncer. Este abordaje diagnóstico pudiera ser apropiado para escrutinio en poblaciones de alto riesgo para cáncer gástrico, pero aún está por definirse su utilidad en la población general.

Se ha observado que una dieta rica en β carotenos, retinol, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio, asociada con la erradicación de *H. pylori,* ha logrado la regresión de lesiones precancerosas gástricas tales como atrofia gástrica y metaplasia intestinal.

La erradicación del *H. pylori* es la estrategia más prometedora para disminuir la incidencia de cáncer gástrico. No se ha demostrado una diferencia entre la incidencia de cáncer gástrico en pacientes *H. pylori*–positivos erradicados a edad temprana y la población general; sin embargo, se ha observado una incidencia significativamente mayor cuando los individuos *H. pylori*–positivos fueron erradicados a edades más avanzadas. La erradicación de la bacteria frena la respuesta inflamatoria y disminuye o frena la progresión de la atrofia gástrica. En algunos casos podría revertir la atrofia gástrica. Una erradicación temprana en el curso de la infección reduce

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico debido a que limitaría la extensión y el grado de la lesión gástrica. El riesgo se reducirá de manera más efectiva cuando la erradicación se lleve a cabo antes del desarrollo de lesiones preneoplásicas (atrofia, metaplasia intestinal). La evidencia respecto a la regresión de atrofia gástrica posterior a la erradicación de la bacteria es controversial y no hay evidencia de que dicha erradicación pueda favorecer la regresión de metaplasia intestinal. Pese a la erradicación de *H. pylori* puede todavía producirse un cáncer gástrico debido a la continua progresión de las lesiones precancerosas. Puede ocurrir que un cáncer incipiente ya se encuentre presente en el momento de la erradicación, o bien que la infección prolongada cause cambios irreversibles en la mucosa gástrica que pudieran dar origen a cáncer gástrico aun sin la presencia de la bacteria.

Una estratificación del riesgo en pacientes con lesiones gástricas premalignas es útil y debe determinarse con base en la severidad y distribución de esas lesiones. Las lesiones preneoplásicas de alto riesgo requieren seguimiento endoscópico.

Aún no se define claramente la periodicidad óptima de dicho seguimiento. Es claro que la erradicación de la bacteria de manera oportuna es una de las estrategias más prometedoras para disminuir la incidencia de cáncer gástrico, pero falta que sea identificado el "punto de no retorno" (momento en el cual las lesiones precancerosas pasan de ser reversibles a ser irreversibles) en la carcinogénesis gástrica.

La erradicación de *H. pylori* en pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico es costo–efectiva y debe considerarse un abordaje de "prueba y tratamiento" en este tipo de población.

La erradicación de *Helicobacter pylori* para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico se debe considerar en los siguientes casos:

- Familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico.
- Pacientes con antecedente de neoplasia gástrica (adenocarcinoma o linfoma tipo MALT) tratada por endoscopia o con resección gástrica subtotal.
- Pacientes con pangastritis, gastritis predominante de cuerpo gástrico o atrofia severa.
- Pacientes con inhibición crónica de ácido (por más de un año).
- Pacientes con factores ambientales de alto riesgo para cáncer gástrico (tabaquismo intenso, exposición a asbesto, carbón o cemento).
- Pacientes *H. pylori*–positivos con miedo a desarrollar cáncer gástrico.

## Linfoma gástrico tipo MALT

Los pacientes infectados por *H. pylori* tienen un riesgo seis veces mayor de desarrollar linfoma gástrico tipo MALT (linfoma gástrico de células B del tejido linfoide asociado a mucosas), que se presenta en cerca de 1% de los pacientes infectados. 90% de los pacientes con linfoma MALT son positivos para *H. pylori.* Es un tipo de linfoma que se localiza de preferencia en el antro del estómago, dado que es la zona donde existe más tejido linfoide. El linfoma tipo MALT es un linfoma no Hodgkin extraganglionar que se caracteriza por la replicación lenta de linfocitos tipo B en la mucosa gástrica. El desarrollo de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica es estimulado por la colonización por *H. pylori.* Varios estudios apoyan la asociación de *H. pylori* con esta enfermedad, puesto que tras la erradicación de la bacteria se ha observado la regresión del linfoma. La erradicación de la bacteria es la primera línea de tratamiento para linfoma tipo MALT de bajo grado (linfoma gástrico tipo B de bajo grado de la zona marginal), ya que en pacientes con este tipo de linfoma lleva a una remisión completa en 60 a 80% de los pacientes con linfoma de bajo grado en estadios iniciales de la enfermedad. Sin embargo, de 10 a 35% de los pacientes con remisión inicial pueden presentar enfermedad recurrente, por lo cual se recomienda vigilancia a largo plazo en estos casos. Cuando está presente la translocación t(11,18) la erradicación por lo general resulta inefectiva, y estos pacientes requieren tratamiento coadyuvante o alterno con quimioterapia o radioterapia cuando el linfoma no responde o si progresa a pesar de la erradicación de *H. pylori.*

## Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Estudios epidemiológicos han demostrado una correlación negativa entre la prevalencia de *H. pylori* y la de ERGE y sus complicaciones (esofagitis erosiva, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico). Se ha considerado que la gastritis inducida por la infección por *H. pylori* a nivel del cuerpo gástrico reduce la secreción ácida del estómago, lo cual pudiera actuar como un factor protector para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

El Consenso de Maastricht IV establece que en general la presencia de *H. pylori* no tiene efecto sobre la severidad de los síntomas, la recurrencia de los síntomas ni en la efectividad del tratamiento de ERGE. Su erradicación no exacerba los síntomas de reflujo ni afecta su tratamiento.

## Manifestaciones extradigestivas

Se ha asociado la infección por *H. pylori* con el desarrollo de diferentes enfermedades no digestivas, como cardiovasculares (aterosclerosis, cefalea primaria, fenómeno de Raynaud primario), hematológicas (púrpura trombocitopénica idiopática, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina $B_{12}$), dermatológicas (rosácea, alopecia *areata*, urticaria idiopática crónica), neurológicas (parkinsonismo idiopático, enfermedad de Alzheimer), endocrinológicas (diabetes mellitus, obesidad), autoinmunitarias (síndrome de Sjögren, neuropatía isquémica óptica anterior no arterítica), hepáticas (encefalopatía hepática, cirrosis), ginecológicas (preeclampsia, hiperemesis gravídica, ovario poliquístico), respiratorias (bronquitis crónica, asma bronquial, cáncer de pulmón) y oftalmológicas (glaucoma). Sin embargo, el papel del *Helicobacter pylori* como disparador de estas enfermedades no ha sido demostrado de manera concluyente en la mayoría de los casos.

Las enfermedades extradigestivas que parecen tener mayor evidencia de que pudieran relacionarse con la presencia de *Helicobacter pylori* son la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y la anemia por deficiencia de hierro.

En el caso de la púrpura trombocitopénica idiopática, revisiones sistemáticas de la literatura han mostrado hasta 50% de respuesta en los pacientes con PTI posterior a la erradicación del *H. pylori* (razón de momios 14.5). Se considera que la presencia de CagA y VacA tiene un papel importante mediante un mecanismo de mimetismo molecular que lleva a la producción de anticuerpos contra las plaquetas.

En algunos casos la erradicación de la bacteria ha logrado la curación de los pacientes con PTI, en otros la presencia de *H. pylori* se ha considerado un factor agravante de la situación más que un favor causal, y un tercer grupo de pacientes con PTI no muestran mejoría después de la erradicación

En pacientes con anemia por deficiencia de hierro no explicada, PTI y deficiencia de vitamina $B_{12}$ se recomienda la búsqueda de *H. pylori* y su erradicación. La evidencia disponible en la actualidad con respecto al papel de *Helicobacter pylori* como agente causal de otras enfermedades extradigestivas no es concluyente.

La evidencia disponible tampoco ha mostrado de manera definitiva un papel protector de *H. pylori* en enfermedades tales como asma, atopia ni obesidad y sus enfermedades asociadas, ni se ha demostrado que su erradicación pueda causarlas o empeorar su historia natural.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## TRATAMIENTO

La meta del tratamiento para *Helicobacter pylori* es eliminar a la bacteria, lo cual deberá ser corroborado por una prueba para detección de *H. pylori* negativa cuatro semanas después de haber concluido el mismo. El tratamiento ideal debe ser bien tolerado, con mínimos efectos adversos y costo–efectivo. Existen diversos factores que deben tomarse en consideración para la elección del esquema de tratamiento de erradicación para *H. pylori;* los principales son: prevalencia de la resistencia local a antibióticos, costo–efectividad y disponibilidad de los medicamentos, alergias o intolerancias a medicamentos, tratamientos previos, facilidad de administración, efectos adversos, dosis recomendadas y duración del tratamiento, entre otros. Siempre se debe enfatizar que el éxito en la erradicación depende de una adherencia plena al tratamiento indicado, por lo que hay que explicar con claridad al paciente el esquema indicado, sus efectos colaterales y la importancia del apego al tratamiento.

En años recientes se ha visto que el éxito del tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* ha disminuido de manera considerable por un aumento, a nivel global, en la resistencia bacteriana a diversos antibióticos. Esta resistencia es un factor clave en el fracaso de la erradicación. Las tasas de resistencia a los antibióticos están aumentando a nivel mundial, presentan variación geográfica y son más altas en los países en desarrollo. Los factores que más se asocian a la resistencia bacteriana a los antibióticos son la exposición previa al antibiótico y el apego al tratamiento.

## Esquemas de tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori*

A continuación se presentan algunos de los esquemas de tratamiento que han sido recomendados para lograr la erradicación de *Helicobacter pylori:*

a. Terapia triple convencional con claritromicina:
   - IBP cada 12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h.
   - IBP cada 12 h + claritromicina 500 mg/12 h + metronidazol 500 mg/12 h.

   Con ellos se logra la erradicación en aproximadamente 70% de los casos. No se recomienda utilizar este tipo de esquema en regiones donde la resistencia a claritromicina sea mayor de 15 a 20%. En

lugares con bajas tasas de resistencia a claritromicina se recomienda como esquema empírico de primera línea. La duración de estos esquemas es por 7, 10 o 14 días. Se ha demostrado que los tratamientos por 10 a 14 días son más efectivos (tasas de erradicación 5% mayores) que el tratamiento por siete días.

Se ha establecido también que el uso de IBP en dosis altas (dos veces al día) mejora las tasas de erradicación en comparación con utilizarlo una vez al día. Algunos trabajos han presentado resultados prometedores al agregar a este esquema el uso de probióticos, lo cual disminuye los efectos adversos.

La efectividad de la triple terapia convencional con claritromicina utilizando amoxicilina es equivalente a la que usa metronidazol; sin embargo, a menudo se prefiere el uso de amoxicilina porque es mejor tolerada y sus tasas de resistencia suelen ser menores.

En pacientes alérgicos a la penicilina la combinación IBP con claritromicina y metronidazol es el tratamiento de primera línea de elección. Algunos trabajos han presentado resultados prometedores al agregar a este esquema el uso de probióticos, lo cual disminuye los efectos adversos.

b. Terapia cuádruple con bismuto:
   - IBP cada 12 h + tinidazol 1 g/12 h + tetraciclina 500 mg/6 h + bismuto 525 mg/6 h.

   Se recomienda como primera línea de tratamiento empírico en regiones con altas tasas de resistencia a claritromicina y como segunda línea de tratamiento en regiones con baja resistencia a claritromicina.[9] La duración de estos esquemas es por 7, 10 o 14 días. También se ha observado resistencia en 20 a 25% de los casos.
c. Terapia triple con levofloxacina:
   - IBP cada 12 h + levofloxacina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h por 10 días.
   - IBP cada 12 h + levofloxacina 500 mg/24 h + amoxicilina 1 g/12 h por 10 días.
   - IBP cada 12 h + levofloxacina 500 mg/12 h + claritromicina 500 mg/12 h por 10 días.

   Se recomienda como segunda línea de tratamiento empírico cuando haya fallado la terapia triple convencional con claritromicina, y también en caso de falla a la terapia cuádruple con bismuto. En pacientes alérgicos a penicilina se debe emplear IBP combinado con levofloxacina y claritromicina. Se debe tomar en cuenta la creciente resistencia a levofloxacina (oscila entre 10 y 20%) que pudiera comprometer su efectividad y limita su empleo empírico como esquema de erradicación. La duración de estos esquemas es por 5, 7 o 10 días. Se han visto mejores resultados cuando se utiliza tinidazol en lugar de metronidazol.
d. Terapia cuádruple secuencial:
   - IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g/12 h durante cinco días. Posteriormente se continúa con IBP cada 12 h + tinidazol 1 g/12 h (o metronidazol 500 mg/12 h) + claritromicina 500 mg/12 h durante cinco días más.
   - IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g/12 h durante 5 días. Posteriormente se continúa con IBP cada 12 h + tinidazol 1 g/12 h (o metronidazol 500 mg/12 h) + levofloxacina 500 mg/12 h durante 5 días más.
   - IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g/12 h durante cinco días. Posteriormente se continúa con IBP cada 12 h + tinidazol 1 g cada 12 h (o metronidazol 500 mg/12 h) + levofloxacina 500 o 750 mg/24 h durante cinco días más.

   Se recomienda como tratamiento empírico de primera línea en regiones con tasas altas de resistencia a claritromicina cuando no esté disponible la terapia cuádruple con bismuto o si existe alergia a sus componentes. Se han visto mejores resultados cuando se utiliza tinidazol en lugar de metronidazol.
e. Terapia cuádruple concomitante:
   - IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + tinidazol 1 g/12 h (o metronidazol 500 mg/8 o /12 h).

   Se recomienda como tratamiento empírico de primera línea en regiones con tasas altas de resistencia a claritromicina cuando no esté disponible la terapia cuádruple con bismuto o si existe alergia a sus componentes.

   La duración de estos esquemas es por 5, 7 o 10 días. Se han visto mejores resultados cuando se utiliza tinidazol en lugar de metronidazol.
f. Otros esquemas que se han utilizado:
   - IBP cada 12 h + azitromicina 500 mg/día durante tres días. Posteriormente se continúa con IBP cada 12 h + furazolidona 200 mg/8 h por 10 días más.
   - IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g/12 h + furazolidona 100 mg/6 h + bismuto 525 mg/6 h por 7 a 10 días.
   - IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g/12 h + rifabutina 150 mg/12 h.
   - IBP + levofloxacina + nitazoxanida + doxiciclina.
   - Terapia triple convencional con claritromicina + probióticos.

**Cuadro 16–4. Esquemas de erradicación para *Helicobacter pylori* recomendados en diversos contextos clínicos**

| | | Situaciones clínicas | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Según prevalencia de resistencia a antibióticos** | **Baja prevalencia de resistencia a claritromicina (< 20%)** | **Alta prevalencia de resistencia a claritromicina (> 20%)** | **Alérgicos a penicilina (baja prevalencia de resistencia a claritromicina)** | **Alérgicos a penicilina (alta prevalencia de resistencia a claritromicina)** |
| Esquema de erradicación recomendado — Primera línea | | Terapia triple con claritromicina:<br>IBP + claritromicina + amoxicilina<br>IBP + claritromicina + metronidazol<br>o<br>Terapia cuádruple con bismuto | Terapia cuádruple con bismuto<br>o<br>Terapia cuádruple secuencial<br>o<br>Terapia cuádruple concomitante | Terapia triple: IBP + claritromicina + metronidazol | Terapia cuádruple con bismuto |
| Segunda línea | | Terapia cuádruple con bismuto<br>o Terapia triple con levofloxacina:<br>IBP + levofloxacina + amoxicilina | Terapia triple con levofloxacina:<br>IBP + levofloxacina + amoxicilina | Terapia triple con levofloxacina:<br>IBP + levofloxacina + claritromicina | Terapia triple con levofloxacina (con antibiótico distinto a claritromicina) |
| Tercera línea | | Basado en pruebas de susceptibilidad (cultivo de *H. pylori* y prueba de susceptibilidad a antibiótico) | | | |

IBP: inhibidor de bomba de protones. Adaptado de la referencia 9.

La selección del esquema por utilizar dependerá del contexto clínico específico.

El Consenso de Maastricht IV presenta las recomendaciones que se resumen en el cuadro 16–4 para tratamientos de primera, segunda y tercera líneas según la tasa de resistencia a claritromicina y dependiendo de la alergia del paciente a penicilina.

Después del fracaso en la erradicación de *H. pylori* con un tratamiento empírico de segunda línea, el tratamiento de tercera línea deberá guiarse por cultivo de la bacteria y una prueba de susceptibilidad a antibióticos siempre que sea posible, a fin de evitar el uso de antibióticos a los cuales sea resistente el *H. pylori.*

## PREVENCIÓN

El diagnóstico oportuno y la erradicación del *Helicobacter pylori* en poblaciones de alto riesgo de cáncer gástrico reducen su incidencia y el resultado es una estrategia costo–efectiva. Esta reducción de riesgo se observa en casos en los cuales la erradicación se efectúa de manera temprana en los primeros años de vida.

La vacunación sería la mejor opción para lograr eliminar la infección por *H. pylori.* La prevención primaria de la infección a través de la vacunación en la infancia parece ser la estrategia más costo–efectiva. Por ello, el desarrollo de vacunas contra *H. pylori* continúa siendo un aspecto relevante de la investigación actual.

## REFERENCIAS


1. Ando T, Goto Y, Maeda O *et al.:* Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;14(12):181–186.
2. Atherton JC: The pathogenesis of *Helicobacter pylori*–induced gastro–duodenal disease. *Ann Rev Pathol* 2006;1:63–96.
3. Bauer B, Meyer TE: The human gastric pathogen *Helicobacter pylori* and its association with gastric cancer and ulcer disease. *Ulcers* 2011.
4. Basso D, Plebani M, Kusters JG: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15(Suppl 1):14–20.
5. Calvet D, Lehours P, Lario S *et al.:* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15(Suppl 1):7–13.
6. Correa P, Houghton J: Carcinogenesis of *Helicobacter pylori. Gastroenterology* 2007;133:659–672.
7. DeVries AC, Kuipers EJ: *Helicobacter pylori* infection and


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2010;15(Suppl 1):29–33.
8. Figura N, Franceschi F, Santucci A *et al.:* Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15(Suppl 1):60–68.
9. Ford AC, Axon ATR: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010; 15(Suppl 1):1–6.
10. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F *et al.:* Helicobacter pylori *en los países en desarrollo.* Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. Organización Mundial de Gastroenterología, 2010.
11. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19: 449–490.
12. López Brea M, Alarcón T, Baquero M *et al.:* Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Cercenado E, Cantón R (eds.): *Procedimientos en microbiología clínica.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2004.
13. Malferheiner P, Megraud F, O'Morain CA *et al.:* Management of *Helicobacter pylori* infection–the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–664.
14. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D *et al.:* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010;15 (Suppl 1):46–52.
15. Otasevic M, Nagorni A, Stankovic Dordevic D *et al.: Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Arch Oncol* 2003;11: 2333–2337.
16. Peek RM: *H. pylori* and non–HP gastritis: what's living in the stomach? En: Abreu MT, Whitcomb DC (eds.): *2011 AGA Spring Postgraduate Course. Emerging concepts and their practical applications.* Chicago, The AGA Institute, 2011:149–151.
17. Ping–I H, Kwok–Hung L, Ping–Ning H *et al.: Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:725–730.
18. Ramírez RA, Sánchez SR: *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Perú* 2008;28:258–266.
19. Raña Garibay R, Villanueva CMA, Avendaño RJM *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Generalidades. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:144–148.
20. Raña Garibay R, Huerta Iga F, Kettenhoffen EW *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:149–152.
21. Raña Garibay R, Noble Lugo A, Bielsa FMV *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2009; 74:153–160.
22. Sagaert X, van Cutsem E, De Hertogh G *et al.:* Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation–induced tumor development. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:336–346.
23. Selgrad M, Bornschein J, Rokkas T *et al.:* Clinical aspects of gastric cancer and *Helicobacter pylori*–screening, prevention, and treatment. *Helicobacter* 2010;15(Suppl 1):40–45.
24. Walker MM, Teare L, McNulty C: Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: the bug, the host and the environment? *Postgrad Med J* 2008;84:169–170.
25. Wei J, Nagy TA, Vilgelm A *et al.:* Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2010;139:1333–1343.

Capítulo 17

# Hemorragia del tubo digestivo alto

*Juan Miguel Abdo Francis, José Luis Pérez Hernández*

## DEFINICIÓN

Una hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA) consiste en la expulsión de sangre secundaria a la ruptura de un vaso sanguíneo arterial o venoso por alguna lesión del tubo digestivo localizada entre el anillo esofágico superior y el ángulo de Treitz.

## EPIDEMIOLOGÍA

El sangrado del tracto gastrointestinal superior (GI) es una urgencia médica frecuente, con una incidencia de entre 50 y 150 casos por cada 100 000 al año. La incidencia anual de hospitalización por hemorragia del tubo digestivo alto es de 1 por cada 1 000 adultos con una mortalidad estimada entre 5 y 10%. En el Reino Unido se informa una incidencia de 103 a 172 casos por cada 100 000 habitantes.

A pesar de ello, la tendencia decreciente en la presentación de la hemorragia aún no tiene un impacto importante en la mortalidad:

- 61.7/100 000 (1993–1994).
- 47.0/100 000 (2000).

Una encuesta reciente de la Sociedad Británica de Gastroenterología publicada por Kent en 2011 mostró que la tasa de mortalidad por hemorragias gastrointestinales superiores se redujo de 14% en 1993 a 10% en 2011. Los episodios de hemorragia grave, la coexistencia de enfermedades, la edad y la presentación del sangrado durante un internamiento hospitalario incrementan la mortalidad hasta 25%. En un estudio realizado en el Reino Unido en pacientes mayores de 60 años de edad sin morbilidad asociada, la mortalidad secundaria a hemorragia gastrointestinal alta fue de 0.1%.

La hemorragia gastrointestinal es causa de 300 000 hospitalizaciones al año en EUA y es más frecuente entre los hombres septuagenarios (promedio de 66 años), de acuerdo con el Registro Canadiense de HTDA no variceal.

El paciente con hipertensión portal que desarrolla varices grandes tiene un riesgo de hemorragia alta (40% a 24 meses). Cuando la hemorragia se presenta debida a la ruptura de varices la probabilidad de muerte en el primer evento es de 30% promedio, pero puede llegar a ser de 50 a 60% si ocurre recidiva en las 72 h posteriores.

### Magnitud del problema

- Representa un evento grave.
- Tiene morbimortalidad asociada.
- Tiene un impacto económico importante.
- Se requiere un equipo multidisciplinario.
- Su manejo depende de la tecnología.
- Requiere el uso de medicamentos y hemoderivados.

Por lo anterior, se puede considerar que la hemorragia gastrointestinal constituye una auténtica urgencia en la práctica del gastroenterólogo, cuya gravedad aumenta cuando se presenta entre los adultos mayores. La alta prevalencia de lesiones ulcerosas y gastritis erosivas asociadas con los medicamentos, la presencia de *Heli-*

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

*cobacter pylori* y los estados de hipersecreción han llevado a la úlcera péptica a ocupar los primeros lugares como causa de hemorragia alta no variceal en diversas estadísticas publicadas.

En informes recientes de EUA se establece que la hemorragia asociada a úlcera péptica ocupa 50% de las causas de hemorragia a pesar de la tendencia al decremento de las complicaciones de la enfermedad ulcerosa asociadas al uso de medicamentos potentes como los inhibidores de la bomba de ácido, y que sigue siendo causa de hospitalización y muerte.

## ETIOLOGÍA

### Esófago

1. Varices esofágicas.
2. Esofagitis (péptica, sustancias cáusticas, etc.).
3. Desgarros (síndrome de Mallory–Weiss).
4. Tumores (pólipos, cáncer, etc.).
5. Úlcera (péptica, infecciosa, etc.).
6. Cuerpos extraños.
7. Quemaduras.

### Estómago

1. Gastritis y gastropatías.
2. Varices gástricas.
3. Úlcera péptica.
4. Úlceras agudas asociadas a quemaduras o politraumatismos.
5. Malformaciones vasculares.
6. Cuerpos extraños.
7. Tumores gástricos: cáncer.
   - Linfomas.
   - Leiomiomas.
   - Pólipos.

### Duodeno

1. Úlcera duodenal.
2. Duodenitis (péptica, parasitaria).
3. Tumores duodenales (cáncer, pólipos, etc.).
4. Varices duodenales.
5. Malformaciones vasculares.
6. Hemofilia.

## FISIOPATOLOGÍA

La pérdida del volumen circulante desencadena una serie de eventos fisiopatológicos, cuyo fin es garantizar el aporte de sangre al cerebro y al corazón. La gravedad del proceso patológico estará en relación con la magnitud y la velocidad de la pérdida hemática. La disminución del volumen circulante ocasiona que baje el gasto cardiaco por disminución del aporte sanguíneo al corazón. Esto condiciona respuestas vasopresoras mediadas por la estimulación de barorreceptores carotídeos que conllevan a una vasoconstricción generalizada del territorio esplácnico y liberación de hormona antidiurética y aldosterona. La consecuencia de la redistribución de flujos incide en el riñón con daño a los sistemas colectores y presencia de insuficiencia renal aguda. Asimismo, suceden alteraciones bioquímicas en los tejidos secundarias a hipoxia.

En las pérdidas crónicas se establecen mecanismos de compensación con *cor pulmonale* crónico. En los eventos agudos que no se limitan se puede presentar estado de choque.

## CUADRO CLÍNICO

La hemorragia del tubo digestivo alto posee un espectro clínico amplio que incluye:

- Hemorragia oculta con anemia.
- Hematemesis y melena.
- Rectorragia franca.
- Choque hipovolémico.

La hemorragia del tubo digestivo se clasifica en diferentes grupos para su estudio y tratamiento. Por su presentación se divide en aguda y crónica. La aguda se define como la pérdida hemática súbita que produce cambios hemodinámicos inmediatos, como taquicardia, hipotensión e incluso síncope si ésta es mayor de 1 500 mL, aunque cuando es menor de 500 mL no produce síntomas relevantes. La hemorragia digestiva crónica es la pérdida de sangre que se presenta en forma intermitente y lenta, que en general produce síntomas a largo plazo (meses), como síndrome anémico, melena o rectorragia discretas y frecuentemente imperceptibles.

Por su localización, la hemorragia aparece en el tubo digestivo alto o bajo; el límite arbitrario es el ángulo de

Treitz, localizado en la cuarta porción del duodeno. Se sabe que la hemorragia de la tercera y cuarta porción del duodeno se comporta como hemorragia digestiva baja con rectorragia, lo cual también aplica a la hemorragia profusa por varices y úlcera péptica. Además, la hemorragia digestiva alta se subdivide en sangrado variceal (relacionado directamente con la hipertensión portal) y sangrado no variceal. Al enfrentarse a un paciente con hemorragia digestiva es muy importante definir si ésta es aguda o crónica, si su etiología es de tubo digestivo alto o bajo y, por supuesto, si compromete hemodinámicamente al paciente, por lo que los antecedentes —una semiología y exploración física correctas— proporcionarán elementos para sospechar la causa de la hemorragia. Hay que tener en cuenta que, al tratar a enfermos con hemorragia digestiva en forma aguda, la realización rápida del diagnóstico o la sospecha diagnóstica será fundamental para iniciar el tratamiento adecuado, aunque en las hemorragias digestivas crónicas el enfoque es muy diferente. En las hemorragias agudas se debe evaluar rápidamente el estado hemodinámico del paciente e iniciar las medidas de reanimación necesarias, así como determinar el origen de la hemorragia, detenerla y prevenir una hemorragia recurrente. En la evaluación de un paciente con hemorragia digestiva, el primer problema que se presenta es saber si las manifestaciones tienen su origen en el tubo digestivo, ya que un grupo de pacientes con hemorragia pulmonar manifiestan datos clínicos de hemorragia digestiva (hematemesis, melena o incluso rectorragia), aunque este grupo presenta hemoptisis, cuyo dato significativo es el burbujeo en la sangre.

La hemorragia digestiva se manifiesta de cinco formas. La hematemesis (de *hemato,* sangre, y *tmesis*, vómito) consiste en un vómito hemorrágico fresco y rojo brillante o viejo y en borra o posos de café. La melena (del griego *mélaina,* negra) es una deposición negra, líquida, alquitranada y de olor muy desagradable resultado de la degradación de la sangre, que no debe confundirse con los efectos de los oscurecedores exógenos de las heces, como el hierro y el bismuto. La hematoquecia (del latín *hemato,* sangre, y del griego *chézein*, defecar) es la eliminación de sangre por el recto, de color rojo brillante o rojo oscuro, en forma de sangre pura, sangre entremezclada con heces formes, coágulos de sangre o diarrea hemorrágica. Con frecuencia la hemorragia digestiva está oculta, es decir, no hay sangre microscópicamente, pero se puede identificar con exámenes especiales de las heces (prueba con tintura de guayaco o búsqueda de hemoglobina humana en heces por los falsos positivos frecuentes del guayaco). Finalmente, los pacientes pueden presentarse sin signos gastrointestinales iniciales de hemorragia objetivos, sino más bien con síntomas de pérdida de sangre, como mareos, síncope, disnea, angina, taquicardia o incluso choque.

En la evaluación inicial es útil confirmar la presencia de hemorragia digestiva mediante la inspección de las heces o del material obtenido por aspiración nasogástrica ,así como realizar un tacto rectal a todos los enfermos para confirmar las características de las heces y si se presenta melena o hematoquecia, aunque el primer objetivo es estabilizar al paciente. Se deben registrar los signos vitales, inspeccionar la piel, la cual proporciona datos muy valiosos de sospecha clínica del origen de la hemorragia (como telangiectasias en casos de hipertensión portal por cirrosis) y orienta acerca de la palidez o signos de choque, revisar las articulaciones de los pacientes con artropatías que reciban AINEs en forma habitual, datos de púrpura o sangrado en otras áreas del organismo. Se solicitarán exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos, estudios de coagulación y tipificación del grupo y Rh. La hematemesis y la melena son las manifestaciones más comunes de un episodio agudo de hemorragia digestiva alta; para que se produzca melena se requieren de 50 a 100 mL de sangre en el tracto gastrointestinal, mientras que la hemorragia de 1 000 mL o más causa siempre hematoquecia.

La presentación clínica más frecuente y más grave es la que incluye el estado de choque, el cual se debe a una disminución del volumen intravascular en relación con la capacidad de los vasos y se clasifica como choque hipovolémico, que en general se asocia con un déficit del volumen circulante de al menos entre 15 y 25% y con frecuencia se acompaña del reclutamiento de grandes cantidades de líquido extravascular extracelular. La expresión clínica de esta entidad se caracteriza por alteraciones del estado mental, y puede ir desde inquietud y confusión hasta obnubilación, coma, debilidad, diaforesis, taquicardia, hipotensión y taquipnea, las cuales son el reflejo de la deficiente perfusión a nivel hístico o de la intensa respuesta catecolamínica al choque. El hematócrito constituye un modo fácil de estimar la masa eritrocítica en comparación con el volumen plasmático, y en los casos de hipovolemia se puede emplear como parámetro dinámico útil para determinar la velocidad de reposición plasmática y la masa eritrocítica; durante los primeros minutos tras una pérdida inicial de sangre completa la proporción de masa eritrocitaria y volumen plasmático se mantiene constante; sin embargo, a medida que se va reponiendo plasma, la masa eritrocítica se ve diluida y los valores del hematócrito caen (cuadro 17–1).

Después de una pérdida aguda de volumen, la velocidad de transferencia de plasma puede alcanzar valores

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 17–1. Alteraciones observadas en la hemorragia aguda**

| Cuantía de la pérdida | Respuesta vascular | Respuesta endocrina | Signos y sintomatología |
|---|---|---|---|
| Leve (0 a 20%) | Contracción del sistema capacitante<br>Reclutamiento de líquido extravascular | Mínima | Disminución de la presión del pulso<br>Taquicardia<br>Inquietud<br>Diaforesis<br>Hipotensión (90 a 100 mmHg) |
| Moderada (20 a 30%) | Constricción arteriolar<br>Presión de pulsos disminuida<br>Gasto cardiaco reducido | Aldosterona<br>ADH<br>Catecolaminas | Diaforesis<br>Ansiedad<br>Diuresis disminuida<br>Hipotensión (60 mmHg aprox.)<br>Piel fría y pegajosa<br>Obnubilación |
| Grave (> 30%) | Hipotensión<br>Reducción drástica del gasto cardiaco | Intensa liberación de catecolaminas | Disnea<br>Coma<br>Muerte |

de casi 1 000 mL/h, así que el organismo puede autocompensarse mediante el aumento del volumen plasmático intravascular y, adicionalmente, a través de las medidas de aporte de líquidos, como la perfusión de soluciones coloides o cristaloides, que diluyen aún más la masa eritrocítica. Cuando se alcanzan valores inferiores de 30 a 32% de los habituales, la capacidad transportadora de oxígeno se ve reducida y la hipoxemia se hace manifiesta.

## DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico incluye la historia clínica con la adecuada exploración, pruebas de laboratorio con sangre oculta y biometría hemática (la panendoscopia de 85 a 90% provee el diagnóstico), angiografía, gammagrafía, enteroscopia y procedimientos emergentes en circunstancias especiales de hemorragia evidente de origen desconocido.

### Endoscopia

El principal estudio diagnóstico de la hemorragia es la endoscopia. Cuando se lleva a cabo en las primeras 12 h se logra observar el sitio de la hemorragia en 41%. El procedimiento endoscópico permite observar el estado de la mucosa, la localización exacta de la lesión y su tamaño, así como el cráter de la lesión, que puede ser clasificado y evaluado con base en el riesgo de recidiva de la hemorragia según la clasificación de Forrest–Laine (figura 17–1). En dicha clasificación el tipo I corresponde a hemorragia activa, que puede ser arterial (IA) o venosa rezumante (IB); el tipo II abarca las lesiones con evidencia de hemorragia reciente con vaso visible (IIA), coágulo adherido (IIB) o mancha pigmentada (IIC); y el tipo III incluye las lesiones en las cuales no se observan estigmas de hemorragia (figura 17–1).

### Determinación de sangre oculta

La determinación de sangre oculta en heces es útil en pacientes con anemia crónica de causa no especificada. La pérdida habitual de sangre en las heces es de 0.5 a 1.5 mL por día, lo cual no es detectable en el laboratorio. Es importante considerar que de 2 a 16% de las pruebas son falsas positivas en su resultado, por lo que deben reali-

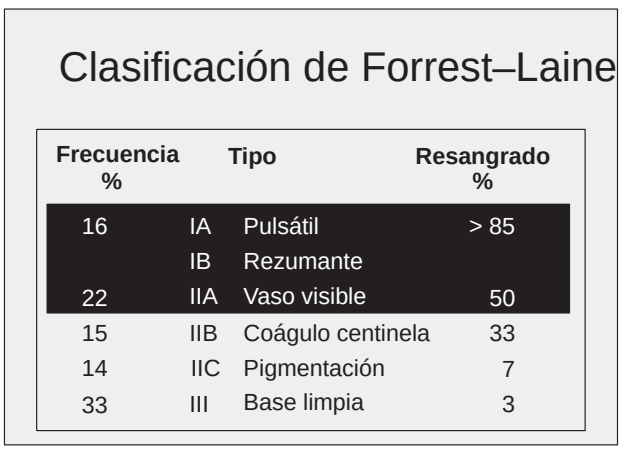



**Figura 17–1.** Clasificación endoscópica de Forrest–Laine para recidiva de hemorragia.

zarse tres muestras seguidas para establecer el diagnóstico de certeza. Las pérdidas hemáticas de menos de 100 mL por día pueden dar heces de características normales, pero la prueba de sangre oculta es positiva. Las pruebas más empleadas se basan en la actividad de la seudoperoxidasa de la hemoglobina *(hemoccult).*

### Estudios radiológicos

Los estudios radiológicos simples se indican sólo en sospecha de perforación. No deben emplearse estudios de contraste con bario, ya que no proporcionan ningún beneficio y en cambio sí afectan al crear masas de bario con sangre difíciles de movilizar que dificultan el diagnóstico y el tratamiento endoscópico.

La angiografía fue descrita desde 1960 por Margulis, que realizó una arteriografía mesentérica transoperatoria. En 1963 Baum y Nusbaum determinaron su utilidad en hemorragia con presencia de 0.5 mL/min de flujo. Rápidamente se llevó a cabo el desarrollo de la farmacoangiografía, un método útil para establecer el sitio, pero no la etiología.

El medio extravasado permanece en forma tardía hasta la fase venosa en el mismo sitio, lo cual permite el diagnóstico. Se pueden realizar aortografías, arteriografías del tronco celiaco y de las mesentéricas, y angiografías selectivas. A partir de los estudios de Etorre y col., en los que se realizaron angiografías con cortes tomográficos helicoidales, se logró el diagnóstico en 72% de los casos.

La gammagrafía posee el principio de detección del radiofármaco, más o menos como la angiografía, pero con mayor sensibilidad. Es útil en hemorragias menores de 0.05 a 0.12 mL/min y se realiza con $^{99m}$Tc coloide azufre y $^{99m}$Tc marcador de eritrocitos. Posee muy poca utilidad en lesiones del tubo digestivo alto, ya que la alta captación del radioisótopo en el corazón, el hígado, el bazo y el fondo gástrico impide observar el sitio de extravasación, por lo que se limita a lesiones con localización por debajo del ángulo de Treitz. Hoy en día es posible realizar estudios dinámicos secuenciales de hasta 60 min.

### Procedimientos emergentes

En caso de no poder documentar la causa de la hemorragia deberá investigarse el tubo digestivo medio con técnicas de enteroscopia (de doble balón, monobalón o en espiral) o cápsula endoscópica. Las causas de hemorragia de origen desconocido constituyen 15% promedio de las causas totales de hemorragia. Con el advenimiento de las nuevas técnicas se logra el diagnóstico del sitio de la hemorragia en más de 90% de las veces.

## TRATAMIENTO MÉDICO

### Medicamentos

Los antisecretores, como los bloqueadores $H_2$ (ranitidina) y los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, etc.), se utilizan por vía parenteral, sobre todo en los pacientes con sospecha de úlcera péptica (gástrica o duodenal) o en los pacientes con ingesta crónica de AINEs, pero se sugiere administrarlos en todos los enfermos con hemorragia digestiva alta a doble dosis, para disminuir la acidez gástrica y evitar que el coágulo sea digerido.

En el tratamiento farmacológico de los pacientes con diagnóstico de hemorragia por varices se puede utilizar la terlipresina, que es un análogo sintético inactivo de la lisina–vasopresina (lipresina), con un mejor perfil de tolerancia y mayor duración de acción, cuya estructura química es un triglicil–lisina–vasopresina. Es un profármaco de la lipresina, que una vez administrado se transforma lentamente y de forma sostenida (de 4 a 6 h) en lipresina (forma activa), produciendo una disminución en la presión venosa portal que origina una vasoconstricción mantenida. Se administra por vía intravenosa y alcanza concentraciones plasmáticas de lipresina a los 30 min de la administración de terlipresina. Se elimina a través de la orina y su semivida de eliminación es de aproximadamente 40 min. Se administra en forma de bolos IV cada cuatro horas y se varía la dosificación según el peso corporal: 1 mg (menos de 50 kg), 1.5 mg (de 50 a 70 kg) y 2 mg (más de 70 kg). El tratamiento debe continuar durante 24 h, hasta que la hemorragia está controlada, o hasta un máximo de 48 h.

La terlipresina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de urgencia de hemorragias digestivas por ruptura de varices gastroesofágicas. En el caso de pacientes con varices gastroesofágicas y hemorragia se ha comparado la terlipresina con la somatostatina, el octreótide y la vasopresina, y se ha comprobado una eficacia similar en términos de disminución de recidivas y tiempo de hemorragia, pero la eficacia fue superior en el grupo tratado con terlipresina en comparación con el grupo con vasopresina. Entre sus reacciones adversas se citan dolor abdominal, palidez, aumento de la presión sanguínea, náuseas, cefalea, diarrea y bradicardia, las cuales

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

son menos frecuentes y menos graves que con el empleo de vasopresina. La terlipresina se contraindica en el embarazo, en casos de choque séptico, insuficiencia renal crónica, asma, insuficiencia respiratoria y en pacientes mayores de 70 años de edad. Este fármaco aumenta el efecto hipotensor de los betabloqueadores y el riesgo de producir bradicardia aguda se incrementa con medicamentos que la inducen, como el propofol y el sufentanilo.

Otro fármaco utilizado en los pacientes con hemorragia variceal es la somatostatina, la cual produce vasoconstricción esplácnica selectiva, con disminución de la presión del flujo portal. Después de la dosis inicial se instaura una perfusión continua de 250 μg/h (3 mg en 500 mL de suero salino/12 h) durante 48 a 72 h y se reduce la dosis a la mitad en las siguientes 24 h, para suspenderla luego. Asimismo, se puede usar octreótide en ampolleta de 50 μg, un análogo sintético de la somatostatina que ha demostrado la misma eficacia en el control de la hemorragia por varices. Se administran 50 μg en bolo IV y posteriormente en infusión continua de 50 μg/h durante 48 h. Su vida media es más larga que la de la somatostatina, lo cual facilita su empleo. Se ha usado también vasopresina, un vasoconstrictor potente que disminuye la presión y el flujo portal; en la actualidad está en desuso debido a la frecuencia de efectos hemodinámicos adversos (angina, IAM, isquemia mesentérica y arritmias), incluso con la asociación de nitroglicerina. El análogo sintético glipresina (2 mg/4 h IV) puede ser tan efectivo y seguro como la somatostatina. El uso actual de drogas vasoactivas debe reservarse para situaciones en las que no haya posibilidad de tratamiento endoscópico o bien, asociado a las mismas, para disminuir el resangrado precoz. Actualmente la ligadura endoscópica es el tratamiento de elección de la hemorragia por varices esofágicas y está indicada en el evento agudo y como profilaxis secundaria.

Otro fármaco que se ha utilizado y no ha mostrado beneficios es el factor rVIIa (recombinante activado), que no modificó la evolución y el pronóstico en el tratamiento de pacientes cirróticos con tiempo de protrombina alargado. Tampoco funcionó la combinación de estrógenos y progestágenos en pacientes con angiodisplasia.

Una medida muy importante, que le sigue salvando la vida a los pacientes con hemorragia variceal, es la colocación de la sonda de Sengstaken–Blakemore o de Minnesota. Su principal indicación es la hemorragia masiva, que impide el tratamiento endoscópico y que no se controla con tratamiento farmacológico. La sonda logra cohibir el sangrado por compresión directa de las varices y debe retirarse antes de 24 h para prevenir daños en la mucosa esofágica y gástrica por compresión. La hemostasia inicial se consigue en más de 90% de los casos, pero hasta la mitad de los pacientes vuelven a sangrar al retirar la sonda. Las complicaciones incluyen perforación, ulceración esofágica y neumonía por aspiración; está contraindicada en pacientes con cirugía reciente de esófago o de estómago. La técnica para colocar la sonda incluye la protección de la vía aérea, comprobar que no estén ponchados los balones, administrar anestesia en la faringe y la hipofaringe con lidocaína a 2% simple, introducir la sonda 50 cm (en el adulto normal, la sonda se localiza en el estómago en este punto), inyectar con una jeringa de asepto por el orificio gástrico y auscultar con un estetoscopio el estómago, para verificar su correcta colocación. Se infla con aire el balón gástrico (250 a 275 mL) y se ocluye su orificio con unas pinzas; si al inflar el globo se produce dolor retroesternal es probable que la sonda esté en el esófago, así que hay que parar, desinflar el balón y empujar la sonda más adelante hacia el estómago antes de intentar inflar otra vez el balón gástrico; al verificar que se encuentra bien colocado e inflado el balón, se jala la sonda hasta sentir resistencia y se asegura con tensión mínima. Luego se coloca un conector en "Y" en el orificio esofágico, para poder medir la presión, y se infla a una presión de 35 a 50 mmHg; se utiliza la presión más baja para taponar la hemorragia, se fija la sonda a una mascarilla facial y se verifica la presión en ambos balones cada 30 min. Para retirar la sonda se deben desinflar los balones (iniciando por el gástrico) y administrar lubricante por vía oral (aceite mineral o glicerina), para facilitar la extracción.

## Transfusión

1. Anemia aguda debida a hemorragia. En la reposición de la pérdida sanguínea el objetivo prioritario es el rápido restablecimiento y el mantenimiento del volumen sanguíneo. La corrección del contenido de hemoglobina (Hb) es un objetivo más secundario, aunque no se debe diferir mucho. La estrategia general de la reposición se basa en la combinación de las cantidades de soluciones cristaloides y de coloides, y de concentrados de hematíes necesarias para restablecer y mantener la normovolemia y un nivel de hemoglobina capaz de asegurar un adecuado suministro de oxígeno a los tejidos. El equilibrio ideal en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar para favorecer el flujo capilar óptimo y una adecuada oxigenación tisular, una vez restablecida la normovolemia, se sitúa alrededor de cifras sanguíneas entre Hb = 7 a 10 g/dL y Hto = 24

a 30%. Así, siempre que no haya anemia previa ni enfermedad cardiopulmonar, las pérdidas leves y moderadas (hasta 40% de la volemia) pueden ser tratadas sin utilizar componentes sanguíneos.
2. Anemias agudas con pérdidas mayores de 25% de la volemia. Se transfunden concentrados de hematíes, incluso sin cruzar.
3. Anemias crónicas. En las anemias crónicas el primer paso racional es determinar su causa, porque el tratamiento más efectivo es el control de la enfermedad de base. Se indica la transfusión en la anemia crónica en las siguientes situaciones:
   a. Hb < 8 g/dL; Hto < 24% debida a anemia crónica no carencial, que no puede ser tratada por otros modos distintos de la transfusión.
   b. Hb < 8 g/dL en presencia de hipoxia cerebral o miocárdica, aunque la anemia sea de tipo carencial o pueda ser tratada por otros medios.
   c. HB superior a 8 g/dL y presencia persistente de síntomas relacionados con la anemia (coronariopatía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

## Tratamiento del choque

El diagnóstico precoz del choque y el estudio de su posible etiología son fundamentales para el tratamiento correcto del paciente que lo presenta, el cual debe individualizarse de acuerdo con las necesidades y la comorbilidad de cada enfermo. El tratamiento inicial en el servicio de urgencias es uno de los factores determinantes más importantes en el desenlace del paciente. La conducta intervencionista en estos casos estará enfocada en:

a. La estabilización y monitoreo de la situación del paciente.
b. La determinación de los factores etiológicos del choque, de manera que se pueda instaurar con prontitud el tratamiento especifico y definitivo.

Las directrices que se han de seguir una vez establecido el diagnóstico del choque dependen en parte de la disponibilidad de equipos y de la infraestructura de cada centro hospitalario.

El primer paso consiste en verificar el estado de las vías aéreas y garantizar una ventilación adecuada. La administración de volúmenes importantes de oxígeno es una medida esencial durante la primera fase de la reanimación. Si el paciente se encuentra consciente y atento, se puede administrar oxígeno en concentraciones elevadas con una mascarilla; no obstante, el equipo de reanimación debe controlar estrechamente el estado respiratorio y mental del paciente y estar preparado para proporcionar ventilación asistida en caso de empeoramiento. El objetivo que se persigue es mantener una $PaO_2$ de al menos 80 mmHg.

Una vez garantizada la correcta oxigenación es importante realizar una valoración rápida del estado general, que incluya:

a. Determinación de la tensión arterial, pulsos, frecuencia y profundidad respiratorias, y temperatura.
b. Determinación del estado mental.
c. Exploración de la piel.
d. Evaluación de la perfusión periférica (cianosis, repleción capilar).
e. Determinación de la presión venosa yugular.
f. Hipotensión ortostática.
g. Palidez mucosa o de los lechos ungueales.
h. Hematócrito < 30%; BUN > 40 mg/dL.
i. Acidosis metabólica e hiperventilación con hipocapnia.

La reposición del volumen plasmático debe iniciarse tan pronto como se haya establecido una hemorragia moderada o grave. Las normas de conducta aconsejadas en pacientes con una hemorragia digestiva aguda con una pérdida significativa de sangre son las siguientes:

a. Establecer si la historia y las constantes vitales indican una pérdida significativa de sangre.
b. Oxigenoterapia.
c. Administración intravenosa de líquidos por dos vías periféricas.
d. Tacto rectal.
e. Colocar sonda nasogástrica.
f. Colocar catéter venoso central.

Se deberán colocar dos vías periféricas de gran calibre (del Nº 16 o superior) y administrar rápidamente durante 20 a 40 min una solución electrolítica equilibrada, como el lactato de Ringer o salina fisiológica.

### Control y seguimiento del paciente en estado de choque

#### *Diuresis*

Es un indicador muy útil sensible de la perfusión renal, por lo que al paciente en choque se le debe colocar una sonda de Foley. Mediante una serie de mecanismos, como el sistema renina–angiotensina–aldosterona y la liberación de hormona antidiurética (ADH), los riñones intentan compensar la hipovolemia reabsorbiendo agua

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 17–2. Clasificación clínica del estado de choque**

| Grado del estado de choque | Fisiopatología | Manifestaciones clínicas |
|---|---|---|
| Leve (< 20% de pérdida del volumen sanguíneo) | Disminuye el riego periférico sólo en órganos que toleran isquemia prolongada (piel, grasa, músculo, hueso) | El paciente se queja de frío. Hipotensión postural y taquicardia. Piel fría, pálida y húmeda |
| | El pH arterial es normal | Colapso de las venas del cuello |
| | | Orina concentrada |
| Moderado (20 a 40% de pérdida del volumen sanguíneo) | Disminuye el riego periférico sólo en órganos que toleran la isquemia por periodos breves (hígado, intestino, riñones) | Sed |
| | Acidosis metabólica | Hipotensión y taquicardia en posición de decúbito (variable) |
| | | Oliguria o anuria |
| Grave (> 40% de pérdida del volumen sanguíneo) | Disminuye el riego en corazón y cerebro. La acidosis metabólica es grave. También puede haber acidosis respiratoria | Agitación, confusión o estupor |
| | | Siempre hay hipotensión y taquicardia en posición supina |
| | | Respiración rápida y profunda |

y sodio, gracias a lo cual disminuye la diuresis. Si un enfermo crítico tiene un volumen circulante adecuado, los cambios en la diuresis, mililitro a mililitro y minuto a minuto, reflejan el estado de perfusión renal y ayudan a determinar las necesidades de reposición de líquidos; sin embargo, la utilidad de este parámetro es limitada en pacientes tratados con diuréticos. Las concentraciones urinarias de electrólitos también se emplean para determinar el tratamiento de reposición. La concentración urinaria de sodio es útil para distinguir entre la disminución de la diuresis debida a la hipoperfusión (concentración de sodio menor de 20 mEq/L) y la diuresis debida a insuficiencia renal (valores superiores de 40 mEq/L). En este último caso, el sodio no se reabsorbe y se pierde a través de la orina. Para hacer esta diferencia también se usa el cociente de creatinina urinaria/creatinina plasmática y la razón de osmolaridad orina/plasma (cuadro 17–2).

## Tratamiento endoscópico de la hemorragia

La endoscopia terapéutica ha modificado la morbimortalidad asociada con la hemorragia del tubo digestivo alto variceal y no variceal, aunque, sin importar cuál sea la técnica empleada, la recidiva de la hemorragia posterior al tratamiento endoscópico es de 20%.

En la actualidad no existe consenso en relación a cuál técnica se debe utilizar para el manejo de la hemorragia de tubo digestivo alto no variceal. La monoterapia con inyección de sustancias es la técnica más empleada a nivel mundial, pero en muchos artículos de publicación reciente los autores han propuesto el uso de técnicas combinadas como aquellas que ofrecen mejores resultados.

En la reunión de gastroenterología de la Unión Americana de 2005 se presentó el metaanálisis de Marmo y col., donde se demuestra que no existe una diferencia al comparar métodos térmicos o mecánicos solos contra los combinados, lo cual no es similar cuando se analiza la monoterapia con técnicas de inyección, cuyos resultados son menores que los de las técnicas combinadas. No obstante, es importante considerar que esta técnica es la más utilizada en muchos países en desarrollo.

Los procedimientos endoscópicos se dividen en técnicas de inyección y métodos térmicos, tópicos y mecánicos.

### Técnica de inyección

Tiene como objetivo lograr un taponamiento y la vasoconstricción local. La sustancia que más se utiliza es la adrenalina diluida de 1:10 000 y de 1:20 000 con solución salina en inyección directa, aplicada en cuatro cuadrantes alrededor de la lesión.

Otros esclerosantes, como la etanolamina y el polidodecanol, causan necrosis tisular. El alcohol absoluto produce deshidratación y fijación, por lo que se recomienda un máximo de 2 mL de alcohol para evitar necrosis. Se ha demostrado que no hay beneficios estadísticamente significativos al comparar una solución con otra en inyección endoscópica. El método combinado más utilizado fue el que describió el doctor Shogendra, que combina adrenalina y polidodecanol. En el manejo de las varices, desde los estudios de Crawford en 1938, se utilizó con éxito la escleroterapia, donde el polidodecanol es el agente más empleado. Sin embargo, esta téc-

nica está prácticamente en desuso, dados los beneficios de la ligadura endoscópica, aunque se utiliza en hemorragia activa posligadura, para completar la erradicación, y en varices gástricas. En los sitios donde no se cuenta con otra alternativa, la escleroterapia sigue siendo la mejor opción.

Las complicaciones asociadas con la técnica de inyección son: úlceras, estenosis fácilmente dilatables, perforación, dolor, fiebre, mediastinitis, hemorragia y disfagia.

### Métodos térmicos

Utilizan la corriente eléctrica de alta frecuencia, que genera calor para coagular o cortar tejido. Se dispone de electrodos monopolares y bipolares, que logran una temperatura de 100 watts, aunque no permiten controlar la profundidad del daño térmico.

El *Heater–probe* es un dispositivo que administra temperatura constante y disminuye el riesgo de resangrado, así como los requerimientos transfusionales y la estancia hospitalaria. Es un filamento de aluminio recubierto de teflón, cuyo principio es comprimir el vaso con una sonda y aplicar energía térmica, que genera edema tisular, coagulación de proteínas y contracción arterial (coaptación) logrando así la coagulación de vasos sanguíneos de hasta 2.5 mm de diámetro. Asimismo, logra temperaturas de más de 250 °C en fracciones de segundo.

El argón plasma es una forma de electrocoagulación sin contacto (no coactiva) con el que se aplica una corriente mediante flujo de gas argón ionizado. Permite coagular extensas superficies de tejido con una profundidad menor de 3 mm, lo cual lo convierte en un procedimiento seguro para el manejo de lesiones hemorrágicas de la mucosa.

El uso de rayo láser es escaso debido a su elevado costo y a la dificultad para manejar el equipo, por lo que su uso es casi histórico; no obstante, se considera que es el método de mayor efectividad en el manejo de las lesiones vasculares.

### Terapéutica tópica

Está indica en lesiones superficiales de la mucosa y consiste en la aplicación de sustancias adhesivas o hemostáticas que actúan por contacto. En la mayoría de las veces las lesiones dejan de sangrar en forma espontánea, dado que su afectación no rebasa la *muscularis mucosae*, y reepitelizan en forma rápida de dos a ocho días. Las alternativas de manejo tópico no son empleadas en forma frecuente, por lo que existe poca documentación bibliográfica al respecto.

Las sustancias más empleadas son los adhesivos tisulares derivados del cianoacrilato, los cuales son dispersados sobre la mucosa sangrante con el fin de obtener un efecto mecánico compresivo y crear una capa protectora que impida la acción deletérea del ácido y la pepsina. Se han utilizado también tapones ferromagnéticos, que taponan mediante la aspersión de sustancias metálicas con carga eléctrica, las cuales, por efecto magnético, se fijan a las zonas sangrantes con un alto contenido de hierro. Esta opción es cara y casi no se utiliza. Por otro lado, los tapones de colágena consisten en la aplicación de esta proteína directamente en las áreas de hemorragia mediante un catéter de instilación. De manera similar se pueden aplicar sustancias coagulantes en las zonas de hemorragia, como la fibrina y la trombina, que se han empleado con resultados adecuados en grupos pequeños; sin embargo no existen estudios controlados y las publicaciones existentes son de casos aislados. Asimismo, se ha usado formaldehído diluido en aplicación directa sobre la mucosa sangrante, con el fin de producir un daño químico intenso que origine una "cauterización" química de las lesiones. Debe instilarse en el fondo gástrico y enseguida administrar grandes cantidades de gel de hidróxido de aluminio y magnesio, ya que se produce una gran reacción química que causa mucho dolor. Existe poca experiencia al respecto con resultados buenos, en especial si no se cuenta con otra opción de tratamiento.

### Terapéutica mecánica

Tiene la meta de controlar la hemorragia mediante compresión de la lesión sangrante en forma similar a una acción quirúrgica. Esta alternativa, que en el pasado se utilizó poco por su costo y poca disponibilidad, dado que requería endoscopios con conductos operatorios, se ha desarrollado rápidamente a partir de la aprobación de la FDA del uso de hemoclips y bandas de ligadura.

El uso de ligas o bandas similares es poco útil en la hemorragia no variceal, con informes aislados de esta técnica restringida a lesiones localizadas con mucosa móvil capaz de ser ligada, al parecer sin riesgo aparente de perforación. Sin embargo, en el tratamiento de las varices esofágicas, es de gran utilidad. En 1988 van Stiegmann y col. diseñaron el primer ligador de varices esofágicas, con lo cual aportaron un procedimiento importante en el manejo de la hemorragia variceal (figura 17–2).

La ligadura de varices es eficaz en el tratamiento de la hemorragia activa (96% de 33 pacientes). La erradicación de las varices en los primeros 146 pacientes tra-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

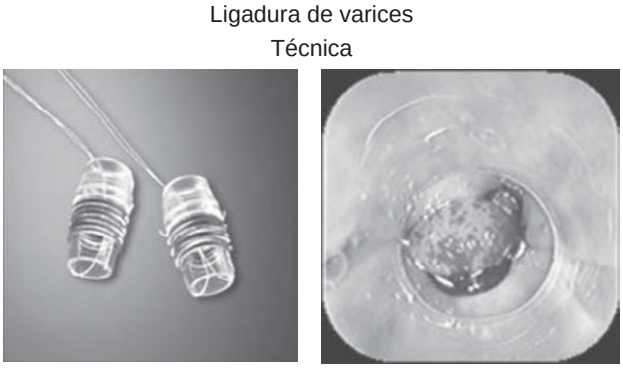



**Figura 17–2.** Ligadura endoscópica de varices esofágicas.

tados fue de 78%, de los cuales 44% tuvieron hemorragia. Existen estudios comparativos de la eficacia de la ligadura en comparación con la escleroterapia (cuadro 17–3).

Las complicaciones relacionadas con la ligadura variceal son poco frecuentes e incluyen disfagia transitoria, úlceras superficiales y, en raras ocasiones, estenosis y dolor.

La aplicación de grapas o clips a través del conducto de trabajo del endoscopio es una técnica que ha incrementado su popularidad, porque produce un control inmediato de la hemorragia al involucrar la mucosa y la submucosa produciendo hemostasia por compresión del vaso sangrante sin riesgo de perforación o efectos sistémicos; sin embargo, en lesiones con rigidez de los tejidos por fibrosis o neoplasia su utilidad es poca, porque las grapas no pueden fijar de manera adecuada. Su tiempo de permanencia varía de algunos días a varios meses. Esta alternativa se emplea con frecuencia en Japón y Alemania. Los clips son de titanio y en la actualidad existen aplicadores que pueden utilizarse en el canal de trabajo habitual del endoscopio. Los nuevos clips pueden ser removidos y vueltos a colocar y tienen la capacidad de que se puede girar el aplicador para facilitar la técnica. La permanencia del hemoclip varía de dos a siete días con caída espontánea (figura 17–3).

**Cuadro 17–3. Estudio comparativo de ligadura *vs.* escleroterapia en el control de la hemorragia variceal (Stiegmann y Goff)**

| | Ligadura | Escleroterapia |
|---|---|---|
| Control hemorragia | 86% | 77% |
| Recurrencia | 36% | 48% |
| Mortalidad | 28% | 45% |
| Complicaciones | 2% | 22% |

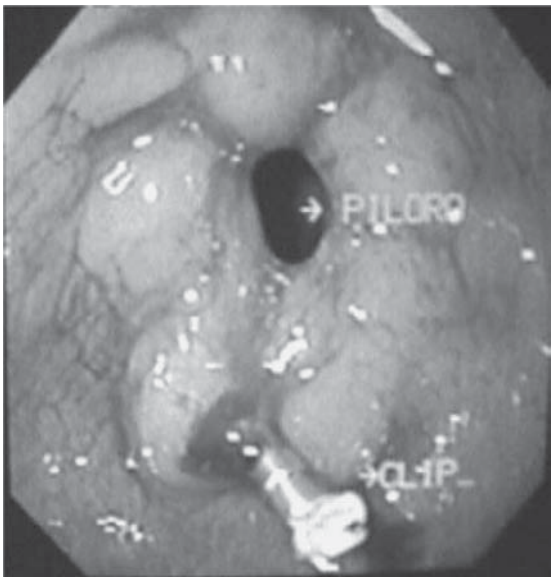



**Figura 17–3.** Colocación de hemoclip en úlcera prepilórica.

Las indicaciones actuales para aplicar hemoclips incluyen síndrome de Mallory–Weiss, malformaciones vasculares (angioectasias), úlcera péptica, lesión de Dieulafoy, divertículo de colon con hemorragia y hemorragia pospolipectomía de colon, entre otras.

Los hemoclips son la opción más adecuada si la lesión es accesible y se encuentran problemas de coagulopatía, necesidad de terapia anticoagulante o antiplaquetaria, o lesión penetrante profunda. Entre sus ventajas se menciona que proporcionan un mayor margen de seguridad que los métodos térmicos en hemorragia en bordes y hemostasia inicial de 95 a 100% con resangrado de 0 a 5%.

Para mejorar la colocación de los clips se recomienda ajustar la posición del endoscopio, inyectar líquidos submucosos y usar capa asistente para su colocación.

En resumen, los clips son efectivos métodos hemostáticos. La elección del clip depende del tipo de la lesión, de la preferencia personal y de las consideraciones en relación con el costo.

A pesar de los avances observados se requieren estudios comparativos aleatorizados para confirmar su eficacia y su uso, y su aplicación podría beneficiarse con el empleo de dispositivos multiclips.

Desde los estudios de Williams en 1993 quedó claro que la endoscopia terapéutica mejora la supervivencia del paciente con hemorragia activa y reduce la mortalidad, así como los requerimientos de sangre y cirugía.

En un análisis multivariado de regresión logística se pudo observar que los factores de riesgo para recidiva de hemorragia posteriores al tratamiento endoscópico

son: persistencia de hemorragia, vaso visible o coágulo adherente en la endoscopia de control (OR 6.59 95%, IC 2.23 a 19.4), úlcera mayor de 1 cm. (OR 5.61 95%, IC 1.90–16.6) y Hb de ingreso menor de 8 mg/dL (OR 3.91 95%, IC 1.39 a 11.0).

## Tratamiento radiológico

La angiografía fue la primera técnica que se utilizó para el diagnóstico de hemorragia de tubo digestivo hace 40 años por parte de Margulis, quien describió la técnica y desarrolló las primeras modalidades terapéuticas. En la actualidad es de particular valor para el diagnóstico y el tratamiento, mediante terapia de embolización en las áreas del tracto gastrointestinal en las que el acceso endoscópico es difícil. En general, se utiliza en el manejo de los pacientes que no son candidatos para una cirugía y en los casos en los que la hemorragia no puede ser controlada por endoscopia o hay recidiva de hemorragia después de un procedimiento endoscópico.

## Tratamiento quirúrgico

La mayoría de los pacientes con HTDA no requieren cirugía. Se estima que la cirugía de urgencia sólo se indica en 3.5% de los pacientes cuando la terapia endoscópica falla. En el caso de úlcera duodenal, la cirugía que se lleva a cabo es la ligadura del vaso sangrante, con vagotomía y gastrectomía parcial. Las úlceras gástricas tienen un porcentaje más alto de recidiva de hemorragia que las úlceras duodenales, y son tratadas con mayor frecuencia con resección quirúrgica. El tipo de cirugía indicada es la resección gástrica distal, que deja la úlcera *in situ*, pero con toma de biopsias para descartar malignidad (cirugía de Kelling–Madlener) y el procedimiento de Pauchet, que consiste en una gastrectomía distal, que incluye la espiga de la curvatura menor hasta abarcar a la úlcera. La cirugía se recomienda para la recidiva de hemorragia; si la úlcera es grande, entonces se requerirá un manejo endoscópico en forma repetida.

La cirugía se reserva para los pacientes con complicaciones e incluye vagotomías, que pueden ser troncular es, selectivas o supraselectivas, y cirugía de resección (gastrotomías parciales). Hoy en día, prácticamente no se utilizan las cirugías de resección amplia, como la gastrectomía subtotal (75%), ya que favorecen las complicaciones futuras, como el vaciamiento rápido (síndrome de *dumping),* el reflujo alcalino, la hipovitaminosis, etc.

Las vagotomías troncular es y selectivas denervan el estómago, por lo que requieren un procedimiento agregado para drenaje, que puede ser una piloroplastia o una antrectomía. Las complicaciones de estas técnicas incluyen vaciamiento rápido, distensión abdominal y litiasis vesicular, entre otras. La técnica que ofrece mejores resultados, por una muy baja recidiva, es la vagotomía troncular con antrectomía. Es obvio que, de acuerdo con lo que se encuentre, se deberá adecuar la técnica quirúrgica para cada paciente.

La cirugía de urgencia se utiliza cuando las condiciones del paciente no se estabilizan después de ofrecer 25% del volumen sanguíneo. El tratamiento debe ser individualizado y la cirugía se determina con base en los datos clínicos y de laboratorio, y en los hallazgos endoscópicos.

## PRONÓSTICO

Pueden usarse diversas clasificaciones para establecer el pronóstico y el riesgo de muerte del paciente. El sistema Baylor y el índice de Rockall son los más empleados y también se utilizan las escalas de terapia intensiva para pacientes graves que incluyen Apache II y Glasgow.

En conclusión, puede decirse que la hemorragia de tubo digestivo alto es una verdadera urgencia endoscópica que para su manejo requiere un equipo multidisciplinario; el costo de su manejo es alto, toda vez que requiere hemoderivados, salas de urgencia o terapia intensiva y además es altamente dependiente de la tecnología.

## REFERENCIAS


1. Abdo FJM: Tratamiento endoscópico de la hemorragia no variceal del tubo digestivo alto. *Rev Gastroenterol Méx* 1998; 63(Supl 1):38–44.
2. Abdo FJM: Tratamiento endoscópico de la hemorragia no variceal del tubo digestivo alto. *Rev Gastroenterol Méx* 1998; 63(Supl 1):38–44.
3. Abdo FJM: Actualidades en hemorragia no variceal. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76(Supl 1):46–48.
4. Adler DG, Leighton JA: ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non–variceal upper–GI hemorrhage. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:497–503.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. Alharbi A, Almadi M, Barkun A, Martel M: Predictors of a variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2012;26:187–192.
6. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K *et al.:* Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004;99:619–622.
7. Bardou M, Benhaberou BD, Le Ray I, Barkun AN: Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2012:9:97–104.
8. Bañares R, Albillos A *et al.:* Endoscopic treatment *versus* endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta–analysis. *Hepatology* 2002;35:609–615.
9. Barkun A, Bardou M, Marshall JK: Consensus recommendations for managing patients with non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843–857.
10. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ *et al.:* International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101–113.
11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J: How early should endoscopy be performed in suspected upper gastrointestinal bleeding? *Am J Gastroenterol* 2012;107:328–329.
12. Barnert J, Messman NH: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:637–646.
13. Bernal SF: Tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la enfermedad ácido péptica. En: *Clínicas del Hospital General de México. Gastroenterología quirúrgica.* México, Siembra, 2005:33–39.
14. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M: A risk score to predict need for treatment for upper–gastrointestinal hemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318–1321.
15. Bingener J, Gostout CJ: Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:721–730.
16. Bouali R, Khediri F *et al.:* Evaluation of endoscopic treatment of bleeding gastroduodenal ulcers: a 7 year experience. *Gastrointest Endosc* 2004;59(5):AB164.
17. Brito LP, Moreno TL, Bernal SF, González EG, Kuri GJ *et al.:* Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la hemorragia no variceal del tubo digestivo proximal. Diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:399–400.
18. Cappell MS, Friedel D: Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoscopic, diagnosis and therapy. *Med Clin N Am* 2008;92:511–550.
19. Cárdenas RSA, Salinas D, Garza GA, Maldonado GHJ, González GJA: Sangrado de tubo digestivo alto no variceal intra y extra hospitalario en el adulto mayor. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:110–116.
20. Cheung FK, Lau JY: Management of massive peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:231–243.
21. Chiu P, Joeng H *et al.:* The prediction of peptic ulcer rebleeding after therapeutic scheduled second endoscopy. Clinical or endoscopic factors? *Gastrointest Endosc* 2004;59 (5):AB100.
22. D'Amico G *et al.:* Emergency sclerotherapy *versus* vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta–analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277–1291.
23. Dallal HJ *et al.:* Upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 2001;323:115–117.
24. De Franchis R *et al.:* Evolving consensus in portal hypertension report of the Baeno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167–176.
25. De la Mora LJ, Tamayo de la Cuesta JL, Castañeda del Río García MA, Olaeta EJ, Peniche GF *et al.:* Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la hemorragia no variceal del tubo digestivo proximal. Definición, epidemiología, etiología, fisiopatología. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:397–399.
26. Donovan AJ, Vinson TL, Maulsby GO: Selective treatment of duodenal ulcer with perforation. *Ann Surg* 1978;189: 627–632.
27. Esquivel AF: Úlcera gastroduodenal. En: *Gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2008:89–97.
28. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ: Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394–397.
29. Freeman MI: New and old methods for endoscopic control of non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:62–65.
30. Giday SA, Kim Y, Krishnamurty DM *et al.:* Long–term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC–325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011; 43:296–299.
31. Ghosh S, Watts D, Kinnear M: Management of gastrointestinal haemorrhage. *Postgrad Med J* 2002;78:4–14.
32. Gournay J, Masliah C, Martin T: Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31: 1239–1245.
33. Grau CL, Arceo PG, Betancourt LR, Compañ GF, Hernández GA *et al.:* Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la hemorragia no variceal del tubo digestivo proximal. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72;400–402.
34. Greenspoon J, Barkun A, Bardou M, Chiba N, Leontiadis GI *et al.*, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group: Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012:10:234–239.
35. Hamoui N, Docherty SD: Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? *Emerg Med Clin N Am* 2003;21:1017–1056.
36. Hannon JK, Snow LL, Weinstein LS: Linear gastrectomy: an endoscopic staple–assisted anterior highly selective vagotomy combined with posterior truncal vagotomy for treatment of peptic ulcer disease. *J Laparoendosc Surg* 1992;2: 254–257.
37. Henderson MJ: Hipertensión portal. En: *Maingot operaciones abdominales.* 10ª ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1998:1543–1557.
38. Holster IL, Kuipers EJ: Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012:18:1202–1207.
39. Jairath V, Barkun AN: The overall approach to the management of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:657–670.
40. Kent AJ, O'Beirne J, Negus R: The patient with haematemesis and melaena. *Acute Med* 2011;10:45–49.

41. Horiuchi A, Nakayama Y, Fujii H: Usefulness of the combined endoscopic hemostatic therapy of hemoclip method following 5% hypertonic saline–epinephrine injection for the management of actively bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2004;59(5):AB164.
42. Kovacs TO, Jensen DM: Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin N Am* 2002;86:1319–1356.
43. Laine L: Acute and chronic gastrointestinal bleeding. Classification of Forrest. En: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF: *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 6ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1998:198–219.
44. Laine L, Shah A, Bemanian S: Intragastric pH with oral *vs.* intravenous bolus plus infusion proton–pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2008; 134:1836–1841.
45. Laine L, Jensen DM: Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345–360.
46. Lanas A, García RLA, Arroyo MT, Bujanda L *et al.:* Effect of antisecretory drugs on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti–inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507–515.
47. Leontiadis GI, Howden CW: The role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:199–213.
48. López FF: Epidemiología de la hemorragia gastrointestinal alta no variceal. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72(Supl 1):49–52.
49. Manzano TF, Gutiérrez RL, Márquez GM, García RA: Esophagogastric devascularization and transection for bleeding esophageal varices: first case presentation. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:300–303.
50. Manzano TJR: Enfermedad péptica ulcerosa y no ulcerosa. En: Asociación Mexicana de Cirugía General, Consejo Mexicano de Cirugía General, A. C.: *Tratado de cirugía general.* México, El Manual Moderno, 2003:649–662.
51. Mercado MA, Morales JC, Ortozco H: Distal splenorenal shunt *versus* 10 mm low diameter mesocaval shunt for variceal hemorrhage. *Am J Surg* 1996;17:1–5.
52. Nevens F: Review article: a critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:18–22.
53. Oh DS, Pisegna JR: Management of upper gastrointestinal bleeding. *Clin Fam Pract* 2004;6:631–644.
54. Orringer BM: Miscellaneous conditions of the esophagus. En: *Shackelford. Surgery of the alimentary tract.* 3ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1991:460–479.
55. Orozco H, Juárez F, Uribe M: Sugiura procedure outside Japan. The Mexican experience. *Am J Surg* 1986;152:539–543.
56. Orozco H, Mercado MA, Quintín GH, Plata J, Flores A: Tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal: procedimientos derivativos y devascularizaciones. *Cir Gen* 1998;20: 179–187.
57. Pérez TE: Hemorragia digestiva alta. Papel del cirujano en la hemorragia activa. *Endoscopia* 1996;7:121–122.
58. Pérez TE, Abdo FJ: Hipertensión portal. Tratamiento quirúrgico. En: *Clínicas del Hospital General de México. Gastroenterología quirúrgica.* México, Siembra, 2005:103–110.
59. Pongprasobchai S, Nimitvilai S, Chasawat J, Manatsathit S: Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non–variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2009;15:1099–1104.
60. Postle RW: Five year follow–up results of operations for duodenal ulcer. *Surg Gynecol Obstet* 1973;137:387–385.
61. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC: Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996;38:316–321.
62. Roesch DF: Cirugía en hemorragia gastrointestinal proximal. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73(Supl 1):58–60.
63. Saltzman J, Carr Locke D *et al.:* Prospective trial of endoscopic clips *versus* combination therapy in upper GI bleeding (protect–UGI bleeding). *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59(5):AB 109.
64. Sharara AI *et al.:* Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;345:669–681.
65. Sarin SK *et al.:* Endoscopic variceal ligation plus propranolol *versus* endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 797–804.
66. Sarin N, Monga N, Adams PC: Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009;23:489–493.
67. Sostres C, Lanas A: Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:567–581.
68. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S: Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1004–1010.
69. Sudheendra D, Venbrux AC, Noor A, Chun AK, Sarin SN *et al.:* Radiologic techniques and effectiveness of angiography to diagnose and treat acute upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:697–705.
70. Sung JJY, Mossner J *et al.:* Intravenous esomeprazol for prevention of peptic ulcer re–bleeding: rationale/design of Peptic Ulcer Bleed study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27: 666–667.
71. Sung JJ, Barkun A, Kuipers ES *et al.:* Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Int Med* 2009;150:455–464.
72. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY *et al.:* Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10 428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:84–89.
73. Wong RC: New diagnostic imaging technologies in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:707–720.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 18

# Cáncer y linfoma gástrico

*Ricardo Joaquín Mondragón Sánchez, Elvira Gómez Gómez*

## DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más frecuentes del aparato digestivo y se considera un problema de salud pública no sólo por ocupar uno de los primeros lugares en las neoplasias que afectan al ser humano a nivel mundial, sino porque permite una supervivencia de apenas 5 a 17% a cinco años, debido a que la mayoría de las veces se diagnostica en etapas clínicas avanzadas.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia mundial ha disminuido en gran medida, pero en México constituye una neoplasia de alta mortalidad, que ocupa el segundo lugar de causas de muerte relacionadas con el cáncer. El cáncer gástrico y el de colon constituyen las neoplasias más frecuentes del tracto gastrointestinal.

El cáncer gástrico afecta a cualquier tipo de raza, aunque se ha observado una mayor incidencia en la población asiática y afroamericana, en comparación con la raza blanca.

Su frecuencia varía de acuerdo con el sitio geográfico estudiado; por ejemplo, en países como Japón, Europa Oriental, Chile, Corea y Costa Rica la incidencia es de 40 a 100 casos por cada 100 000 habitantes. Sin embargo, en EUA se presenta en 10 de cada 100 000 habitantes. De estos países, Japón tiene la mayor incidencia y la más elevada mortalidad. En México es una enfermedad frecuente, que ocupa cerca del cuarto lugar entre las neoplasias malignas, con una tasa de 5 y 4.7 por cada 100 000 habitantes.

Afecta con mayor frecuencia al género masculino en una relación 2:1 con respecto al femenino y ocurre a partir de la segunda década de la vida. Sin embargo, en los pacientes menores de 35 años de edad la frecuencia fluctúa entre 2 y 6% y afecta principalmente a las mujeres.

La frecuencia aumenta conforme avanza la edad y se hace más común entre la sexta y la séptima décadas de la vida. Los tumores gástricos pueden sufrir diseminación local e involucrar estructuras adyacentes por vía linfática o hematógena.

La diseminación local es hacia el esófago y el duodeno, y la diseminación hematógena es al hígado y en menor medida a los pulmones. Las metástasis al peritoneo incluyen los ovarios y el recto.

Por su comportamiento biológico y diferencias epidemiológicas, el cáncer gástrico se divide en proximal y distal. La incidencia de las lesiones distales ha disminuido en gran medida en los últimos 50 años, pero las lesiones proximales han aumentado, sobre todo en los pacientes menores de 40 años de edad, y comparten características similares en cuanto a raza, género y situación socioeconómica con el adenocarcinoma distal del esófago.

El cáncer gástrico generalmente se presenta como un tumor localizado. La variedad histológica más frecuente es el adenocarcinoma, que ocurre en 90% de los casos, seguido de los linfomas y los sarcomas, y casi siempre se diagnostica cuando se encuentra en etapas avanzadas (III y IV).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En todo el mundo se han reportado muchos factores etiológicos como la causa del desarrollo de esta enfermedad y se han encontrado diferencias según la región y el estilo de vida. La mortalidad se sigue incrementando debido a la detección tardía.

## FACTORES DE RIESGO

Existen factores propuestos y aceptados como predisponentes para el desarrollo de cáncer gástrico, entre los cuales están la gastritis atrófica, la edad avanzada, el sexo masculino, el grupo sanguíneo tipo A, la presencia de anemia perniciosa, la poliposis gástrica, la enfermedad de Ménétrier y el antecedente familiar de cáncer gástrico de primer grado, cáncer de colon hereditario no polipósico, síndrome de Li–Fraumeni. Por otro lado, hay factores de aceptación controversial, como la dieta que ocasiona un mayor riesgo de desarrollo en sujetos que consumen alimentos ricos en carbohidratos, como pastas, pasteles, azúcar, grasa saturada, calcio y alimentos conservados, ahumados y secados en sal, a diferencia de los que consumen verduras frescas, arroz, hierro y cantidades suficientes de fibra y vitaminas A o C. Sin embargo, a pesar de que existen estudios para relacionar el cáncer gástrico con factores dietéticos, no se ha comprobado que disminuir o aumentar el consumo de algunos alimentos influya en el desarrollo de esta patología. También existe controversia en relación con otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, como los antecedentes de cirugía gástrica previa por enfermedad benigna, la ingestión de elevadas cantidades de nitrosaminas, el tabaquismo y el alcoholismo (cuadro 18–1).

Uno de los factores que recientemente han llamado la atención es la infección por *Helicobacter pylori (H. pylori)*, bacteria gramnegativa, considerada como uno de los factores etiológicos más encontrados en la patogénesis de múltiples padecimientos gastrointestinales; la colonización de dicha bacteria está estrechamente relacionada con el desarrollo de esta neoplasia (cuadro 18–2).

Se considera que el mecanismo principal de esta bacteria consiste en aumentar el progreso de una gastritis a gastritis atrófica y metaplasia intestinal, que representa cambios asociados con el incremento en el riesgo de carcinoma gástrico. La interacción de *H. pylori* con la superficie mucosa resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias, lo cual produce inflamación crónica.

**Cuadro 18–1. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer gástrico**

| |
|---|
| **Factores adquiridos** |
| Nutricional |
| a. Elevado consumo de alimentos salados |
| b. Elevado consumo de nitratos |
| c. Dieta baja en vitaminas A y C |
| d. Pobre ingesta de agua |
| Ocupacional |
| a. Tabaquismo |
| b. Infección por *Helicobacter pylori* |
| c. Virus Epstein–Barr |
| d. Exposición a radiación |
| e. Cirugía gástrica por enfermedad ulcerosa benigna |
| **Factores genéticos** |
| a. Tipo sanguíneo A |
| b. Anemia perniciosa |
| c. Antecedente familiar |
| d. Síndrome de Li–Fraumeni |

**Cuadro 18–2. Estadificación del cáncer de acuerdo con la propuesta de la AJCC *(American Joint Committee on Cancer)* correspondiente a 2002**

| | |
|---|---|
| **Tumor primario (T)** | |
| TX: | El tumor primario no puede evaluarse |
| T0: | No hay indicios de tumor primario |
| Tis: | Carcinoma *in situ:* tumor intraepitelial sin penetración a la lámina propia |
| T1: | El tumor invade la lámina propia o la submucosa |
| T2: | El tumor invade la *muscularis* propia o la subserosa |
| T3: | El tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes |
| T4: | El tumor invade las estructuras adyacentes |
| **Ganglios linfáticos regionales (N)** | |
| NX: | Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse |
| N0: | No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales |
| N1: | Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales |
| N2: | Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales |
| N3: | Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales |
| **Metástasis distante (M)** | |
| MX: | La metástasis distante no puede evaluarse |
| M0: | No hay metástasis distante |
| M1: | Metástasis distante |

A pesar de que esta asociación es aceptada en todo el mundo y el *H. pylori* es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un carcinógeno tipo I, existen a la fecha incógnitas por resolver:

1. La mayor incidencia de esta neoplasia se observa en el sexo masculino, pero la infección por *H. pylori* ocurre por igual en ambos sexos.
2. La prevalencia de infección por *H. pylori* en algunos países en desarrollo es muy alta, pero la incidencia de cáncer gástrico es muy baja.
3. En muchos países la mortalidad por cáncer gástrico es de 10 por cada 100 000 habitantes y el porcentaje de pacientes infectados por *H. pylori* varía de 4.2 a 83%.
4. La incidencia de cáncer gástrico en pacientes con úlcera duodenal es más baja que en la población general; sin embargo, la mayoría de estos pacientes cursan con infección por *H. pylori*.

## PATOLOGÍA

Se sabe que la carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial, que resulta de la interacción de diversos factores importantes, como los genéticos. De acuerdo con Lauren, hay dos variantes histológicas: la de tipo intestinal y la de tipo difuso. Correa y col. publicaron que la gastritis crónica, la atrofia y la metaplasia intestinal son factores asociados con el desarrollo de lesiones preneoplásicas gástricas y con las alteraciones genetico-moleculares, en el caso del cáncer gástrico del tipo intestinal; y que en el caso del cáncer de tipo difuso no hay una secuencia de eventos claros que expliquen su aparición. El *H. pylori*, por otro lado, es un factor etiopatogénico en la gastritis crónica, la atrofia y la metaplasia intestinal. Correa sugiere que los factores nutricionales y la infección con esta bacteria activan una cascada de eventos dando lugar a la formación de compuestos nitrogenados, que inician un evento neoplásico. Por su lado, el ácido ascórbico impediría la formación de estos compuestos nitrogenados, reduciendo la actividad mutagénica del jugo gástrico; mientras que los niveles bajos de vitamina C en el jugo gástrico se asocian con metaplasia intestinal y gastritis crónica atrófica.

En cada fase de esta progresión multifactorial ocurre algún tipo de mutación o alteración molecular, en la que el gen p53, supresor de activación tumoral, se muestra inactivo por lesiones, como heterocigocidad, inestabilidad microsatelital o mutación puntual, entre 20 y 60% de los casos estudiados por diferentes autores. Los análisis moleculares de muestras tomadas de cáncer gástrico constituyen un área activa de investigación; en un estudio se halló 77% de mutaciones en el p53. Un ejemplo es la expresión inmunocitoquímica de los oncogenes p53 y c–erbB–2, que se asocia con algunos fenotipos histopatológicos, como son las lesiones avanzadas de tipo intestinal; por ello se considera que la expresión del c–erbB–2 puede ser utilizada como marcador para identificar lesiones de mayor agresividad, lo cual puede ayudar a definir tratamientos.

En el caso de la gastritis crónica por *H. pylori* se considera que la asociación entre ser humano e inflamación crónica por *H. pylori* y cáncer constituye la tríada ecológica huésped–agente–enfermedad; de igual forma, se ha demostrado un gran interés por el reconocimiento de microorganismos patógenos que puedan ser responsables del desarrollo observado en muchos cánceres.

## CLASIFICACIÓN

En 1958 Gray clasificó los tumores gástricos en benignos y malignos de la siguiente manera:

### Benignos

1. Epiteliales (pólipos adenomatosos, adenomas y papilomas).
2. Del tejido conectivo del músculo liso (como leiomiomas, fibromiomas, miomas y adenomiomas).
3. Neurogénicos (neurilemomas y neurofibromas).
4. Lipomas.
5. Angiomas.
6. Quistes dermoides.
7. Mixomas.

### Malignos

1. Adenocarcinomas.
2. Linfoma primario.
3. Leiomiosarcoma.
4. Carcinoides.
5. Metastásicos.

La variedad histológica más frecuente de tumores gástricos malignos es el adenocarcinoma (95% de los ca-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

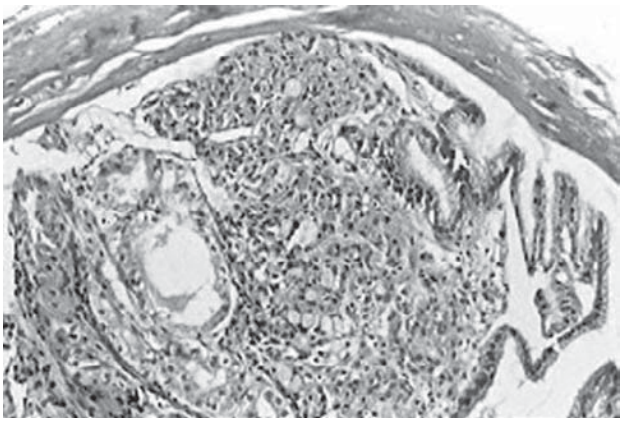


**Figura 18–1.** Corte histológico que muestra cáncer gástrico (adenocarcinoma).

sos) (figura 18–1), seguido del linfoma y el sarcoma; el resto pueden ser leiomioma, tumores carcinoides, etc. El adenocarcinoma, según su histopatología, se divide en subtipos: papilar, tubular, mucinoso, adenoescamoso, escamoso, células pequeñas, indiferenciado y células en anillo de sello.

Desde el punto de vista histológico, el adenocarcinoma se clasifica en los siguientes grados:

- GX: el grado no puede evaluarse.
- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: poco diferenciado.
- G4: indiferenciado.

El tipo carcinoma mucinoso, conocido también porque contiene más de 50% de mucina extracelular, es un subtipo poco frecuente que constituye de 3 a 5% de los tumores gástricos. Se relaciona con un peor pronóstico de supervivencia, debido a que está vinculado con tumores más avanzados.

Otra clasificación es la de Bormann, cuya división incluye cinco tipos según su aspecto morfológico:

- Tipo I: polipoide.
- Tipo II: ulcerado.
- Tipo III: ulcerado e infiltrante.
- Tipo IV: infiltrante.
- Tipo V: lesiones no clasificadas.

Los tipos I y II tienen mejor pronóstico que los tipos III y IV.

El adenocarcinoma ha sido sujeto a diferentes clasificaciones. En 1966 la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) publicó la primera clasificación para el cáncer gástrico. La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) desarrolló un sistema de etapas basado en la descripción de acuerdo con la penetración del tumor primario en la pared gástrica al momento del diagnóstico (cuadro 18–2).

Microscópicamente Lauren divide los tumores en intestinales, difusos y mixtos. El intestinal casi siempre se presenta en las personas de edad avanzada, se localiza con mayor frecuencia en el antro gástrico, tiende a ser bien diferenciado, se encuentra asociado la mayoría de las veces con infección por *H. pylori* y tiene mejor pronóstico. El difuso tiende a presentarse en jóvenes, su frecuencia va en aumento, tiene menor asociación con la infección por *H. pylori,* es de localización proximal, en general es indiferenciado y su pronóstico es malo.

El cáncer gástrico se inicia como una lesión localizada que al paso del tiempo se disemina para invadir estructuras adyacentes, linfáticas y hematógenas; como se sabe, su diseminación local es al esófago y al duodeno, y las metástasis a distancia más comunes son al hígado, al peritoneo —incluidos los ovarios (tumor de Krukenberg)—, al fondo del saco (tumor de Blumer, que constituye el hallazgo de una masa en el examen rectal) y a los pulmones, aunque en este último sitio es menos común.

Los factores pronósticos más importantes son el tamaño de la lesión, la profundidad, la invasión a otros órganos y la presencia o ausencia de nódulos linfáticos metastásicos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de que en México y en el mundo se realizan cada año un mayor número de endoscopias, las lesiones se presentan habitualmente en etapas clínicas avanzadas. El retraso en el diagnóstico se debe a que el paciente tarda en solicitar atención médica, a que el médico trata al paciente por síntomas dispépticos sin una evaluación adecuada y a que el endoscopista no tiene la experiencia suficiente para diagnosticar lesiones tempranas.

Los pacientes con cáncer gástrico pueden presentar una variedad importante de sintomatología; sin embargo, cuando ésta se presenta muchos de los tumores se encuentran ya en etapas avanzadas. En general, las lesiones tempranas no ocasionan síntomas y cuando se descubren es por la presencia de hemorragia del tubo digestivo alto o bajo, o por la presencia de síntomas similares a los de la enfermedad acidopéptica. La disminución de peso indica enfermedad avanzada y esto implica una baja supervivencia. La disfagia es síntoma de cán-

cer en la unión gastroesofágica o a nivel del cardias. El vómito indica tumor en el antro, que se encuentra obstruyendo el píloro. Con la simple exploración física es imposible detectar un cáncer gástrico temprano.

Los pacientes tienen pérdida de peso y dolor abdominal, pero también pueden mostrar saciedad temprana, anemia, astenia, anorexia, ataque al estado general, hemorragia del tubo digestivo, disfagia, obstrucción gástrica o masa palpable. Otras manifestaciones menos frecuentes son derrame y taponamiento pericárdico. Algunas manifestaciones de enfermedad avanzada e incurable son la presencia de ascitis, la hepatomegalia, las linfadenopatías supraclaviculares (ganglio de Virchow), la masa palpable y la ictericia. Así, los síntomas más frecuentes se enlistan de la siguiente manera:

1. Dolor abdominal: en 60 a 70% de los pacientes.
2. Disminución de peso: en 50% de los pacientes.
3. Otros síntomas:
   a. Melena y hematemesis.
   b. Náusea y vómito.
   c. Astenia.
   d. Anorexia.
   e. Saciedad precoz.
   f. Edema.
   g. Disfagia: en los tumores de la unión esofagogástrica.

Signos más frecuentes:

1. Masa abdominal palpable en el epigastrio: se relaciona con enfermedad avanzada.
2. Hepatomegalia y ascitis.
3. Caquexia.
4. Anemia: en 40% de los casos.
5. Adenopatías periumbilicales (signo de la hermana María José), supraclaviculares izquierdas (ganglio de Virchow) y axilares izquierdas (ganglio de Irish).
6. Síndromes paraneoplásicos:
   a. Tromboflebitis migratoria.
   b. Acantosis *nigricans*.
   c. Coagulación intravascular diseminada.
   d. Anemia hemolítica microangiopática.

## DIAGNÓSTICO

Por desgracia, el cáncer temprano, que es altamente curable, no ocasiona síntomas y no existe una prueba de laboratorio específica que indique el cáncer temprano; a medida que el tumor crece, se producen manifestaciones que la mayoría de las veces se manifiestan como cualquier síntoma digestivo asociado con gastritis. Se deben tomar en cuenta varios parámetros, como el examen clínico y semiológico, los antecedentes personales y familiares, y la correlación de los estudios bioquímicos, radiológicos, ecosonográficos, y la endoscopia digestiva.

Cuando se sospecha la presencia de cáncer gástrico se realiza una endoscopia con toma de biopsia, la cual se considera la piedra angular para diagnosticar el carcinoma gástrico y es más sensitiva y específica. Se recomienda la toma de 8 a 10 muestras con pinzas estándar de biopsias, para obtener material suficiente para evaluación histopatológica (figura 18–2).

Después del diagnóstico o en el transcurso del mismo se cuenta con varias modalidades de evaluación, como la tomografía computarizada de abdomen, que es mejor para la evaluación de metástasis a distancia, en especial de la lesión a los ganglios linfáticos, las metástasis hepáticas, la glándula suprarrenal y los ovarios (figura 18–3).

No existe un marcador tumoral específico de esta neoplasia, aunque el antígeno carcinoembrionario muchas veces está elevado en los pacientes con enfermedad avanzada y ha sido usado como marcador para monitorear la progresión de la enfermedad durante el tratamiento.

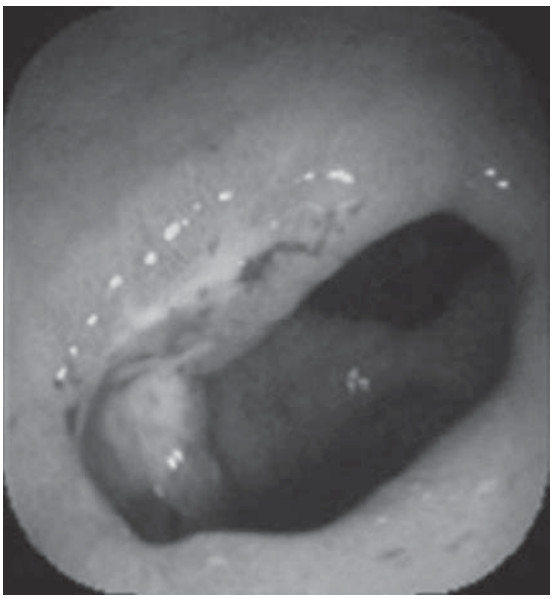


**Figura 18–2.** Imagen endoscópica de una carcinoma gástrico; se aprecia protrusión de los pliegues gástricos y una zona ulcerada de bordes irregulares.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

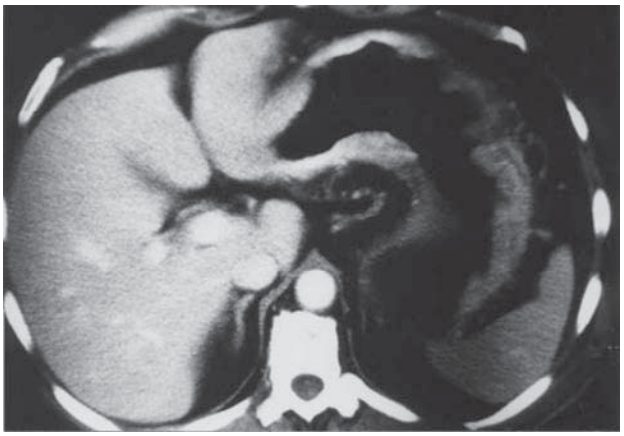


**Figura 18–3.** Tomografía computarizada del abdomen, donde se aprecia el engrosamiento de las paredes del antro gástrico, correspondientes a una linitis plástica.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Los resultados de los estudios de laboratorio en pacientes con enfermedad temprana son casi siempre normales, pero en enfermedad avanzada se encuentra anemia por sangrado crónico y desnutrición que va de moderada a severa.

Los estudios de gabinete tradicionales para realizar el diagnóstico son la serie esofagogastroduodenal (SEGD), en la que se pueden observar defectos de llenado positivos o negativos, lesiones obstructivas o infiltrantes, y la endoscopia. En los últimos años la endoscopia ha sustituido a la SEGD, porque ofrece una mayor sensibilidad diagnóstica (de 70 a 98%) y la posibilidad de tomar muestras para estudio histológico, diagnóstico de infección por *H. pylori* y en casos de obstrucción parcial la posibilidad de colocar una sonda nasoyeyunal para alimentación enteral o una prótesis intestinal para paliar la ictericia. Una de las mejores técnicas es la laparoscopia diagnóstica, con hasta 94% de eficacia, por lo que en algunos países es un estudio sistemático para el diagnóstico.

En 2001 Oñate y col. publicaron un sistema de estadificación basado en hallazgos laparoscópicos (cuadro 18–3). En ese estudio de 151 pacientes se habla de la importancia de contar con un sistema que permita decidir el algoritmo terapéutico a seguir y que, correlacionado con el sistema TNM, proporcione una mejor perspectiva del pronóstico. Según los resultados obtenidos en este estudio, las opciones terapéuticas son las siguientes (cuadro 18–3):

**Cuadro 18–3. Estadios según hallazgos laparoscópicos de Oñate–Ocaña y col.**

| Estadio laparoscópico | Características laparoscópicas | Correlación TNM |
|---|---|---|
| I | Sin invasión a serosa | T1–T2, M0 |
| II | Invasión a serosa | T3, M0 |
| | Con o sin metástasis a nódulos linfáticos perigástricos | |
| | Sin metástasis retroperitoneal a nódulos linfáticos | |
| III | Invasión a órganos adyacentes | T4, M0 |
| | Con invasión extensa locorregional | |
| | Con o sin metástasis a nódulos linfáticos retroperitoneales | |
| IV | Metástasis peritoneal, ovárica o hepática | T1–T4, M1 |
| | Con o sin invasión locorregional extensa | |

- Etapa I: resección radical.
- Etapa II: resección radical más quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, o protocolo de radioterapia (o ambos).
- Etapa III: resección radical o paliativa más quimioterapia neoadyuvante o protocolo de radioterapia (o ambos).
- Etapa IV: resección paliativa, derivación gastroyeyunal más quimioterapia neoadyuvante o protocolo de radioterapia (o ambos).

## EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL

El objetivo de la evaluación es identificar todas las lesiones y determinar si existe invasión a órganos adyacentes, si existe enfermedad ganglionar y metástasis a distancia, y si la lesión primaria podrá ser resecada. La extensión tumoral es, entonces, la base para determinar el manejo y el tipo de resección a realizar una vez que se diagnóstica cáncer gástrico. En cuanto se establece la etapa clínica preoperatoria se obtiene un pronóstico según el lineamiento proyectado por los diferentes tratamientos que, como se sabe, son multimodales.

La tomografía computarizada (TC) permite evaluar el grosor y la morfología de la pared gástrica (figura

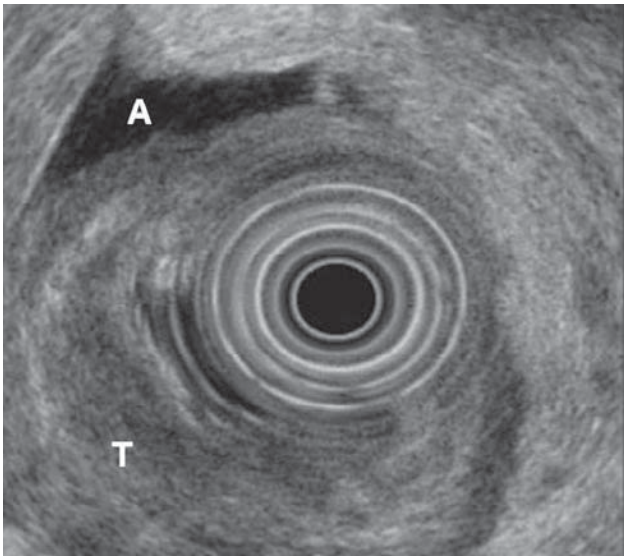



**Figura 18–4.** Ultrasonido endoscópico de un paciente con linitis plástica; nótese la extensión del tumor a todas las capas del estómago (T).

18–3) con la administración oral de 400 a 600 mL de agua, y diferenciar las lesiones tempranas de las localmente avanzadas. De igual modo, ofrece la posibilidad de evaluar los relevos ganglionares y si existe presencia o ausencia de metástasis hepática, ovárica o pulmonar.

La evaluación de la profundidad de la infiltración tumoral en la pared gástrica y la invasión ganglionar se realiza con mejores resultados mediante un ultrasonido endoscópico (USE). La laparoscopia es un método que permite examinar la diseminación peritoneal y la evaluación microscópica de la cavidad peritoneal; es una técnica muy ventajosa, ya que permite la toma de biopsias de lesiones sospechosas y facilita el lavado peritoneal para la detección microscópica de células tumorales libres en la cavidad peritoneal (figura 18–4).

La clasificación más utilizada en Occidente para evaluar por etapas clínicas esta enfermedad es el sistema TNM, que incluye la profundidad de la lesión, la presencia y cercanía a la lesión de enfermedad ganglionar, y la presencia de metástasis hepáticas (cuadro 18–4).

## MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales séricos hasta ahora descritos tienen poca utilidad clínica. El antígeno carcinoembrionario (ACE) y el CA 19–9 se encuentran elevados entre

**Cuadro 18–4. Clasificación TNM de cáncer gástrico**

| | |
|---|---|
| Etapa 0 | Tis, N0, M0 |
| Etapa I | Se subdivide en IA y IB |
| IA | T1, N0, M0 |
| IB | T1, N1, M0 o T2a/b, N0, M0 |
| Etapa II | T1, N2, M0, o T2a/b, N1, M0, o T3, N0, M0 |
| Etapa III | Se subdivide en IIIA y IIIB |
| IIIA | T2a/b, N2, M0, o T3, N1, M0 o T4, N0, M0 |
| IIIB | T3, N2, M0 |
| Etapa IV | T4, N1–3, M0, o T1–3, N3, M0, o cualquier T, cualquier N, M1 |

20 y 30% de los pacientes, pero en etapas iniciales se encuentran en niveles normales, por lo que carecen de especificidad. Los CA 72–4 se encuentran elevados en 60 a 70% de los pacientes con enfermedad avanzada y aunque son también inespecíficos, pueden ser utilizados para monitorear la progresión tumoral durante el tratamiento. También tienen implicaciones pronósticas, ya que se ha descrito que los niveles elevados de CA 72–4 manifiestan mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

## ESCRUTINIO PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA

En los países con una alta incidencia, como Japón, Chile, China y Corea, se han realizado programas de escrutinio para diagnosticar a un mayor número de pacientes con lesiones tempranas (50% en Japón), lo cual refleja un mayor número de pacientes que pueden ser curados. En otros países donde la incidencia no es elevada es probable que no se justifiquen estos programas, ya que su costo es elevado.

En Chiapas, México, donde la incidencia de esta tumoración parece ser más elevada que en otras regiones del país, se han iniciado programas de escrutinio. Sin embargo, en este momento se realizan estudios epidemiológicos que definirán nuestras posturas en esta y otras áreas geográficas en el futuro.

La laparoscopia no es reconocida en todo el mundo por la falsa creencia del aumento en el número de metástasis peritoneales en el área de colocación de puertos, lo cual en realidad tiene poca incidencia. Esta técnica tiene la enorme ventaja de la recuperación temprana, el egreso temprano del hospital, la disminución del dolor y la buena evolución.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## TRATAMIENTO

En etapas tempranas, cuando el tumor es Tis o T1a, el cáncer gástrico puede ser tratado por endoscopia a través de resección mucosa endoscópica, aunque no es común que se presente en etapas tempranas. En general, el tratamiento más efectivo y usado es el quirúrgico, con remoción del tumor primario y resección de los nódulos linfáticos adyacentes.

### Tratamiento quirúrgico

En el siglo XIX Teodoro Billroth realizó la primera resección de adenocarcinoma del antro con una gastrectomía distal. Gracias a este suceso y a los avances en anestesiología y el conocimiento del arte quirúrgico se extendió la cirugía gástrica a resecciones más amplias.

La resección es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico localizado y el tratamiento de elección. El tipo de cirugía depende de los hallazgos, de la edad y la evaluación general del paciente, ya que sólo se recomienda realizar laparotomía a los pacientes en los que, por los estudios de extensión, se determine que la lesión será extirpada en su totalidad.

El tipo de abordaje quirúrgico depende de la localización y extensión tumoral. Para las lesiones proximales se recomienda realizar una gastrectomía total más una esplenectomía, así como para las lesiones que invaden por arriba de la capa muscular; la gastrectomía proximal sin esplenectomía se recomienda para las lesiones limitadas a la mucosa o submucosa. Para las lesiones distales, la gastrectomía subtotal es el procedimiento quirúrgico de mayor aceptación, siempre y cuando sea factible dejar un margen de 3 cm desde el borde proximal del tumor en lesiones de tipo intestinal y de 5 cm en lesiones de tipo difuso. Este procedimiento tiene menor morbilidad operatoria, ya que en el caso de la gastrectomía total, la fístula de la anastomosis esofagoyeyunal es una complicación peligrosa que aparece hasta en 8.2% de los casos y está relacionada con la agresividad que se aplique durante el procedimiento quirúrgico (figura 18–5).

Desde hace poco se empezó a utilizar la clasificación "R", para definir si se realizó una resección curativa o no:

- Resección R0: en los pacientes que no se deja enfermedad residual.
- Resección R1: en los pacientes que se deja enfermedad residual microscópica.

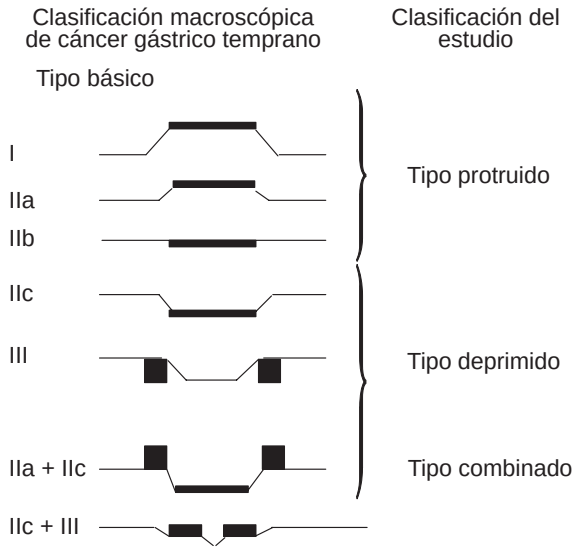



**Figura 18–5.** Clasificación endoscópica de cáncer gástrico. *(The Japanese Research Society for Gastric Cancer;* modificada mediante *Bormann system.)*

- Resección R2: en los pacientes que se deja enfermedad residual macroscópica.

Hay otros procedimientos quirúrgicos menores que se recomiendan cuando la paliación de la obstrucción, la perforación o la hemorragia son la única opción en pacientes con enfermedad avanzada.

La presencia de metástasis a los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos de mayor importancia. El drenaje linfático alrededor del estómago es extenso, por lo que para determinar con mayor exactitud el sitio de invasión el drenaje linfático se dividió en dos niveles. El primero incluye los ganglios perigástricos, que se ubican sobre la curvatura menor y mayor del estómago; el segundo nivel incluye los ganglios de la arteria gástrica izquierda, la hepática común, la esplénica y el tronco celiaco (cuadro 18–5). Las resecciones donde se incluye el primer nivel ganglionar se conocen como resecciones D1; las que que incluyen el primero y segundo niveles se llaman D2. Existe controversia para la determinación del tipo de linfadenectomía que deberá realizarse, pues algunos investigadores piensan que la linfadenectomía es innecesaria y otros la consideran parte fundamental del procedimiento quirúrgico.

Las razones por las cuales la linfadenectomía no ha tenido la aceptación mundial esperada incluyen el hecho de que este procedimiento puede aumentar la morbimortalidad operatoria y no ofrece un mayor nivel de supervivencia; sin embargo, algunos estudios han demostrado que estos puntos son injustificados. No obstante, deben realizarse más estudios que evalúen la linfade-

**Cuadro 18–5. Ganglios linfáticos del estómago**

a. Ganglios linfáticos perigástricos
- Pericárdicos derechos
- Pericárdicos izquierdos
- De curvatura menor
- De curvatura mayor
- Suprapilóricos
- Infrapilóricos

b. Ganglios linfáticos extraperigástricos
- De arteria gástrica izquierda
- De arteria hepática común
- De tronco celiaco
- Del hilio esplénico
- De la arteria esplénica
- Del ligamento hepatoduodenal
- Retropancreáticos
- Periaórticos
- De la arteria cólica media
- De la raíz del mesenterio

Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981; 111:127.

nectomía D1 contra la linfadenectomía D2 y demuestren qué tipo de procedimiento es el más adecuado para incrementar la supervivencia, en especial en el subgrupo de pacientes con enfermedad N1 o N2 a quienes se les realizan resecciones curativas. En 1982 Gunderson y Sosin reportaron que 88% de los pacientes sufrieron enfermedad locorregional después de someterse a cirugía curativa. Por desgracia, la supervivencia a cinco años de los pacientes con metástasis hepáticas de origen gástrico es muy baja y la resección de éstas no mejora los resultados; sin embargo, la supervivencia con quimioterapia intraarterial es mejor en los pacientes con metástasis de origen gástrico.

La razón de este fenómeno se desconoce, aunque sí se conoce la mayor sensibilidad de las células del cáncer gástrico a la quimioterapia.

La gastrectomía subtotal con linfadenectomía es el procedimiento quirúrgico de elección en EUA para tratar el cáncer gástrico temprano, mientras que la gastrectomía total se elige para el cáncer gástrico temprano proximal o multifocal; la mortalidad operatoria después de la gastrectomía total es menor de 7% y la recurrencia es de 6.8% de los casos reportados en un lapso de 30 años.

Los cirujanos de Europa realizan la gastrectomía total o subtotal más linfadenectomía radical (resección R2). Los resultados de la gastrectomía subtotal han sido muy similares a los obtenidos con la gastrectomía total. En Europa, la cirugía combinada ha reportado una mortalidad de cerca de 2%, con una supervivencia a cinco años hasta de 100%. La recurrencia tumoral se ha presentado en 9.9% de los pacientes.

La gastrectomía total y subtotal con omentectomía y disección radical de los ganglios linfáticos se ha utilizado en Japón como tratamiento para el cáncer gástrico temprano durante dos décadas. Algunos cirujanos japoneses limitan la resección de los ganglios linfáticos para tumores de la pared intramucosa. En 36% de los pacientes con resección R2 con diagnóstico intraoperatorio de cáncer gástrico incipiente se realiza una examinación histológica de la invasión de la submucosa. Se lleva a cabo una resección R–2 para aumentar la supervivencia de los pacientes con ganglios linfáticos positivos. En Japón, la mortalidad posterior a la gastrectomía total se encuentra en un rango de 1.8 a 8% y se considera alta en comparación con la gastrectomía subtotal, la cual ocasiona una mortalidad de 0.4%. Los cirujanos japoneses han reportado en algunos estudios una supervivencia de 90% a cinco años con el uso de cualquiera de las siguientes cirugías: gastrectomía total, gastrectomía subtotal, R1 o R2, las cuales tienen una recurrencia tumoral de 2.7%.

## Tratamiento médico

Hoy en día, no sólo la cirugía es el tratamiento primordial curativo para el cáncer gástrico, ya que diversas investigaciones han demostrado que la inducción preoperatoria de quimioterapia seguida de quimiorradioterapia posoperatoria es potencialmente responsable de una mayor supervivencia.

## Tratamiento adyuvante

A pesar de lo atractivo que resulta administrar un tratamiento adyuvante entre los pacientes que han sido resecados y tienen posibilidades elevadas de recurrencia sistémica, a la fecha no se ha demostrado que la quimioterapia posoperatoria mejore la supervivencia de los pacientes resecados. La terapia adyuvante posoperatoria está en investigación, con el fin de demostrar su beneficio. En la mayoría de los estudios se han combinado 5–fluorouracilo o 5–FU (350 mg/m$^2$/día), adriamicina (40 mg/m$^2$) y mitomicina C (80 mg/m$^2$), y en un metaanálisis en el que se incluyeron la mayoría de los estudios sorteados no se ha demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia. No obstante, los resultados preliminares de un trabajo multicéntrico aleatorizado en pacientes donde se utilizó epidoxorrubicina, leucovorín y 5–fluorouracilo se demostró una mejor supervivencia y un re-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tardo consistente en la recurrencia de la enfermedad metastásica. Por ello, se debe continuar la investigación en esta área, para determinar los factores pronósticos que ayudarán a definir el grupo de pacientes que obtendrán el mayor beneficio con este manejo.

## Tratamiento neoadyuvante

La justificación para el uso de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o radioterapia, o la combinación de ambos, es la reducción del volumen tumoral y la micrometástasis que biológicamente predispone este tipo de tumor, para incrementar las posibilidades de resección curativa, ya que el tratamiento preoperatorio permite un tratamiento precoz de la enfermedad sistémica sin el retraso inducido por la cirugía. Por otro lado, es muy útil en pacientes con tumores localmente avanzados, ya que puede disminuir el tamaño tumoral e incrementar las posibilidades de resección completa. Los medicamentos que más se usan son el etopósido, la doxorrubicina, el cisplatino y el 5–FU. En diversos estudios se han observado respuestas histológicas del tumor primario hasta en 75% de los casos, de las metástasis hepáticas en 81% y de la invasión peritoneal en 18%; además se han observado respuestas clínicas hasta en 49% de los casos. La complicación más frecuente con este manejo fue la neutropenia. En la actualidad se llevan a cabo diversos estudios prospectivos en EUA, que han demostrado una baja toxicidad así como una morbilidad y una mortalidad operatorias aceptables y al parecer una mejor supervivencia, pero deben realizarse más protocolos de investigación hasta definir su postura.

Otras formas de tratamiento, como la combinación de radioterapia y quimioterapia, pueden ofrecer también efectos benéficos. En 1984 Moertel y col. analizaron a 72 pacientes, a los cuales se les aplicó quimioterapia posoperatoria con 5–FU más radiación externa. La supervivencia en el grupo control fue de 4% a cinco años y la supervivencia del grupo tratado fue de 23% a cinco años, con lo que se observó una importante diferencia en los resultados. La quimioterapia vía intraperitoneal es una forma de administración de quimioterapia adyuvante que tiene una mayor eficacia que las terapias intravenosas, sobre todo en el manejo de las metástasis y los ganglios linfáticos intraperitoneales. Dixon fue el primero en estudiar la quimioterapia intraperitoneal en 1957 y después lo hicieron otros autores. En ese primer estudio se compararon 89 pacientes con tratamiento quirúrgico contra 82 pacientes con tratamiento con tiotepa por vía intraperitoneal, intraportal e intravenosa. La segunda fase del estudio comparó a un grupo control de 183 pacientes, a los que se les administró placebo, contra 177 pacientes sorteados a quienes se les administró tiotepa intraperitoneal e intravenosa. No se registró una diferencia significativa en la supervivencia a 5 y 10 años. Sin embargo, Kimura y col. mostraron un impacto en la supervivencia en dos grupos de pacientes que recibieron quimioterapia intraperitoneal e intravenosa. Fujimura y col. usaron perfusión peritoneal hipertérmica con mitomicina C y cisplatino en pacientes con diseminación peritoneal del tumor y observaron ventajas en la supervivencia.

La hipertermia y la quimioterapia intraperitoneal continua bajo investigación clínica en un futuro podrán tener un lugar adecuado para su aplicación.

Para pacientes con enfermedad avanzada existen diferentes procedimientos paliativos, como la gastroyeyunostomía y la yeyunostomía, que le permiten al paciente continuar bajo alimentación oral o enteral. El tratamiento para el cáncer gástrico debe adaptarse en forma individualizada, bajo las reglas establecidas.

Otros tipos de tratamiento se están evaluando en ensayos clínicos e incluyen la terapia biológica, que estimula la capacidad del sistema inmunitario para controlar el cáncer; este tratamiento también se llama inmunoterapia, y en él se emplean sustancias producidas por el cuerpo o elaboradas en un laboratorio para estimular, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra la enfermedad.

La quimioinmunoterapia se ha llevado a cabo gracias al desarrollo de agentes inmunoterapéuticos. La evaluación del tratamiento adyuvante con inmunoterapéuticos para el cáncer gástrico ha sido de gran interés, en especial en Japón y Corea. En 1986 Yamamura y col. compararon la cirugía sola (43 pacientes) con la cirugía más 5–FU, más mitomicina C, con (39 pacientes) o sin (40 pacientes) la adición de un extracto de estreptococo: OK 432. La diferencia en la supervivencia de los pacientes del grupo control de cirugía y del grupo de cirugía más quimioterapia no fue significativa.

Por otro lado, Ochiai y col. evaluaron a 39 pacientes que recibieron mitomicina C, 5–FU, citocina arabinósida e inmunoterapia a base de extracto de pared celular de bacilo Calmette–Guérin (BCG), 35 pacientes que recibieron quimioterapia y 24 pacientes que se trataron sólo con cirugía. La supervivencia fue mayor en los pacientes con quimioinmunoterapia en los que la cirugía no fue efectiva. No se presentaron diferencias respecto a la supervivencia de los pacientes a los que se les realizó cirugía con fines curativos.

En 1988 Kim comparó los resultados de los pacientes en los cuales usó extracto de *Nocardia* más quimioterapia y los de los pacientes en quienes se realizó sólo ciru-

gía. Se obtuvo una ventaja significativa en el tratamiento combinado (74 pacientes) comparado con el grupo control de tratamiento quirúrgico (64 pacientes). En otro estudio, que también realizó Kim en 1991, se comparó el tratamiento quirúrgico solo contra la quimioterapia con o sin extracto de *Nocardia;* la inclusión del paciente fue valorada con el tratamiento de quimioterapia más cirugía. La supervivencia a cinco años fue superior en los pacientes a los que se les agregó inmunoterapia. La supervivencia en el grupo control (94 pacientes) fue de 24.4% a cinco años, en el grupo con quimioterapia (77 pacientes) fue de 29.8% a cinco años y el grupo con quimioinmunoterapia (159 pacientes) fue de 45.3% a cinco años.

El trabajo de estos investigadores confirma que hay una puerta abierta a la investigación del beneficio de la inmunoquimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer gástrico.

## PRONÓSTICO

En los países de baja incidencia el pronóstico del cáncer gástrico es desalentador, ya que la mayoría de los casos son detectados en etapas clínicas avanzadas y la supervivencia promedio a cinco años oscila entre 5 y 15%. Por otro lado, en los países con mayor incidencia, donde las lesiones tempranas son diagnosticadas con mayor frecuencia, la supervivencia global se acerca a 45%. No obstante, se han identificado factores independientes que influyen negativamente en el pronóstico, como la escasa diferenciación histológica, el tamaño tumoral mayor de 10 cm, los tumores de localización proximal, el tumor Bormann tipo IV, el tumor tipo difuso, la variedad adenoescamosa, el tumor mucinoso, los tumores irresecables, la presencia de tumor residual en el lecho quirúrgico y las metástasis ganglionares. Los tumores diagnosticados en etapas clínicas tempranas tienen posibilidades de curación de hasta 60%. De 85 a 95% de los cánceres gástricos precoces sobreviven más de cinco años a la operación; en los casos de cáncer avanzado, sólo 5% de los pacientes tratados sobreviven más de cinco años, tomando en cuenta el parámetro ganglionar; en cambio, en los casos con ganglios negativos (N0) la supervivencia a cinco años es mayor de 90% y los pacientes con ganglios positivos sólo sobreviven 35%.

Los sitios más frecuentes de recurrencia son los locorregionales en el peritoneo, los ganglios linfáticos y las metástasis hepáticas. El pronóstico de los pacientes con linfomas es mejor y está dado por la profundidad de la lesión y el tamaño tumoral.

## PREVENCIÓN

Los estudios epidemiológicos han sugerido estrategias para la prevención del cáncer gástrico, como los cambios dietéticos, que consisten en eliminar el alto consumo de alimentos salados, aumentar la ingestión de frutas frescas y verduras, en especial cítricos y otros alimentos que contienen vitamina C, así como incrementar el consumo de alimentos que contienen ácido linoleico.

En el caso de infección por *H. pylori* es importante que los niveles de higiene alimenticia sean los adecuados para disminuir el riesgo de transmisión fecal–oral al mínimo. Esto puede lograrse si las medidas sanitarias ayudan a disminuir la prevalencia de las gastroenteritis infecciosas. Asimismo, ante el historial familiar de infección por *H. pylori* o ante indicios de dicha infección, aun sin los antecedentes familiares, debe recurrirse al tratamiento de erradicación de dicha bacteria. En las regiones con deficiencia de vitaminas B y C, principalmente en los países en desarrollo como México, se deberá incrementar la ingesta de suplementos vitamínicos.

Es necesario prevenir la morbilidad y la mortalidad mediante la detección y el tratamiento precoces de las lesiones precancerosas o etapas tempranas del cáncer, y llevar a cabo una rehabilitación después de un tratamiento curativo o paliativo.

## CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE

La frecuencia de presentación en México es quizá menor de 3% de los casos de carcinoma gástrico; sin embargo, en Japón corresponde a 45% y en EUA a 20%. Desde 1981 llamó la atención la terminología que debe utilizarse en español para referirse al carcinoma gástrico temprano. El término inglés *early gastric cancer* no debe traducirse como "cáncer gástrico temprano", porque el término "temprano" hace referencia al momento del día que ocurre después de que sale el sol, por lo cual se ha decidido usar el concepto "incipiente". En EUA, es raro detectar el cáncer gástrico incipiente, en contraste con los resultados de los japoneses, que sí detectan a los pacientes con enfermedad temprana.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El carcinoma gástrico incipiente se refiere a todos los adenocarcinomas que invaden la profundidad de la mucosa y la submucosa hasta la lámina propia del estómago, y también se conoce con el nombre de "cáncer gástrico superficial", sin importar su tamaño ni la presencia de metástasis ganglionares o de metástasis a distancia. La frecuencia con que se diagnostica ha aumentado, como resultado de mejores evaluaciones endoscópicas. En los países de baja frecuencia sólo se diagnostica entre 5 y 10% de los casos y en los de alta frecuencia, donde se realizan estudios de escrutinio, como Japón, se diagnostica en más de 35% de los casos.

El diagnóstico de esta lesión temprana debe establecerse con base en las características morfológicas e histológicas de diseminación superficial, invasión y extensión de la metástasis, por lo que se ha clasificado en tres tipos morfológicos:

1. Tipo I (tipo protruido): existe protrusión tumoral evidente.
2. Tipo II (tipo superficial): no hay protrusión o depresión, y se divide en:
   - Tipo IIa: ligeramente protruido.
   - Tipo IIb: plano.
   - Tipo IIc: ligeramente deprimido.
3. Tipo III: excavado. La frecuencia de invasión ganglionar de estas lesiones es de 13% (4% en lesiones intramucosas y 19% en lesiones submucosas).

En Japón, donde se tiene la mayor experiencia con cáncer gástrico incipiente en el mundo, se describió una clasificación específica para esta lesión. El cáncer se puede presentar de modo combinado y representa el principal factor de riesgo para metástasis ganglionares, de manera que el tratamiento de elección depende principalmente de esta clasificación (figura 18–5).

Varios autores enfatizan la necesidad de evaluar adecuadamente la invasión al resto de las paredes del estómago, así como la probabilidad de que surja la enfermedad metastásica, por lo que se debe realizar un ultrasonido endoscópico, que ha demostrado grandes ventajas en la decisión de la conducta terapéutica (figura 18–6). En términos generales, la menor posibilidad de presentar metástasis ganglionares ocurre en el cáncer gástrico incipiente intramucoso, tipo I, tipo intestinal de Lauren con tamaño máximo de 5 cm.

En Japón, el tratamiento de estas lesiones dejó de ser la gastrectomía radical con linfadenectomía D2 para convertirse en procedimientos menos agresivos, como las resecciones en cuña de la pared gástrica, las resecciones endoscópicas o las resecciones laparoscópicas

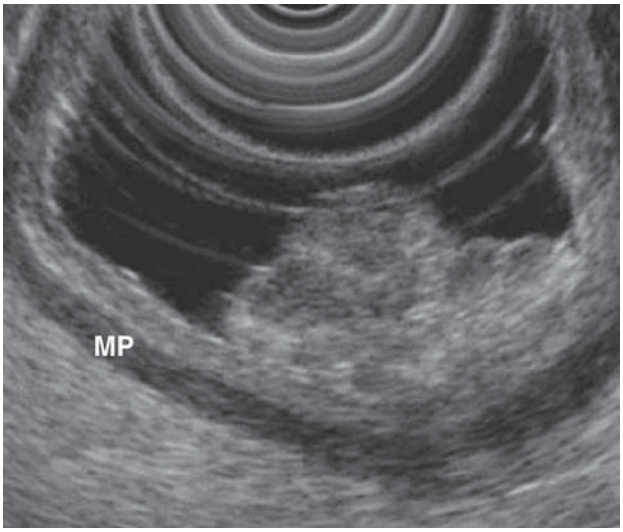



**Figura 18–6.** Ultrasonido endoscópico de un tumor superficial que respeta la membrana basal.

de la mucosa. La evaporación endoscópica con láser se reserva para los casos tempranos, ya sean tipo I o IIa menores de 10 mm, y lesiones tipo IIb o IIc de menos de 15 mm. Los canceres gástricos incipientes de este tipo tratados de esta forma presentan una frecuencia de curación cercana a 100%, aunque algunos pacientes requieren varios procedimientos endoscópicos resectivos y una vigilancia estrecha con endoscopia y biopsias repetidas (figura 18–7).

Estos procedimientos ofrecen una mejor calidad de vida y cuando se aplican adecuadamente ofrecen los mis-

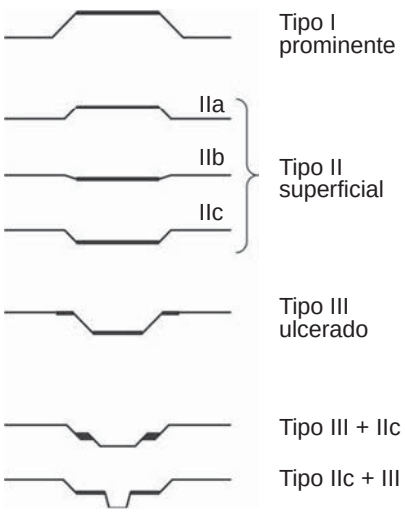



**Figura 18–7.** Clasificación endoscópica de cáncer gástrico temprano propuesta por la *Japanese Research.*

mos resultados que los procedimientos más agresivos. La complicación más común es la recurrencia local, por lo que deberá mantenerse una vigilancia constante.

En 1996 el Centro Nacional de Cáncer de Tokio publicó un estudio de 1 196 pacientes con cáncer gástrico intramucoso, en el que se encontraron metástasis de ganglios linfáticos en 43 casos (3.5%). Se identificó que los principales factores pronósticos determinantes de metástasis en los ganglios linfáticos son la edad, el tipo macroscópico, el tamaño del tumor, el grado de diferenciación, la presencia de ulceración y la invasión microscópica de los ganglios linfáticos. En dicho estudio se sustenta la conducta quirúrgica conservadora y la inutilidad de la linfadenectomía en pacientes con adenocarcinoma intramucoso con tumores pequeños sin invasión de ganglios linfáticos y sin ulceración.

En otro estudio realizado por Ishigami en 1999 de 170 casos de cáncer gástrico incipiente con invasión hasta la submucosa, se encontraron 76 casos (44%) de metástasis a los ganglios linfáticos y se describió que la invasión microscópica a los vasos linfáticos es el principal factor que determina la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos.

## LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El aparato digestivo es el sitio más frecuente de desarrollo de linfomas no–Hodgkin extranodales. La mayoría se diagnostican en el estómago, pero sólo 5% constituyen las neoplasias malignas del mismo. Su origen se ha relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias (incluidos los pacientes con serología positiva para VIH o síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

En 1961 Dawson y col. describieron el linfoma gástrico primario como una lesión gástrica maligna con ausencia de linfadenopatías superficiales y mediastinales al momento de su presentación, y fórmula blanca normal, que al momento de la laparotomía sólo constituye una enfermedad ganglionar adyacente sin enfermedad tumoral en el hígado y el bazo (figura 18–8).

Esta lesión afecta con mayor frecuencia al género masculino en una relación de 1.5:1 y surge la mayoría de las veces entre los 50 y los 70 años de edad. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, ya que pueden simular enfermedad acidopéptica u otras lesiones gástricas, aunque entre ellas se incluyen la anorexia, la saciedad temprana, la pérdida de peso y la fatiga. Otros

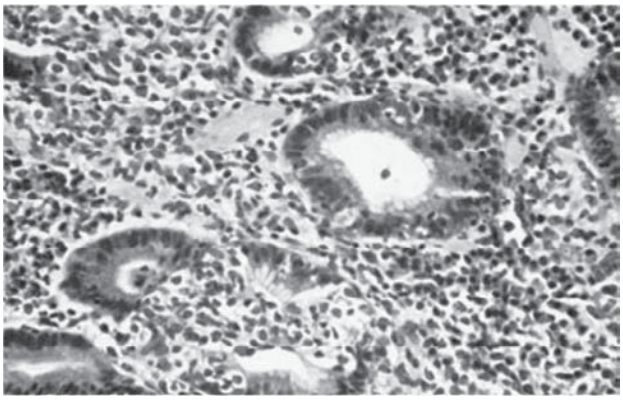


**Figura 18–8.** Imagen histológica de un linfoma gástrico.

síntomas, como fiebre y sudoración nocturna, ocurren en menos de 10% de los casos.

La mayoría de los pacientes presentan dolor epigástrico, el cual mejora con la administración de medicamentos antisecretores, y cerca de la mitad tienen masa epigástrica. La endoscopia y la SEGD son los estudios más usados para realizar el diagnóstico, ya que pueden demostrar datos indicadores de úlcera péptica, efecto de masa o engrosamiento de la pared o de los pliegues gástricos (figura 18–9). La tomografía computarizada ayuda a evaluar la extensión tumoral, aunque el ultrasonido endoscópico, con el adecuado entrenamiento, define con mayor exactitud el grado de invasión tumoral a la pared gástrica y a los ganglios linfáticos regionales.

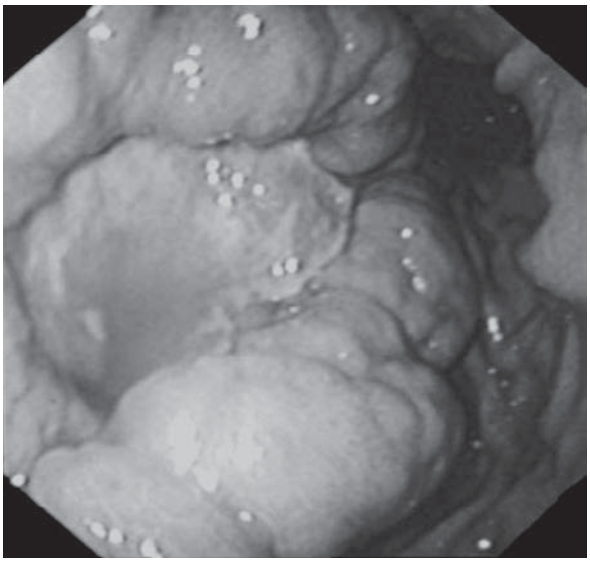


**Figura 18–9.** Endoscopia que muestra una lesión ulcerada cubierta con fibrina, con pliegues prominentes, correspondiente a un linfoma gástrico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros estudios que sirven para definir la etapa de esta lesión son el frotis de sangre periférica, la telerradiografía de tórax, el aspirado de médula ósea y el gammagrama óseo con galio, así como la laringoscopia indirecta, que sirve para evaluar el anillo de Waldeyer.

El sistema de clasificación de etapas más utilizado en la actualidad es el que describen Shimodaira y col., y que es muy similar al TNM utilizado para el adenocarcinoma gástrico.

Los factores de mayor influencia pronóstica son la invasión de la pared gástrica, el tamaño tumoral, la presencia de metástasis ganglionares y a distancia, el alto grado y la variedad difusa. La mayoría (> 90%) son linfomas no–Hodgkin de células B e incluyen lesiones de bajo grado de la mucosa asociada con tejido linfoide (MALT) y linfomas de células B de alto grado.

El linfoma MALT o MALToma se relaciona con la infección por *H. pylori* en 92% de los casos, por lo que se ha indicado que esta lesión se inicia con la infección de *H. pylori*, que provoca al principio gastritis crónica antral, metaplasia intestinal y acúmulo de folículos linfoides organizados, y posteriormente displasia y carcinoma o linfoma. Esta información es muy interesante, pues se han reportado casos donde la erradicación de *H. pylori* lleva a la regresión del MALToma e incluso a la curación.

Debido a que se han utilizado diversas formas de tratamiento con buenos resultados y al número de pacientes de las diferentes series presentadas en la literatura mundial, no se pueden realizar conclusiones firmes. El tratamiento debe basarse en la extensión y el tipo de la lesión. En las lesiones mucosas y submucosas de bajo grado (MALTomas) se puede erradicar *H. pylori* y mantener al paciente bajo estricta vigilancia; en las lesiones que infiltren la pared gástrica se deberá intentar la resección y, si existe invasión a la serosa o enfermedad ganglionar, se recomienda la quimioterapia adyuvante (CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, oncovin y prednisona); para las lesiones irresecables la radioterapia combinada con quimioterapia ofrece los mejores resultados.

## REFERENCIAS


1. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S *et al.:* Clinical benefit with doetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V–325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3205–3209.
2. Araya J, Roa J, Villaseca MA, Roa E, Guzmán G *et al.:* Mutación puntual del gen supresor de tumores TP53 en lesiones preneoplásicas y neoplásicas del estómago. *Rev Méd Chile* 2003;131:359–365.
3. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereisolova A *et al.:* Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER–2 positive advanced gastric or gastro–oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open–label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376: 687–697.
4. Chua TC, Merrett ND: Clinicopathologic factors associated with HER2–positive gastric cancer and its impact on survival outcomes. A systematic review. *Inter J Cancer* 2012; 12:2845–2856.
5. Cornee J, Pobel D, Riboli E, Guyader M, Hemon B: A case–controlled study of gastric cancer and nutrition factors in Marseille, France. *Eur J Epidemiol* 1995;11:55–65.
6. Correa P, Shiao YH: Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994;54:1941s–1943s.
7. Crespi M, Citarda F: *Helicobacter pylori* and gastric cancer: what is the real risk. *Gastroenterologist* 1998;6:16–20.
8. Cunningham D, Allum W, Stenning SP *et al.:* Perioperative chemotherapy *versus* surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
9. Cunningham D, Starling N, Rao S *et al.:* Capecitabine and oxaliplatino for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36–46.
10. Dawson MP, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract: report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49:80.
11. De la Torre BA, Santiago Payán HE: Carcinoma gástrico incipiente: informe de cinco casos diagnosticados por endoscopia. *Rev Med IMSS* 1981;19:633–639.
12. Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VE, Putter H, Krijnen P *et al.:* Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. *Eur J Cancer* 2012; 48:1004–1013.
13. Dixon WJ, Longmire WP, Holden WP: Use of triethylene thiophosphoramide: ten year follow–up. *Ann Surg* 1971;173: 26.
14. Endo M, Habu H: Clinical studies of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1990;37:408–410.
15. Fox JG, Wang TG: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117:60–69.
16. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S *et al.:* Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second–look operation. *Cancer* 1990;65:65.
17. Green D, Ponce de León S, León RE, Sosa SR: Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:84–89.
18. Green PH, O'Toole KM, Slonim D: Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: experience in a United States medical center. *Am J Med* 1988; 85:658–661.
19. Grody WW, Magidson JG, Weiss LM *et al.:* Gastrointesti-

nal lymphomae: immunohistochemical studies on the cell of origin. *Am J Surg Pathol* 1985;9:328.
20. Gunderson LL, Sosin H: Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re–operation series (second or symptomatic look). Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1.
21. Gunderson LL, Burch PA, Donohue JH: The role of irradiation as a component of combined modality treatment for gastric cancer. *J Infus Chemother* 1995;5:117–124.
22. Hanazaki K, Sodeyama H, Wakabayashi M, Miyazawa M *et al.:* Surgical treatment of gastric cancer detected by mass screening. *Hepato–Gastroenterol* 1997;44:1126–1132.
23. Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Statzman L: Gastrointestinal involvement in non–Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;46:215.
24. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: meta–analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1414–1447.
25. Hiki Y, Shimao H, Miero H, Sakakibara Y, Kobayashi N *et al.:* Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication group. *World J Surg* 1995;19:517–522.
26. Hioki K, Nekane Y, Yamamoto M: Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1330–1334.
27. Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y *et al.:* Recurrence in early gastric cancer. *Surgery* 1990;107:489–495.
28. Ikeguchi M, Katano K, Saitou H, Tsujitani S *et al.:* Pre–operative serum levels of CA 72–4 in patients with gastric adenocarcinoma. *Hepato–Gastroenterol* 1997;44:866–871.
29. Iriyama K, Asakawa T, Koike H, Nisiwaki H, Susuki H: Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? *Arch Surg* 1989;124:309–311.
30. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Saihara T, Watanagbe T *et al.:* Carcinomatous lymphatic invasion in early gastric cancer invading into the submucosa. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 286–289.
31. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K *et al.:* Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011;14:301–316.
32. Isozaki H, Okajima K, Ichinona T, Hara H *et al.:* Risk factors of esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric cancer. *Hepato–Gastroenterology* 1997; 44:1509–1512.
33. Japanese Research Society for Gastric Cancer: *Japanese classification of gastric carcinoma.* Tokio, Kanehara, 1995.
34. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer* 2011;14:113–123.
35. Kikuchi S, Tsukamoto H, Mieno H, Sato K: Results of resection of gastric cancer with distant metastases. *Hepato–Gastroenterol* 1998;45:592–596.
36. Kim JP: Immunochemosurgery (postoperative immunochemotherapy) as reasonable treatment of stage III gastric carcinoma. *Onkologie* 1991;14:148.
37. Kimura T, Koyama Y: Preventive chemotherapy after radical operations in stomach cancer. *Adv Med Oncol Res Educ* 1979;9:255.
38. Kitamura K, Nishida S, Yamamoto K, Ichikawa D *et al.:* Lymph node metastasis in gastric cancer in the upper third of the stomach–surgical treatment on the basis of the anatomical distribution of positive node. *Hepato–Gastroenterology* 1998;45:281–285.
39. Lai Rue I, Lee WJ, Chen CN, Lee PH *et al.:* Gastric cancer in the young. *Hepato–Gastroenterology* 1997;44:1641–1645.
40. Lee SR, Kim HO, Son BH, Shin JH, Yoo CH: Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2012;36:1096–1101.
41. Leong T: Chemotherapy and radiotherapy in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21: 673–678.
42. Li GL, Liu K, Bao Y, Cao JM *et al.:* Retrospective analysis of 56 patients with advanced gastric cancer treated with combination of intravenous and intra–arterial intensified neoadjuvant chemotherapy. *Chinese Med J* 2012;125:780–785.
43. Louie S, Daoust P, Schwartz R: Immunodeficiency and the pathogenesis of non–Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1980;32:663.
44. Macdonald JS, Smaley SR, Benedetti J *et al.:* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725–730.
45. Marczell AP, Rosen HR, Hentschel E: Diagnosis and tactical approach to surgery for early gastric carcinoma: a retrospective analysis of the past 16 years in an Austrian general hospital. *Gastroenterol Jpn* 1989;24:732–736.
46. Meyers WC, Damiano RJ, Postlethwait RW, Rotolo FS: Adenocarcinoma of the stomach. *Ann Surg* 1987;205:1.
47. Meyer JH, Picholmayr R: *Paper read at the Second British Society of Gastroenterology.* Smith Kline and French International Workshop, 1981.
48. Mishima Y, Hirayawa R: The role of lymph node surgery in gastric cancer. *World J Surg* 1987;11:406.
49. Mohar A, Ley C, Guarner J, Herrera Goepfert R, Sánchez Halperin D *et al.:* Alta frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico asociadas a *Helicobacter pylori* y respuesta al tratamiento en Chiapas, México. *Gac Méd Méx* 2002;138:405–410.
50. Montalban C, Monzanal A, Boixeda D, Redondo C, Bellas C: Treatment of low–grade gastric–MALT lymphoma with *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 1995;345:798.
51. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ *et al.:* Combined 5–fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249.
52. Mondragón SR, Gómez GE, Arias AO, Jasso BR: *Cáncer y linfoma gástrico en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:155–170.
53. Munson JL, O'Mahony R: Radical gastrectomy for cancer of the stomach. *Surg Clin N Am* 2005;85:1021–1032.
54. Murakami T: Early cancer of the stomach. *World J Surg* 1979;3:685.
55. Neri B, de Leonardis V, Romano S, Andreoli F, Pernice LM: Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node–positive cancer patients; a multicenter randomized study. *J Chemother* 1995;7:455–459.
56. Ochiai T, Sato H, Hayashi R *et al.:* Postoperative adjuvant immunotherapy of gastric cancer with BCG–cell wall skeleton: three to six year follow–up of a randomized clinical trial. *Cancer Immunol Immunother* 1983;14:167.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

57. Oñate Ocaña LF, Gallardo RD, Aiello CV, Mondragón SR, de la Garza SJ: The role of pretherapeutic laparoscopy in the selection of treatment for patients with gastric carcinoma: a proposal for a laparoscopic staging system. *Ann Surg Oncol* 2001;8:624–631.
58. Oñate OLF, Aiello CV, Mondragón SR, Ruiz MJM: Factores pronósticos en 793 pacientes con cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Mex* 1999;63:114–121.
59. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, Kubota T, Kim YI *et al.:* Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five year experience. *World J Surg* 1999;23:187–193.
60. Pajares JM: *H. pylori* infection. Its role in chronic gastritis, carcinoma and peptic ulcer. *Hepato–Gastroenterol* 1995;6: 827–841.
61. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330: 1267.
62. Percivale P, Bertoglio S, Muggianu M *et al.:* Long–term postoperative results in 54 cases of early gastric cancer: the choice of surgical procedure. *Eur J Surg Oncol* 1989;15: 436–440.
63. Ravichandran D, Lamah M, Carty NJ, Johnson CD: Extended lymph node dissection (D2 resection) should now be routinely performed in the curative surgical treatment of gastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:431–436.
64. Roukos DH: Extended lymphadenectomy in gastric cancer. When for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80: 16–24.
65. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S *et al.:* Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2006;192:296–300.
66. Sano T, Kobori O, Muto T: Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumor. *Br J Surg* 1992;79:241.
67. Shimodaira M, Tsukamoto Y, Niwa Y: A proposed staging system for primary gastric lymphoma. *Cancer* 1994;73:2709.
68. Sipponen P: Update on the pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy, and *Helicobacter pylori* and its sequelae. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:196–202.
69. Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K *et al.:* Current problems in surgery. *Gastric Cancer* 1997;34:835–942.
70. Sonali S: Gastric carcinoma. *Dis Mon* 2004;50:532–539.
71. Sowa M: Early gastric cancer. En: Wanebo HJ (ed.): *Surgery for gastrointestinal cancer: a multidisciplinary approach.* Filadelfia, Lippincott–Raven.
72. Suzuki H, Endo M, Suzuki S *et al.:* A study of the lymph node metastasis in early gastric cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1984;17:1517–1526.
73. Suvakovic Z, Bramble M, Jones R, Wilson C, Idle N *et al.:* Improving the detection rate of early gastric cancer requires more than open access gastroscopy: five year study. *Gut* 1997;41:308–313.
74. Tanaka N, Katai H, Taniguchi H, Saka M, Morita S *et al.:* Trends in characteristics of surgically–treated early gastric cancer patients after the introduction of gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2010;13:74–77.
75. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H *et al.:* Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first–line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–positive advanced gastric cancer (GC). Presented in ASCO, *J Clin Oncol* 2009.
76. Vannella L, Lahner E, Annibale B: Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol* 2012;18:1279–1285.
77. Villalobos PJ, Bocángel SM, Cabrera AG: *Carcinoma gástrico. Introducción a la gastroenterología.* 3ª ed. México, Méndez, 1996:344.
78. Wanebo H, Kennedy BJ, Chimiel J, Steel G, Winchester D *et al.:* Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583–592.
79. Wang YX, Shao QS, Yang Q, Wang YY, Yang J *et al.:* Clinicopathological characteristics and prognosis of early gastric cancer after gastrectomy. *Chinese Med J* 2012;125:770–774.
80. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH *et al.:* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil *versus* fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261–266.
81. Winkler M, Jentschura D, Winter J, Schwall GE: Results of surgical therapy for early gastric cancer. *Zentralbl Chir* 1995;120:795–799.
82. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss RC, Pan L: Regression of primary low–grade B–cell gastric lymphoma of mucosa–associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori. Lancet* 1993;342:757.
83. Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D *et al.:* Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:602–606.
84. Yao JC, Ajani JA: Gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:516–521.
85. Yonemura Y, Kinishita K, Fujimura T, Fushida S, Sawa T: Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients. *Hepato–Gastroenterol* 1996;43:1260–1272.

Capítulo 19

# Tumores del estroma gastrointestinal

*Antonio Ramos de la Medina, Carmina Díaz Zorrilla, María Fernanda González Medina*

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias originadas a partir de las células intersticiales de Cajal localizadas en las capas musculares del tubo digestivo.

Estos tumores son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal.

Los GIST nacen en la pared externa de los órganos digestivos y no en su interior, como sucede con la mayoría de los cánceres intestinales más comunes. Se estima de 10 a 20 casos nuevos por cada millón de habitantes al año y representan entre 1 y 3% de los cánceres gastrointestinales y de 20 a 30% de todos los sarcomas de partes blandas.

Observaciones recientes sugieren que los GIST menores de 1 cm son muy frecuentes, en especial a nivel gástrico.

Hasta 1990 estas neoplasias gastrointestinales eran consideradas leiomiosarcomas debido a sus características histopatológicas.

Sin embargo, el análisis inmunohistoquímico demostró la ausencia de marcadores musculares típicos de los leiomiosarcomas, por lo que gran número de expertos consideraron la necesidad de dejar de utilizar el término sarcoma al referirse a ellos. En 1983 Mazur y Clark acuñaron el término GIST *(gastrointestinal estromal tumor)* para referirse a las neoplasias gastrointestinales no epiteliales sin características ultraestructurales de músculo liso o positividad inmunohistoquímica para células de Schwann.

## ORIGEN CELULAR Y PATOGÉNESIS

El origen celular de estos tumores no se conocía antes de 1998, cuando Hirota y col. secuenciaron el protooncogén c–kit en 46 de 49 GIST estudiados, lo que reveló mutaciones en los dominios transmembrana y de tirosincinasas.

El protooncogén c–kit localizado en el brazo largo del cromosoma 4 (4q11–q12) codifica para KIT, un receptor transmembrana de tirosincinasas. El KIT es una glicoproteína transmembrana de 145 kD cuyo ligando es el factor de células madre *(stem cell factor* [SCF]).

Dos moléculas del SCF se unen a un dímero de KIT, lo que resulta en la fosforilación del dominio de cinasas induciendo señales de proliferación y diferenciación. Su función principal se encuentra en el desarrollo de la hematopoyesis normal y en la migración de las células germinales, y tiene un rol importante en la melanogénesis, el desarrollo de los mastocitos y de las células intersticiales de Cajal (CIC) que forman el marcapasos intestinal.

Cuando el KIT se encuentra mutado las CIC crecen en forma independiente y no se requiere la presencia del SCF, ya que el desarrollo de éstas depende de la interacción entre SCF–KIT y al igual que los GIST expresan c–kit y CD34, además de ser negativas para desmina y S–100.

Miettinen y col. han propuesto el origen celular en células madre multipotenciales mesenquimatosas debido a que se han reportado GIST primarios de epiplón y mesenterio donde no existen CIC.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## CUADRO CLÍNICO

Con frecuencia los GIST cursan de forma asintomática, en especial en etapas tempranas de la enfermedad, y suelen alcanzar tamaños muy grandes antes de ser diagnosticados; a menudo constituyen un hallazgo endoscópico o radiológico. Los GIST ocurren con frecuencias similares en hombres y en mujeres, aunque algunos reportes mencionan cierto predominio por el sexo masculino. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años.

En los casos sintomáticos las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización del tumor. El lugar de presentación más frecuente es el estómago (40 a 70%), pero pueden encontrarse en otras partes del tracto gastrointestinal, como el intestino delgado (en 20 a 40%), colon y recto (en 5 a 15%) y en menos de 5% en esófago, epiplón, mesenterio o retroperitoneo. Típicamente crecen en forma endofítica paralelos al lumen del tubo digestivo con zonas de necrosis o ulceración de la mucosa. Varían de tamaño, pudiendo ser de unos cuantos milímetros hasta 40 cm de diámetro. De ellos, 95% se presentan como un tumor primario solitario y en 10 a 40% de los casos invaden órganos adyacentes.

La presentación de estos pacientes suele ser inespecífica con distensión o dolor abdominal, presencia de una masa palpable, sangrado y anemia. Los GIST pueden ser causa de obstrucción intestinal, perforación o fiebre, y son descubiertos comúnmente durante una laparotomía de urgencia. En algunas ocasiones son hallazgos incidentales durante una endoscopia o cirugía. Se reporta que de 15 a 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El lugar más frecuente de metástasis es peritoneo o hígado. De 40 a 80% de los tumores recurren a pesar de la resección completa del tumor. Una característica típica de estos tumores es que la gran mayoría de las recurrencias son exclusivamente intraabdominales. Las metástasis extraabdominales son poco comunes, al igual que la invasión a ganglios linfáticos regionales. La forma espiculada (70%) corresponde a los tumores clasificados previamente como leiomiosarcomas, y muchas de las variantes epiteloides o de células redondas (30%) habían sido previamente clasificadas como leiomioblastomas. Análisis inmunohistoquímicos y de ultraestructura han demostrado que los tumores anteriormente clasificados como tumores del sistema autónomo gastrointestinal (GANT) son en realidad GIST. Los GIST característicamente tiñen para el antígeno CD117 epítope del receptor KIT de tirosincinasas. De 60 a 70% expresan CD34, una glicoproteína transmembrana encontrada en células endoteliales y células hematopoyéticas progenitoras; 40% expresan actina de músculo liso.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se lleva a cabo en forma similar al de otros tumores malignos del tracto gastrointestinal y depende de las manifestaciones clínicas que lleven al paciente a ser evaluado. Muchos de estos tumores son hallazgos de estudios de imagen efectuados durante exámenes de rutina en pacientes asintomáticos. Los estudios contrastados pueden mostrar defectos de llenado con bordes claramente demarcados. En la endoscopia se puede encontrar una profusión de la pared recubierta de mucosa que puede presentar zonas sangrantes o ulceradas. El ultrasonido endoscópico puede mostrar una masa hipoecoica contigua en la *muscularis* propia. La tomografía y la resonancia magnética son esenciales para determinar la extensión del tumor y la presencia de metástasis. La mayoría crecen en forma submucosa, lo que dificulta la obtención de tejido útil para su diagnóstico histológico (figura 19–1).

Durante la laparotomía se deben tomar biopsias que incluyan zonas sólidas y blandas, así como las partes hemorrágicas y necróticas del tumor. Se deben realizar tinciones con KIT, CD117, CD34, actina de músculo liso y S100 (figuras 19–2 y 19–3).

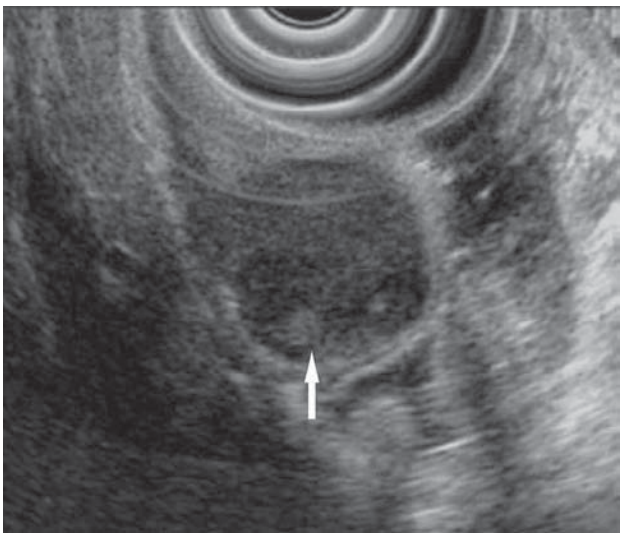


**Figura 19–1.** UE que muestra un tumor estromal localizado en la pared gástrica.

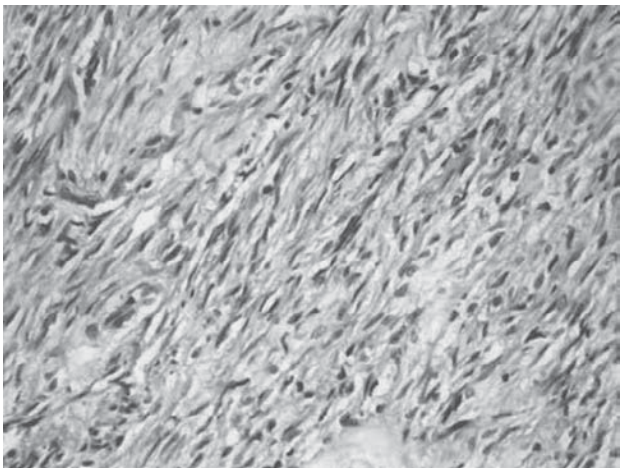


**Figura 19–2.** Tinción con hematoxilina–eosina que muestra la estirpe muscular de un tumor.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica completa es el tratamiento inicial ideal para los GIST no metastásicos. Como en todos los sarcomas de partes blandas, el tumor carece de cápsula y debe ser resecado en bloque, de ser posible con un margen de tejido sano. En caso de que exista invasión continua a otros órganos se recomienda resección de éstos siempre que sea factible, lo que puede conllevar una morbilidad considerable. En general se recomienda obtener márgenes negativos; sin embargo, en estudio de DeMatteo y col. el estado microscópico del margen de resección no se correlacionó con mejoría en la sobrevida. La linfadenectomía regional o extendida no ha demostrado mejorar el pronóstico en estos pacientes (figura 19–4).

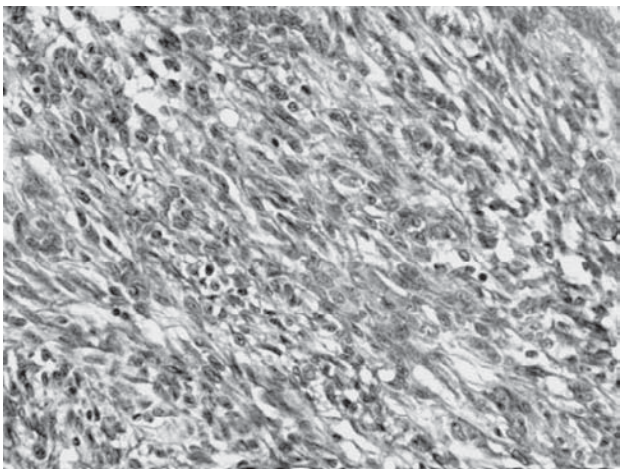


**Figura 19–3.** Tinción KIT–CD–17 positivo en un tumor estromal.

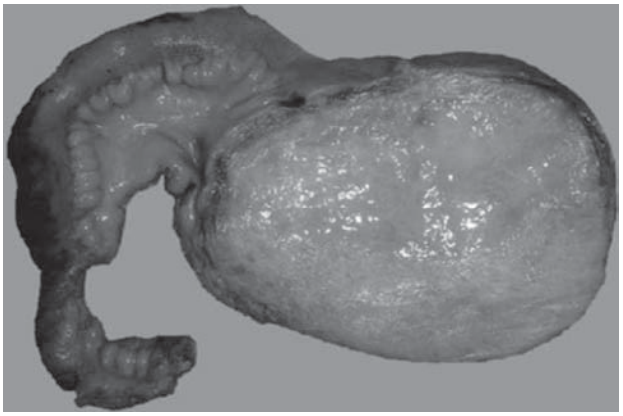


**Figura 19–4.** Tumor estromal de localización en intestino delgado.

La utilidad de la resección completa en presencia de recidiva es controversial, pues algunos estudios no han demostrado mejor sobrevida al comparar el manejo agresivo con el manejo conservador. Existen reportes de impacto positivo en la sobrevida secundario a la realización de metastasectomía hepática y peritoneal, así como al uso de radiofrecuencia en sitios seleccionados.

### Quimioterapia

Previo a la correcta clasificación de los GIST todos los estudios sobre quimioterapia se encontraban contaminados con diferentes tipos de sarcomas gastrointestinales, por lo que su relevancia es difícil de estimar. Edmondson y col. reportaron la eficacia de un esquema agresivo de quimioterapia que incluía dacarbazina, mitomicina, doxorrubicina y cisplatino con sargramostim en leiomiosarcomas y GIST, con respuestas de 67 y 4.8%, respectivamente. La temozolomida, un derivado oral de la dacarbazina, ha sido empleada en esquemas continuos vía oral, aunque sin buenos resultados. En general, la respuesta a quimioterapia tradicional en GIST ha sido desalentadora a pesar del empleo de múltiples combinaciones de agentes citotóxicos.

### Radioterapia

A la fecha no existen reportes sobre la eficacia de la radioterapia en pacientes con GIST. Algunos estudios aislados han descrito esquemas preoperatorios y posoperatorios con malos resultados. La dificultad de admi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nistrar radiación debido a la baja tolerancia y gran movilidad de los órganos intraabdominales ha limitado el uso de esta modalidad en tumores primarios o recurrentes, y sólo se ha considerado útil tal vez como tratamiento paliativo en tumores avanzados.

## Inhibidores de tirosincinasas (ITK)

La presencia de KIT en estos tumores asociada a una alta proporción de mutaciones activadoras sentó las bases para probar la eficacia de una terapia dirigida contra KIT. El mesilato de imatinib se considera el tratamiento de elección para la enfermedad irresecable o metastásica. Se encuentra aprobado su uso en GIST en dosis de 400 mg/día. El mesilato de imatinib es un inhibidor competitivo de ciertas tirosincinasas, incluidas las cinasas ABL *(Abelson murine leukemia)*, BCR–ABL *(breakpoint cluster* región–Abelson *murine leukemia)*, que son proteínas de fusión presentes en algunas leucemias; también inhibe el *c–kit* y el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en el hígado por medio de la isoenzima P450 CYP3A4. Las respuestas varían de acuerdo con el tipo de mutación del *c–kit*, la cual es de 72% para las mutaciones del exón 11, de 32% para las mutaciones del exón 9 y de 12% en quienes no se identifica mutación alguna. Se define como respuesta positiva a imatinib la ausencia de progresión del tumor en la primera reevaluación, habitualmente a dos o tres meses de haberse iniciado la terapia. La progresión en esta instancia se considera una resistencia primaria, a diferencia de la resistencia secundaria o tardía, entendida como progresión o recaída después de un periodo de estabilidad o respuesta. La respuesta a este fármaco ocurre rápidamente, aunque la regresión de este tumor puede ser lenta, particularmente después de una fase de rápida respuesta inicial. Se ha descrito disminución en la actividad tumoral por tomografía por emisión de positrones (PET) en las primeras 24 h de haberse iniciado el tratamiento. Las lesiones en hígado comúnmente adquieren apariencia quística y se han observado reducciones dramáticas en la masa tumoral. La dosis óptima de este medicamento parece oscilar entre 400 y 800 mg/día. La duración óptima del tratamiento sigue sin conocerse, pero quizá sea necesaria la administración en forma crónica. La tolerabilidad es aceptable con dosis menores de 800 mg/día; los efectos adversos más frecuentes son edema en miembros inferiores y periorbital, náuseas transitorias, calambres, diarrea, cefalea, dermatitis, fatiga, anemia y neutropenia. Las toxicidades grados 3 o 4 son raras y en pocos casos es necesario suspender el tratamiento.

Existe una segunda línea de tratamiento para pacientes que presentan resistencia o intolerancia al imatinib. El maleato de sunitinib es un inhibidor multifuncional de tirosincinasas cuyo uso en GIST fue aprobado en 2006. Contrariamente al imatinib, que se toma diariamente y sin interrupciones, el sunitinib se indica en ciclos de seis semanas (cuatro semanas de tratamiento seguidas de dos semanas de pausa) con una dosificación de 50 mg/día. Desde hace poco tiempo se está imponiendo en la práctica clínica un esquema de tratamiento sin pausas de 37.5 mg/día.

En la actualidad, más allá de imatinib y sunitinib, no existen otros medicamentos aprobados contra el GIST. Actualmente existen múltiples estudios clínicos en curso o en planificación con inhibidores de tirosincinasas (ITK), como sorafenib, crenolanib, masitinib, nilotinib, motesanib, dasatinib y regorafenib; con inhibidores de mTOR como everolimus, o bien se trata de nuevos conceptos terapéuticos como la combinación de fármacos o los inhibidores HSP90.

Las guías de práctica clínica de la NCCN recomiendan la terapia adyuvante con ITK en pacientes con resección total del tumor que hubieran recibido, antes del procedimiento quirúrgico, tratamiento con el mismo y tenido una respuesta favorable (pacientes con riesgo de intermedio a alto). Las guías 2009 de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) proponen el tratamiento adyuvante con ITK en pacientes con potencial y predecible riesgo de recaída. Ambos grupos proponen el uso de ITK en pacientes con resección total de enfermedad metastásica secundaria a GIST. En enero de 2012 la *Food and Drug Administration* (FDA) confirmó la aprobación para mesilato de imatinib para el manejo adyuvante en pacientes adultos, extendiendo su uso de uno a tres años posterior a la resección quirúrgica debido a un incremento en la supervivencia y supervivencia libre de recurrencia cuando se usó por tres años en un estudio de 400 pacientes con GIST CD117 positivos. En el seguimiento a cinco años había más pacientes vivos en el grupo que recibió tratamiento durante tres años que en el grupo de tratamiento por un año (92 *vs.* 82%; $P = 0.019$). Además, hubo incremento significativo en la sobrevida libre de enfermedad a cinco años (65.6 *vs.* 47.9%; $P < 0.0001$).

El tratamiento neoadyuvante con inhibidores de tirosincinasas está indicado en:

a. Tumores irresecables.
b. Tumor primario potencialmente resecable con bordes limpios.
c. Tumor resecable con importante compromiso orgánico adyacente.

d. Recurrencia tumoral localizada.
e. Enfermedad metastásica limitada.

## PRONÓSTICO

Todas las lesiones tipo GIST, independientemente de su tamaño, tienen un potencial maligno, por lo que más bien deben ser descritas en relación a su riesgo de malignidad y no categorizadas como benignas o malignas. La única evidencia sólida de malignidad es la presencia de invasión a órganos diferentes al de origen. En general los tumores menores de 2 cm tienen un comportamiento incierto y los menores de 1 cm suelen ser "benignos". Los mayores de 5 cm de diámetro con más de 50 mitosis por campo son de comportamiento maligno, al igual que los mayores de 10 cm sin importar el número de mitosis. Cualquier GIST con más de 10 mitosis por campo debe ser considerado de alto riesgo independientemente de su tamaño. Es importante tomar en cuenta que el índice mitótico no predice el comportamiento en forma adecuada en todos los casos.

Otros factores asociados a mal pronóstico son:

a. Resección incompleta del tumor.
b. Ruptura del tumor durante la cirugía.
c. Infiltración a estructuras vecinas.
d. Localización primaria en intestino.
e. Presencia de necrosis coagulativa.
f. Celularidad aumentada y pleomorfismo pronunciado.
g. Altos índices de proliferación celular.
h. Fracción aumentada de la fase S.
i. DNA aneuploico en la citometría de flujo.
j. Presencia de actividad de telomerasa.

**Cuadro 19–1. Consenso de factores pronóstico de los Institutos Nacionales de Salud de EUA para establecer el grado de riesgo**

| Riesgo | Tamaño | Mitosis por campo de gran aumento |
|---|---|---|
| Alto | Cualquier tamaño | > 10 |
| | > 10 cm | Cualquier cifra |
| | > 5 cm | > 5 |
| Intermedio | 5 a 10 cm | < 5 |
| | < 5 cm | 6 a 10 |
| Bajo | 2 a 5 cm | < 5 |
| Muy bajo | < 2 cm | < 5 |

En 2001 los Institutos Nacionales de Salud de EUA (NIH) publicaron un consenso de factores pronósticos basados en el tamaño y el índice mitótico de las lesiones, con los cuales se establece el grado de riesgo de las lesiones estudiadas. Recientemente el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicó por primera vez

**Cuadro 19–2. Clasificación y etapificación del *American Joint Committee on Cancer***

| GIST gástricos* | T | N | M | Cuenta mitótica |
|---|---|---|---|---|
| Etapa IA | T1 o T2 | N0 | M0 | Baja |
| Etapa IB | T3 | N0 | M0 | Baja |
| Etapa II | T1 | N0 | M0 | Alta |
| | T2 | N0 | | Alta |
| | T4 | N0 | | Baja |
| Etapa IIIA | T3 | N0 | M0 | Alta |
| Etapa IIIB | T4 | N0 | M0 | Alta |
| Etapa IV | Cualquier T | N1 | M0 | Cualquiera |
| | Cualquier T | Cualquier N | M1 | Cualquiera |
| **GIST intestino delgado**** | **T** | **N** | **M** | **Cuenta mitótica** |
| Etapa I | T1 o T2 | N0 | M0 | Baja |
| Etapa II | T3 | N0 | M0 | Baja |
| Etapa IIIA | T1 | N0 | M0 | Alta |
| | T4 | N0 | M0 | Baja |
| Etapa IIIB | T2 | N0 | M0 | Alta |
| | T3 | N0 | M0 | Alta |
| | T4 | N0 | M0 | Alta |
| Etapa IV | Cualquier T | N1 | M0 | Cualquiera |
| | Cualquier T | Cualquier N | M1 | Cualquiera |

* Nota: puede usarse en omento. ** Nota: puede usarse en esófago, colorrectal, mesenterio y peritoneo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una clasificación y etapificación en la 7ª edición de su manual (cuadros 19–1 y 19–2).

En un estudio realizado por Medina y col. en población mexicana con GIST identificaron el sexo femenino, el bajo índice mitótico y un tamaño tumoral menor de 10 cm como marcadores clinicopatológicos de buen pronóstico en relación a la sobrevida global, así como a la sobrevida libre de enfermedad, agregándose como factor pronóstico favorable para estas últimas la ausencia de necrosis significativa en el tumor.

La mutación en el *c–kit* también se está considerando un factor pronóstico, ya que varios estudios han demostrado que la mutación en el exón 11 ubica a 87% de los pacientes en bajo riesgo. Otro estudio demostró supervivencia de 89% libre de recidiva a los cinco años para mutaciones del exón 11 *vs.* 40% para otro tipo de mutaciones, y de 0% para mutaciones del exón 13 *vs.* 51% para otras mutaciones. El pronóstico también puede variar según el codón en donde se ubique la mutación en un mismo exón.

La mayoría de las recurrencias aparecen en los primeros cinco años del diagnóstico e incluso pueden aparecer metástasis después de 10 años del diagnóstico inicial. La sobrevida mediana es de 60 meses en enfermedad primaria y de 10 a 20 meses en enfermedad recurrente o metastásica. La evaluación de la respuesta a tratamiento con ITK continúa siendo motivo de discusión, ya que los factores utilizados típicamente en RECIST *(response evaluation criteria in solid tumors)* parecen no ser suficientemente sensibles y se prefiere utilizar los criterios de Choi.

El tratamiento de los GIST sigue evolucionando y los estudios que se están llevando a cabo para probar nuevas terapias en pacientes resistentes al manejo estándar con imatinib y sunitinib ayudarán a comprender mejor el comportamiento de esta enfermedad.

## REFERENCIAS


1. Benjamin RS, Schöffski P, Hartmann JT, van Oosterom A, Bui BN *et al.:* Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib–resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;9.
2. Blay J, Le Cesne A, Bin Bui N: Overall survival benefit with masitinib mesylate in imatinib–naive, locally advanced, or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): 4–year follow–up of the French Sarcoma Group Phase II trial (abstract). *J Clin Oncol* 2011;4–85.
3. Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ *et al.:* Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:290–399.
4. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF: Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995;2:26–31.
5. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA *et al.:* Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753–1759.
6. Crosby JA, Catton CN, Davis A *et al.:* Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8: 50–59.
7. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D *et al.:* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–58.
8. DeMatteo RP, Heinrich MC, El–Rifai W *et al.:* Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI571. *Hum Pathol* 2002;33:466–477.
9. Dudeck O, Zeile M, Reichardt P, Pink D: Comparison of RECIST and Choi criteria for computed tomographic response evaluation in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Onco* 2011.
10. Edmonson J, Marks R, Buckner J *et al.:* Contrast of response to D–MAP + sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;A2088.
11. Emory TS, Sobin LH, Lukes L *et al.:* Prognosis of gastrointestinal smooth–muscle (stromal) tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82–87.
12. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C *et al.:* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459–465.
13. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P *et al.:* Sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure clinical evaluation of continuous daily dosing. *Eur J Cancer* 2009.
14. Guo T, Agaram NP, Wong GC, Hom G, D'Adamo D *et al.:* Sorafenib inhibits the imatinib–resistant KITT670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res* 2007;13:4874–4881.
15. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A *et al.:* Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib–resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352–5329.
16. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y *et al.:* Gain–of–function mutations of c–KIT in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580.
17. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S *et al.:* Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002;3:655–664.

18. Joensuu H, Eriksson M, Hatrmann I *et al.: Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO).* 2011 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Abstract LBA1. Presentado el 5 de junio de 2011.
19. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F *et al.:* Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259–1269.
20. Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507–519.
21. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors–definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1–12.
22. Medina Franco H, Ramos de la Medina A, Cortés González R *et al.:* Expression of p53 and proliferation index as prognostic factors in gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10:190–195.
23. Shima Y, Horimi T, Ishikawa T *et al.:* Aggressive surgery for liver metastases from gastrointestinal stromal tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:77–80.
24. Strickland L, Letson GD, Muro Cacho CA: Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252–261.
25. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S *et al.:* Effect of c–kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59:4297–4300.
26. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG *et al.:* Activity of sorafenib in patients with imatinib and sunitinib–resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): a phase II trial of the University of Chicago phase II Consortium (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:553.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 20

# Diarrea aguda

*Ramón Isaías Carmona Sánchez*

## INTRODUCCIÓN

La diarrea infecciosa aguda es un problema de salud mundial estrechamente relacionado con las condiciones de sanidad ambiental. Es una causa frecuente de consulta en los adultos y persiste como una de las principales causas de mortandad infantil en países en desarrollo. Aunque la mayoría de los episodios de diarrea aguda son de origen infeccioso, también puede ser ocasionada por medicamentos, intolerancia a alimentos, debido a la agudización de algunos trastornos digestivos crónicos o por la combinación de múltiples factores. Además de los elevados costos económicos, la morbilidad y la mortalidad asociadas de los eventos de diarrea aguda, recientemente ha habido un interés creciente en su papel como detonador de múltiples padecimientos crónicos. A mediados de la década de 1990 se informaba a nivel mundial de cuatro millones de muertes por enfermedad diarreica, en tanto que en la actualidad el promedio es de 2.5 millones de muertes por año. En la actualidad, en países desarrollados como EUA se presentan 0.44 episodios de diarrea aguda por persona por año. En 2007, según información del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), las enfermedades gastrointestinales causaron 514 000 muertes en México. Este problema de salud ha sido motivo de cambios sustanciales en las políticas de salud pública del país en las últimas décadas.

En este capítulo se ofrece un panorama general del problema de la diarrea aguda en el adulto, sin limitarse a las causas infecciosas. Una vez expuestos los principios generales de fisiopatogenia, la presentación clínica y el tratamiento, se comentarán los agentes causales más frecuentes.

### Definición

La diarrea es producto de una alteración de la motilidad intestinal asociada a un incremento en el contenido de agua y del volumen de las heces que resulta en un aumento en la frecuencia de las evacuaciones. Desde el punto de vista sintomático la diarrea puede definirse como un aumento en la frecuencia de las evacuaciones con disminución en la consistencia de las heces y a menudo se asocia con urgencia. Desde el punto de vista objetivo puede definirse como la presencia de más de tres evacuaciones al día o la evacuación de más de 200 mL de agua en 24 h. La diarrea se denomina aguda si tiene una presentación de 14 días o menor.

### Fisiopatogenia

En condiciones normales un adulto sano promedio ingiere aproximadamente 2 L de líquidos diariamente, que sumados a los 7 L de secreción endógena (saliva, jugos gástrico e intestinal, biliar y pancreático) hacen una carga total de 9 L al día. Más de 80% de estos fluidos se absorben en el duodeno y el yeyuno, y del 1.5 L que atraviesa la válvula ileocecal el colon absorbe la gran mayoría, resultando en un gasto por las heces no mayor de 200 mL/día en condiciones normales. La capacidad máxima de absorción del intestino delgado es de aproximadamente 12 L y la del colon es de 4 a 6 L, de tal forma que la capacidad máxima de absorción de estos segmentos puede duplicar la observada en condiciones normales.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 20–1. Principales mecanismos de producción de diarrea aguda**

| Mecanismo |
|---|
| Daño directo epitelial |
| Incremento de la permeabilidad intestinal |
| Disminución de la superficie de absorción |
| Secreción excesiva de fluidos en la luz intestinal |
| Aumento en la osmolaridad intestinal |
| Alteraciones de la motilidad |

**Cuadro 20–2. Agentes causales más comunes en la diarrea**

**Infecciones**
- Virales
- Bacterianas
- Parasitarias

**Relacionadas con alimentos**
- Alergias
- Intolerancia a carbohidratos
- Aditivos y suplementos nutricionales

**Agudización de enfermedades crónicas**
- Funcionales (p. ej., síndrome de intestino irritable)
- Orgánicas (p. ej., enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal)

**Medicamentos**
- Laxantes
- Procinéticos
- Antiácidos
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Inhibidores de la absorción (p. ej., orlistat, acarbosa, etc.)
- Oncológicos
- Promotores de la secreción intestinal (p. ej., misoprostol)
- Causantes de carga osmótica (p. ej., alimentos enterales)
- Diversos (p. ej., colchicina, sales de oro, antiarrítmicos)

En el intestino delgado los iones atraviesan las membranas celulares mediante transporte activo manteniendo un equilibrio osmótico. En los eventos de diarrea aguda los iones más relevantes son el sodio y el cloro. El sodio atraviesa el enterocito mediante un intercambio neutral con iones de hidrogeno y por cotransporte con sustratos como la glucosa y los aminoácidos. El cotransporte de sodio y cloro es regulado en la membrana celular por nucleótidos cíclicos como GMPc y AMPc. Cuando estos nucleótidos estimulan la apertura de los canales de cloro este ion es secretado al lumen de la cripta junto con el agua. La cripta vellosa trabaja como una unidad que en forma simultánea absorbe y secreta, siendo su regulación muy compleja, así que cualquier desbalance en estas funciones puede dar como resultado la diarrea.

Existen diversos mecanismos generadores de diarrea (cuadro 20–1). El daño epitelial causado por virus, bacterias y protozoarios puede incrementar la permeabilidad y alterar la función digestiva y absortiva del intestino delgado y del colon. Además, la superficie de absorción de las vellosidades intestinales puede verse disminuida por aplanamiento, como sucede en la enteritis por rotavirus y la giardiasis. La secreción excesiva de fluidos en la luz intestinal puede superar la capacidad máxima de absorción y causar diarrea, como es el caso del cólera. La diarrea también puede presentarse por aumento en la osmolaridad intestinal debido al consumo de iones no absorbibles (como el magnesio) o por la mala absorción de algunos elementos de la dieta (como los carbohidratos). Muchos de estos mecanismos se acompañan de inflamación de la pared intestinal y alteraciones de la motilidad. En la mayoría de los casos interviene más de un mecanismo en el evento final de la diarrea.

## Etiología

### Infecciones

Las infecciones son la causa más frecuente de diarrea aguda y un amplio espectro de agentes pueden causar diarrea en el humano: virus, bacterias, parásitos y hongos. Los agentes más comunes se muestran en el cuadro 20–2. La prevalencia de cada agente etiológico varía de acuerdo con la zona geográfica, la época del año y la población estudiada, pero posiblemente la prevalencia real de la diarrea infecciosa en general esté subestimada, ya que no todos los pacientes afectados buscan atención médica y no en todos los casos se investigan los agentes causales. La mayoría de las infecciones se adquieren a través de alimentos o agua contaminada o mediante la ruta fecal–oral de persona a persona. El riesgo de desarrollar una infección entérica varía de acuerdo con la virulencia del germen, el tamaño del inóculo y la susceptibilidad del huésped. Los enfermos con disminución en la secreción ácida del estómago, trastornos de la motilidad intestinal, alteraciones de la flora intestinal e inmunocompromiso pueden requerir menor inóculo para desarrollar cuadros más graves. En general, las infecciones virales son las más frecuentes y autolimitadas, mientras que las infecciones bacterianas son las que producen cuadros más graves. Existen condiciones que predisponen a infecciones entéricas, como las enfermedades malignas y los linfomas, la terapia con esteroides,

el empleo crónico de inhibidores de la bomba de protones, la enfermedad inflamatoria intestinal y las anemias hemolíticas.

### Intolerancia y alergias alimentarias

Las intolerancias a elementos de la dieta, principalmente azúcares como lactosa, fructosa y sorbitol, son con frecuencia manifestadas como diarrea en el adulto, aunque no en forma aguda. Estos trastornos se observan habitualmente en pacientes con trastornos digestivos crónicos.

Aunque pueden presentarse como eventos agudos, pocas veces se observan así en la consulta cotidiana, pues el enfermo ya antes ha descartado estos elementos de su dieta a través del método de ensayo y error. De la misma forma, las alergias alimentarias no se observan a menudo como eventos de diarrea aguda en los adultos. Los alimentos involucrados con más frecuencia son la leche, el huevo, las nueces, la soya, los pescados y mariscos, pero la prevalencia de estos trastornos se desconoce.

Lo que sí se sabe es que la prevalencia de alergia informada por el propio paciente es mucho mayor que la confirmada mediante evidencia objetiva

### Agudización de enfermedades crónicas

Muchas enfermedades crónicas del aparato digestivo se manifiestan como cuadros agudos de diarrea (síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópica, enfermedad celiaca y enfermedad diverticular, entre otras).

Si bien una historia clínica cuidadosa y una adecuada semiología de los síntomas permiten habitualmente diferenciar entre una verdadera diarrea aguda y una agudización del padecimiento crónico, en la práctica diaria una elevada proporción de pacientes con enfermedades crónicas han recibido terapia antimicrobiana por considerarse que presentan cuadros aislados de diarrea infecciosa.

La presencia de síntomas crónicos como dolor o malestar abdominal, distensión, gas, pero sobre todo la alternancia en los hábitos de evacuación, ayudan a que se sospeche de un padecimiento crónico. Debe eliminarse el concepto de que todo sangrado rectal intermitente es causado por parásitos o enfermedad hemorroidal. También muchas enfermedades sistémicas pueden manifestarse con diarrea, pero su expresión como síntoma primario, predominante o único es rara es este grupo de pacientes.

### Medicamentos

La diarrea se cataloga como uno de los efectos adversos potencialmente asociados al consumo de casi cualquier medicamento administrado por vía oral y de muchos que se aplican en forma parenteral. Sin embargo, la enorme mayoría de estos efectos son leves y autolimitados, sin que exista una asociación causal forzosa. En la práctica los medicamentos asociados con más frecuencia son los laxantes, los procinéticos, los antiácidos, los antiinflamatorios no esteroideos, aquellos que interfieren con la absorción de algún nutriente o sales biliares (p. ej., acarbosa, orlistat, metformina), los medicamentos oncológicos, los que promueven la secreción intestinal (p. ej., misoprostol) y los que generan una fuerte carga osmótica (p. ej., suplementos nutricionales, alimentos enterales). Estos efectos se observan más comúnmente en pacientes de edad avanzada, en quienes las interacciones medicamentosas y la presencia de enfermedades asociadas dificultan dilucidar la causa de la diarrea. Los medicamentos como causa de diarrea aguda suelen ser identificados por el propio paciente y la desaparición del síntoma al suspenderlos confirma la relación causa–efecto. Un interrogatorio cuidadoso puede evitar que a muchos enfermos se les realicen estudios molestos y costosos.

## Cuadro clínico

El paso más relevante en el abordaje inicial del paciente con diarrea aguda es un interrogatorio cuidadoso que proporcione información acerca de la verdadera presencia del síntoma, la posible naturaleza del padecimiento, la causa subyacente y la gravedad del cuadro. Es importante aclarar si el enfermo verdaderamente tiene diarrea, y esto cobra especial importancia en adultos mayores, en quienes el término puede confundirse con incontinencia fecal. Más de 20% de los episodios de diarrea en los adultos mayores se asocian a estreñimiento, y la salida de heces líquidas está relacionada con la coproestasis y la incontinencia asociada. También es de gran importancia establecer si se está ante un evento verdaderamente agudo o ante la agudización de un padecimiento crónico, como ocurre a menudo en los trastornos funcionales y en la enfermedad inflamatoria intestinal. La diarrea aguda es de reciente aparición por definición y no es raro que el enfermo acuda solicitando atención en el episodio agudo de padecimiento crónico.

La historia clínica debe investigar viajes recientes, las condiciones de la residencia habitual y del lugar de trabajo, las características de los últimos alimentos con-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sumidos y la presentación de síntomas similares en los contactos cercanos del paciente. Se debe conocer la presencia de enfermedades asociadas y de condiciones predisponentes, el consumo habitual de fármacos, así como el empleo reciente de medicamentos (en especial antibióticos) y el uso de medicina alternativa o complementaria.

Se debe investigar las características del cuadro, como duración, frecuencia de las evacuaciones, urgencia, tenesmo rectal, presencia de moco, sangre o grasa, así como la existencia de síntomas asociados, como dolor abdominal, vómito o fiebre. Estos datos permiten orientar la naturaleza del cuadro, ya que las evacuaciones abundantes pero no tan frecuentes, sin urgencia ni tenesmo, hacen pensar en el intestino delgado como principal segmento afectado. Por el contrario, evacuaciones escasas pero frecuentes, con sangre y moco, con urgencia y tenesmo, sugieren involucro del colon distal y el recto.

En la exploración física se debe establecer el estado general del paciente y la posible alteración de sus signos vitales por efecto de la deshidratación o de un estado tóxico: fiebre, taquicardia, hipotensión, ortostatismo, sequedad de mucosas, etc. En ancianos o pacientes muy debilitados el estado de conciencia puede estar deteriorado por desnutrición, inmunocompromiso o enfermedades crónicas. La presencia de dolor abdominal intenso y de distensión o íleo sugiere procesos invasivos, cuadros fulminantes o el desarrollo de complicaciones. Los dolores muy localizados y con irritación peritoneal pueden orientar a infecciones intraabdominales localizadas asociadas a diarrea, como la apendicitis o la diverticulitis.

Con todos estos datos resulta práctico clasificar a los pacientes en dos síndromes clínicos: diarrea no inflamatoria y diarrea inflamatoria.

La diarrea no inflamatoria se caracteriza por evacuaciones líquidas y abundantes con escasos síntomas y signos sistémicos. Por lo general no hay fiebre o es de bajo grado, aunque sí puede haber náusea, vómito, dolor abdominal y signos de deshidratación en grado variable. Los microorganismos causales de este síndrome suelen ser bacterias productoras de enterotoxinas, virus mínimamente invasivos o protozoarios que afectan al intestino delgado en forma predominante.

La diarrea inflamatoria se caracteriza por evacuaciones frecuentes y escasas que pueden contener moco y sangre; suele haber fiebre, dolor abdominal intenso tipo cólico y, aunque la deshidratación es poco frecuente, los pacientes lucen tóxicos y muy debilitados. Los microbios que producen estos cuadros habitualmente afectan al colon invadiendo la mucosa o produciendo citotoxinas que generan la reacción inflamatoria local y sistémica. Los agentes causales más frecuentes incluyen *Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Escherichia coli* enterohemorrágica y *Entamoeba histolytica*.

## Diagnóstico

### ¿En quién debe realizarse exámenes?

Los datos obtenidos durante el interrogatorio y la exploración clínica cuidadosa permiten establecer las posibles causas, los factores de riesgo y la gravedad de la diarrea, lo que ayuda a determinar si deben realizarse exámenes y cuáles serían los de mayor utilidad. La mayoría de los pacientes con diarrea aguda presentan cuadros relativamente leves que se autolimitan en 24 a 48 h, por lo que no es necesario realizar exámenes. Aquellos enfermos con fiebre, deshidratación grave, dolor abdominal intenso, hematoquecia o disentería, inmunocompromiso, enfermedades graves debilitantes, así como quienes no responden al tratamiento de sostén o empeoran luego de tres o cuatro días, sí deben ser sometidos a exámenes.

### Leucocitos en heces

La búsqueda de leucocitos en las heces es un examen sencillo, rápido, accesible y de bajo costo que permite identificar a aquellos pacientes portadores de una diarrea inflamatoria. La prueba no permite establecer la causa de la presencia de leucocitos en la materia fecal, por lo que, aunque las infecciones son comunes, otras posibles causas pueden dar una prueba positiva, entre ellas isquemia, colitis por radiación y enfermedad inflamatoria intestinal. Este examen ha sido utilizado en forma errónea para definir el uso empírico de antibióticos, pero se debe tomar en cuenta que tiene una sensibilidad baja para la detección de infecciones bacterianas invasivas y no es una prueba específica.[14] Aunque habitualmente los leucocitos no se observan en las heces acuosas producidas por infecciones virales o toxinas, existen algunas otras causas en las que la presencia de leucocitos en la materia fecal es variable (salmonelosis, *Yersinia*, amibiasis, citomegalovirus, *Clostridium difficile)*. La decisión del empleo de antibióticos no debe basarse sólo en esta prueba y se debe considerar los factores de riesgo del enfermo y su estado de salud en ese momento.

También se han estudiado diversas proteínas derivadas de neutrófilos, como la lactoferrina y la calprotectina. La calprotectina es quizá el marcador más sensible en heces para detectar inflamación intestinal, con me-

nor variabilidad interobservador y mayor especificidad, ya que se correlaciona con la presencia de granulocitos o su migración a la mucosa. Por desgracia, tampoco es una prueba específica de infección y puede encontrarse elevada en presencia de pólipos, tumores malignos y enfermedad inflamatoria intestinal. Ambos marcadores se encuentran muy limitados en México debido a disponibilidad y costos.

### Cultivo de heces (coprocultivo)

Los coprocultivos deben ser solicitados en todo paciente con fiebre elevada (mayor de 38.5 °C), disentería o leucocitos en moco fecal, en enfermos inmunocomprometidos, con enfermedades graves asociadas o debilitantes, y para fines epidemiológicos durante brotes de diarrea aguda. Sin embargo, se debe considerar la experiencia y los recursos del laboratorio de microbiología en cada centro de trabajo, ya que la positividad de las pruebas es muy variable, lo que influye directamente en la relación costo–efectividad de la prueba: a menor incidencia de positividad, mayor costo por cultivo positivo. También se debe considerar que los cultivos no contribuyen a modificar la conducta terapéutica de la mayoría de los enfermos, ya que con frecuencia el resultado se obtiene después de que el cuadro ya se resolvió. En la mayoría de los laboratorios sólo se identifican *Salmonella, Campylobacter* y *Shigella* en forma rutinaria, por lo que si existe sospecha clínica de algún otro germen específico *(Yersinia, Vibrio, Aeromonas,* etc.), el médico debe comunicarlo para que se realicen los cultivos adecuados. Finalmente, en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida siempre se deben solicitar cultivos especiales.

### Antígenos fecales

Tradicionalmente el diagnóstico etiológico de la diarrea infecciosa aguda se ha basado en los coprocultivos. Sin embargo, esto está cambiando debido a la implementación y mayor utilización de pruebas para identificación de los microorganismos que no implican cultivo, como los antígenos fecales. Estas pruebas proporcionan información inmediata acerca de la presencia de gérmenes específicos (p. ej., *Campylobacter, E. coli* enterotoxigénica y rotavirus), evitando retraso en el diagnóstico y una rápida intervención terapéutica. Estas pruebas se encuentran disponibles en forma comercial. Desafortunadamente, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la detección de antígenos fecales varían de los obtenidos con cultivos; algunos expertos recomiendan informar al paciente cuya prueba haya sido positiva que se iniciará tratamiento con base en el resultado de una prueba rápida de antígenos fecales hasta conocer el resultado de sus cultivos. La determinación de antígenos también puede ser de utilidad en la detección de algunos parásitos causantes de diarrea en los que el examen tradicional tiene limitaciones importantes (p. ej., *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium).*

### Análisis coproparasitoscópico

La búsqueda de huevos, larvas y parásitos se emplea con frecuencia en el medio mexicano, pero su utilidad real en el paciente con diarrea aguda es limitada. Incluso en países desarrollados en donde las parasitosis se consideran raras hay sobreutilización de estas pruebas. La excreción intermitente de huevecillos y parásitos, el manejo especial que debe hacerse con las muestras y la experiencia del personal que realice el examen son factores que contribuyen a que pocas veces los resultados sean confiables. Por otro lado, la mayoría de los parásitos producen diarrea intermitente o síntomas de varias semanas, y son causa menos frecuente de diarrea aguda verdadera.

Estos exámenes deben realizarse en aquellos enfermos con diarrea sanguinolenta que no contenga leucocitos en las heces (asociada a amibiasis intestinal), eosinofilia periférica sin explicación evidente, en viajeros recientes a zonas endémicas, homosexuales, pacientes inmunocomprometidos y en casos de brotes en guarderías, estancias para cuidado de adultos mayores y campamentos.

### Toxina A–B de *Clostridium difficile*

Esta prueba debe realizarse en todo paciente con diarrea aguda luego del empleo de antibióticos, en aquellos que hayan sido recientemente hospitalizados y en quienes presenten diarrea durante la hospitalización, ancianos e inmunodeprimidos.

Otros factores de riesgo reconocidos para la adquisición de esta infección en el tratamiento son quimioterapia, supresión crónica de la acidez gástrica, alimentación enteral, cirugía gastrointestinal y trasplante de médula ósea.

El médico debe estar familiarizado con el tipo de pruebas que se realicen en su centro de trabajo, ya que la más utilizada, el inmunoensayo enzimático, tiene buena especificidad (cercana a 100%) pero sensibilidad moderada (de 65 a 90%) que no mejora con exámenes subsecuentes o seriados.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Hemocultivos y otros exámenes sanguíneos

No existe indicación para solicitar exámenes generales en la mayoría de los pacientes con diarrea aguda. La realización de exámenes como la biometría hemática, la química sanguínea y los electrólitos séricos puede ser de ayuda para evaluar las consecuencias en el estado de salud general y en el desarrollo de condiciones específicas en pacientes graves o afectados por enfermedades crónicas (p. ej., hipocalemia grave, insuficiencia prerrenal, descontrol glucémico, etc.), pero su empleo debe individualizarse.

Las reacciones febriles son quizá uno de los exámenes más sobreutilizados y mal interpretados en la práctica clínica cotidiana.

Su amplia disponibilidad y relativo bajo costo contribuyen a su mal empleo. Debe recordarse que estas pruebas tienen una baja sensibilidad y especificidad y con mucha frecuencia son positivas en áreas endémicas, lo que puede indicar sólo contacto previo con la *Salmonella* y no necesariamente infección activa.[24] Por otro lado, el nivel de los títulos varía ampliamente de acuerdo con las zonas geográficas.

Las reacciones pueden tener cierto valor en el contexto de un paciente con cuadro clínico compatible con la infección por *Salmonella* en quien se detecte una elevación objetiva de los títulos cuatro veces por arriba de su valor basal.

El resultado positivo de las reacciones febriles en pacientes con diarrea aguda no justifica el empleo de antibióticos en el medio mexicano.

La bacteremia en el paciente con diarrea aguda suele presentarse en condiciones graves: colitis fulminante, infección intestinal invasiva, sepsis, choque, falla multiorgánica y neutropenia. Los hemocultivos deben realizarse en pacientes gravemente enfermos e inmunosuprimidos, pero no en forma rutinaria en el paciente febril.

### Endoscopia

A diferencia de los pacientes con diarrea crónica o persistente, pocas veces es necesario realizar endoscopia en el paciente con diarrea aguda.

Su valor principal radica en el diagnóstico diferencial de la diarrea sanguinolenta, ya que la visión directa de las mucosas rectal y colónica proporciona información adecuada y la posibilidad de obtener tejido para análisis histológico en pacientes con colitis ulcerativa, isquemia, colitis por radiación, inmunosuprimidos y con colitis seudomembranosa (cuando la toxina no esté disponible).

## Tratamiento

### Rehidratación

La intervención terapéutica más importante en el paciente con diarrea aguda es la rehidratación. En casos leves suele ser suficiente incrementar por vía oral el aporte de líquidos que contengan agua, sal y glucosa. Se recomienda evitar las bebidas:

a. Carbonatadas, para evitar la distensión abdominal.
b. Sin cafeína, ya que pueden estimular la secreción intestinal.
c. Sin lactosa, ya que la deficiencia de lactasa acompaña con frecuencia a las infecciones entéricas.

Los casos moderados deben recibir soluciones con electrólitos orales como la que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), que contiene 2.6 g de cloruro de sodio, 2.5 g de bicarbonato de sodio, 1.5 g de cloruro de potasio y 13.5 g de glucosa. Existen muchas soluciones comerciales disponibles y en México la Secretaría de Salud promueve y distribuye ampliamente los sobres de electrólitos (Vida–Suero Oral). Todos aquellos enfermos con deshidratación grave, con náusea y vómito incoercible y con enfermedades crónicas debilitantes deben ser rehidratados por vía endovenosa. Los niveles de electrólitos séricos deben ser vigilados en forma estrecha y corregir todas las deficiencias.

### Tratamiento sintomático

En la mayoría de los casos de diarrea aguda no infecciosa suele ser suficiente eliminar la causa subyacente para reducir la molestia y no es necesario agregar ningún medicamento, como sucede en la diarrea ocasionada por fármacos. La modificación a la dieta es una de las medidas efectivas para el control sintomático en gran número de pacientes con intolerancia a elementos específicos de la dieta, como el sorbitol y la fructosa. La administración de lactasa puede ser útil en pacientes intolerantes a la lactosa a quienes les resulte difícil apegarse a una dieta libre de este azúcar.

En los casos de diarrea infecciosa hay que ser cautelosos. El tratamiento con antiespasmódicos (butilhioscina, diciclovérina, pargeverina, etc.) ayuda a disminuir el dolor cólico abdominal reduciendo la motilidad intestinal, aunque la diarrea propiamente dicha no se ve afectada. Los absorbentes como caolín–pectina y carbón activado reducen el contenido de agua y mejoran la consistencia de las heces, pero no modifican el volu-

men. Las sales de bismuto son una alternativa razonable en casos de diarrea de leve a moderada, pues tienen un efecto bactericida directo y bloquean enterotoxinas; algunas preparaciones tienen efecto antiinflamatorio y disminuyen el número de evacuaciones, aunque no parecen reducir la pérdida de líquido en las heces.

Los fármacos más utilizados en el tratamiento de la diarrea aguda son aquellos que reaccionan con los péptidos opiáceos endógenos; son de tres tipos: encefalinas, β–endorfinas y dinorfinas. La loperamida es un opiáceo que ejerce efecto antimotilidad y aumenta el tono del esfínter anal mejorando la continencia. Es un tratamiento efectivo en muchos síndromes diarreicos infecciosos y no infecciosos. Aunque por sí misma no altera la absorción de agua, sí aumenta el tiempo de contacto del contenido intestinal con la mucosa, favoreciendo este efecto. Ha demostrado ser más efectiva cuando se combina con antibióticos que los antibióticos solos en el tratamiento de la diarrea del viajero. Es un fármaco seguro si se emplea con precaución, pues su absorción por vía oral es baja y no cruza la barrera hematoencefálica. Está contraindicada en pacientes con fiebre elevada, distensión abdominal, disentería, ancianos debilitados y niños pequeños. La dosis habitual es de 2 mg/4 a 6 h sin exceder 10 mg/día. Sus efectos indeseables más frecuentes son los relacionados con su efecto antimotilidad intestinal (distensión, dolor abdominal, náusea, vómito y estreñimiento). El difenoxilato con atropina tiene un efecto similar a la loperamida, pero su combinación con atropina incrementa notablemente los efectos indeseables, por lo que tiende a usarse cada vez menos.

El rocecadrotil es un inhibidor de encefalinas con efecto puramente antisecretor que no afecta la motilidad gastrointestinal. Después de su ingestión es absorbido y convertido en un metabolito activo conocido como tiorfán, que es el que finalmente actúa. Los estudios clínicos en los que se ha comparado en forma directa con loperamida han demostrado que es tan efectivo como el opiáceo en el control de la diarrea, pero con un mejor alivio de los malestares abdominales y menos frecuencia de estreñimiento. Este medicamento ha demostrado ser más efectivo en niños que en adultos debido a la mayor concentración plasmática de encefalinas en edad temprana.

## Terapia empírica con antibióticos

Ésta es una medida controversial. Por un lado, con frecuencia es necesario iniciar un tratamiento efectivo en forma rápida cuando aún no se cuenta con pruebas que determinen una causa específica. Por otro lado, muchos de los casos de diarrea infecciosa no se benefician del uso de antibióticos, se incrementa el costo y el riesgo de efectos indeseables y se propicia el desarrollo de resistencia bacteriana. Otro aspecto por considerar es que, si se decide emplear un antimicrobiano, su selección debería basarse en la epidemiología de cada región. No debe olvidarse que existen infecciones en las que debe suspenderse el tratamiento con antibióticos (p. ej., infección por *Clostridium difficile)* e incluso se encuentra contraindicado (p. ej., *E. coli* enterohemorrágica, debido al riesgo de síndrome urémico hemolítico). El concepto general es que existe sobreutilización de los antibióticos en los pacientes con diarrea aguda y que su empleo no modifica en forma sustancial la evolución de la enfermedad en la gran mayoría de los casos. El uso empírico de antibióticos se acepta en los casos con fiebre elevada y escalofrío, disentería, diarrea grave o que se haya prolongado por más de una semana, en sujetos inmunocomprometidos y en aquellos con diarrea del viajero con diarrea profusa en los que el cuadro clínico se pueda acortar. Las quinolonas han sido los antibióticos empleados con más frecuencia, pero el desarrollo de resistencia bacteriana ha llevado a utilizar otras opciones, como azitromicina. Los antibióticos están contraindicados en pacientes con diarrea sanguinolenta y dolor abdominal que no presenten fiebre hasta que la infección por *E. coli* enterotoxigénica haya sido excluida.

## Probióticos

Los probióticos son microorganismos que proporcionan efectos benéficos para el huésped. Varios estudios han evaluado la utilidad de los probióticos en diarrea aguda y han comprobado su efectividad para reducir la duración de los eventos, aunque dicha reducción puede carecer de significado clínico en algunos casos. También han demostrado su efectividad en la prevención de la diarrea del viajero y la diarrea asociada al uso de antibióticos. Los estudios realizados con probióticos tienen el inconveniente de ser muy heterogéneos en su diseño y en las definiciones operativas empleadas, pero también en las bacterias y las dosis utilizadas, lo que dificulta su interpretación. Aunque en general se consideran seguros y no se asocian a efectos adversos graves, poco se sabe sobre sus efectos a largo plazo sobre la salud en general. Es posible que su impacto favorable sea mayor en pacientes desnutridos. Los probióticos que han demostrado ser efectivos en al menos un ensayo clínico controlado son *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, la combinación de *Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri* y *Bifidobacterium animalis lactis* y la combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bifidus.*

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Terapia específica

### *Virus*

Los dos agentes virales más importantes son los norovirus y los rotavirus. Los norovirus son calicivirus que producen más de 25 millones de casos de gastroenteritis mundialmente y más de 90% de los brotes de diarrea viral en EUA cada año. Son virus RNA en cuya familia se incluyen los virus Norwalk, Hawai y *Snow Mountain;* se transmiten por vía fecal–oral y mediante alimentos y agua contaminados. Causan enteritis con cuadros de deshidratación de leve a moderada que pueden asociarse a fiebre y síntomas de corta duración. Para ellos no existe terapia antiviral conocida ni vacuna alguna. Los rotavirus son la principal causa de diarrea infecciosa en el mundo y se estima que causan más de medio millón de muertes cada año. Son virus RNA que se transmiten por vía fecal–oral, principalmente en invierno y en niños. Causan una enteritis de moderada a grave con vómito como principal síntoma y fiebre en la mitad de los casos, y habitualmente dura de cuatro a siete días. No existe terapia antiviral conocida, pero sí se cuenta con vacunas efectivas.

### *Salmonelosis*

La salmonelosis (no tifoidea) es una causa común de enterocolitis en el humano que se transmite por alimentos contaminados por heces fecales, principalmente vegetales, huevos y productos cárnicos, pero también por alimentos procesados. Las bacterias más frecuentes son la *Salmonella enteritidis* y la *Salmonella typhimurium,* que son sensibles al ácido gástrico, por lo que el inóculo necesario es mayor que en otras infecciones bacterianas entéricas. El cuadro clínico no permite distinguir entre los serotipos causales; la disentería es poco frecuente. Los antibióticos no suelen ser necesarios en pacientes previamente sanos y su uso se reserva para pacientes inmunocomprometidos o en edades extremas. Habitualmente se utilizan quinolonas por siete días, siendo el trimetoprim con sulfametoxazol, las tetraciclinas y la ceftriaxona las alternativas.

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica grave que se manifiesta por síndrome febril completo y dolor abdominal. Es causada por la *Salmonella enterica* serotipo *typhi* (antes llamada *Salmonella typhi),* pero más de 2 000 serotipos de *Salmonella* pueden causar síndromes similares (incluyendo *Salmonella paratyphi* A, B y C, y la *Salmonella choleraesuis).* Sin dejar de reconocer que en México la fiebre tifoidea sigue siendo un problema de salud, también hay que señalar que con frecuencia se abusa del diagnóstico de esta enfermedad, en parte debido al concepto erróneo de interpretación que se hace de las reacciones febriles. La fiebre tifoidea es una enfermedad que se presenta a los largo de tres a cuatro semanas, con fiebre elevada, a menudo sin diarrea como parte del cuadro inicial, y que se caracteriza por involucrar a diversos órganos y sistemas (más allá del digestivo), con eritema cutáneo, hepatoesplenomegalia y adenopatías. La enteritis es grave y suele producir disentería y perforación intestinal. Los exámenes de laboratorio muestran con frecuencia leucopenia con linfocitosis relativa y las pruebas de funcionamiento hepático se alteran. El tratamiento depende en gran parte de la susceptibilidad de la bacteria, por lo que los cultivos (heces o sangre) son de gran importancia. Ciprofloxacina, levofloxacina y gatofloxacina son los antibióticos de primera elección en la fiebre entérica, pero se debe considerar la elevada resistencia a quinolonas, en cuyo caso la azitromicina es útil, mientras que la ceftriaxona y la cefotaxima lo son en casos de bacteremia. En fechas recientes se ha informado de la reaparición de cepas nuevamente sensibles a antibióticos como cloranfenicol, trimetoprim–sulfametoxazol y ampicilina. La duración del tratamiento es de 7 a 14 días.

### *Shigelosis*

La shigelosis es una causa de colitis disenteriforme en el humano que se transmite por alimentos y agua contaminados por heces fecales. Existen cuatro especies patógenas identificadas: *Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. sonnei* y *S. boydii*, que a diferencia de la *Salmonella* son resistentes al ácido gástrico, por lo que el inóculo necesario es menor que en otras infecciones bacterianas entéricas. La bacteria invade la mucosa del colon y también produce una enterotoxina–citotoxina conocida como toxina Shiga. Aunque la infección suele autolimitarse sin necesidad de antibióticos en pacientes previamente sanos, el empleo de antibióticos acorta el curso de la enfermedad y el periodo de excreción del organismo. El uso de antibióticos es obligado en pacientes inmunocomprometidos, de edad avanzada o desnutridos, así como en manejadores de alimentos. La ciprofloxacina es la primera elección, pero los informes de resistencia se han incrementado, por lo que la azitromicina y la ceftriaxona son las alternativas. La duración habitual del tratamiento es de cinco días.

### *Campylobacter*

Es la segunda causa identificada de enterocolitis luego de la salmonelosis. La infección se transmite principalmente por productos cárnicos y agua contaminados, así como por leche inadecuadamente pasteurizada. Existen nueve especies patógenas identificadas, pero *Campylo-*

*bacter jejuni* es la más comúnmente aislada en pacientes inmunocompetentes con diarrea aguda. La bacteria es sensible al ácido gástrico e invade la mucosa del intestino delgado y el colon causando disentería en 30 a 50% de los pacientes y fiebre en 8 de cada 10 enfermos. Aunque el diagnóstico puede establecerse tempranamente utilizando la prueba rápida de antígenos fecales, la infección suele autolimitarse con mucha rapidez sin necesidad de antibióticos en pacientes previamente sanos. El uso de antibióticos es obligado en pacientes con síntomas prolongados y graves, inmunocomprometidos, de edad avanzada, desnutridos y en casos de recaída. Los antibióticos de primera elección son los macrólidos (claritromicina, azitromicina, eritromicina), mientras que el uso de ciprofloxacina se ha reducido por la aparición de resistencia a fluoroquinolonas. Algunos datos indican que el uso de antimicrobianos podría reducir, al menos en teoría, la incidencia del síndrome de intestino irritable posinfeccioso y de la enfermedad inflamatoria intestinal.

### *Yersinia*

Causa diarrea por enterocolitis en los humanos, pero no es una bacteria patógena en los animales. La infección se transmite principalmente por productos cárnicos del cerdo inadecuadamente cocidos y por vegetales y agua contaminados. Dos especies de *Yersinia* causan infección intestinal: *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. La bacteria causa diarrea aguda, diarrea crónica y un síndrome similar a la apendicitis aguda debido a la invasión de los folículos linfoides más abundantes en el íleon terminal. No existe evidencia convincente de que el tratamiento con antibióticos altere el curso de la enterocolitis no complicada, pero la diarrea crónica, los procesos supurativos y la septicemia son indicaciones precisas para el empleo de antibióticos. De la misma forma, están indicados en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes con hemocromatosis y talasemias, quienes son más susceptibles a la bacteria. La selección del tratamiento debe hacerse con base en la sensibilidad, pero de no contarse con ella puede iniciarse tratamiento con ampicilina, gentamicina o ciprofloxacina. La gentamicina durante 7 a 10 días es el tratamiento actual de primera elección en enfermedad grave y septicemia.

### *Escherichia coli*

Cinco tipos de *E. coli* pueden infectar el intestino del hombre: enterotoxigénica, enteropatógena, enteroinvasiva, enteroagregativa y enterohemorrágica.

La *E. coli* enterotoxigénica es la causa aislada o identificada más común de diarrea en niños menores de dos años de edad, y de diarrea del viajero en adultos. Se transmite consumiendo un gran inóculo en alimentos y agua contaminados, ejerce su afección mediante toxinas y no por inflamación de la mucosa, lo que causa diarrea acuosa abundante. El tratamiento se basa en la hidratación, pero el uso de antibióticos acorta la enfermedad, lo que puede ser particularmente útil en la diarrea del viajero. La ciprofloxacina y la rifaximina son los antibióticos más recomendados en adultos, mientras que la azitromicina se prefiere en los niños.

La *E. coli* enteropatógena es una causa de diarrea infantil y es poco común en adultos. La bacteria altera los componentes del citoesqueleto intestinal favoreciendo la permeabilidad y alterando la función de barrera. Se presenta con diarrea acuosa, vómito y deshidratación grave. Muchos casos se autolimitan y el uso de antibióticos se reserva para aquéllos gravemente enfermos. Se recomienda ciprofloxacina.

La *E. coli* enteroinvasiva comparte muchas características bioquímicas similares a la *Shigella* y la infección causa un cuadro clínico similar, caracterizado por diarrea acuosa que puede progresar a disentería con vómito y fiebre. El tratamiento es similar al de la shigelosis: hidratación vigorosa, ciprofloxacina o azitromicina.

La *E. coli* enteroagregativa ha sido recientemente reconocida como causa de diarrea en pacientes de todas las edades tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Se transmite a través de alimentos contaminados y su mecanismo de infección todavía no ha sido claramente identificado. El cuadro predominante es la presentación de diarrea acuosa asociada a fiebre de bajo grado y dolor abdominal. El tratamiento se basa en la hidratación ya que la infección suele autolimitarse, pero el uso de ciprofloxacina, azitromicina o rifaximina acorta la enfermedad.

Muchos serotipos de *E. coli* pueden causar colitis hemorrágica, pero la mayoría de los casos se deben específicamente al serotipo OI57:H7 y son denominados en forma colectiva como *E. coli* enterohemorrágica. La infección se presenta a menudo en brotes por consumo de alimentos contaminados o por transmisión de persona a persona en guarderías o asilos, y tan sólo se requiere un inóculo pequeño. La bacteria produce una o más toxinas Shiga que entran en el sistema circulatorio causando daño endotelial y vascular que favorece la disentería y predispone a síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica y anemia hemolítica microangiopática. El cuadro se inicia como diarrea acuosa que progresa a diarrea sanguinolenta, pero en forma característica no se asocia a fiebre o ésta es de bajo grado. El tratamiento se basa en la hidratación vi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gorosa; el uso de antibióticos está contraindicado, pues la liberación de más toxinas favorece el desarrollo del síndrome urémico hemolítico, que puede ser mortal o dejar secuelas.

### *Vibrios*

De las diversas especies de vibrios, dos son los que comúnmente causan infección: *V. parahaemolyticus* y *V. cholerae. Vibrio parahaemolyticus* se adquiere al consumir mariscos crudos y puede manifestarse como un síndrome de diarrea acuosa inespecífico o como diarrea disenteriforme en 30% de los casos. El aislamiento de la bacteria requiere un alto índice de sospecha y el empleo de medios especiales. La base del tratamiento en la hidratación, ya que la mayoría de las veces el cuadro cede por sí solo. En caso de diarrea persistente el uso de ciprofloxacino o doxiciclina por tres días está indicado. El *V. cholerae* se presenta en brotes epidémicos por el consumo de agua y alimentos (con frecuencia pescados y mariscos) contaminados. La bacteria es sensible al ácido gástrico y se adhiere al intestino, en donde produce toxinas que inducen la secreción de sal y agua sin inflamar la mucosa. El cuadro característico es una diarrea acuosa masiva (más de 1 L/h) que puede acompañarse de vómito sin fiebre, por lo que la rehidratación eficiente es la medida más relevante, si no la enfermedad podría ser fatal en uno a dos días. El tratamiento con antibióticos reduce la duración de la enfermedad, la excreción de bacteria y la pérdida de volumen en las heces. Se recomienda el uso de tetraciclina, doxiciclina o ciprofloxacina durante tres días.

### *Clostridium difficile*

La infección por *Clostridium difficile* es de tal relevancia que amerita un capítulo por sí misma. Baste decir por ahora que es la principal causa de diarrea infecciosa adquirida en los hospitales, pues coloniza a 40% de los enfermos internados e infecta a uno de cada cinco pacientes en áreas nosocomiales de alto riesgo. Pero la infección también puede observarse en la comunidad, ya que la bacteria coloniza a 3% de los sujetos sanos. El uso de antibióticos de amplio espectro que alteran la flora intestinal normal es el factor de riesgo mejor conocido, aunque la infección se ha observado luego de la aplicación de quimioterapia o cirugías abdominales, en presencia de enfermedades crónicas debilitantes y por la supresión prolongada del ácido gástrico causada por los inhibidores de la bomba de protones.[69] Luego de colonizar el intestino la bacteria produce las toxinas A y B que dañan el citoesqueleto epitelial, causan inflamación de la mucosa y alteran la secreción de fluidos. Recientemente se ha descrito la existencia de cepas hipervirulentas. El espectro clínico de la infección va desde el estado de portador asintomático hasta el megacolon tóxico por colitis fulminante. En la presentación más reconocida, denominada colitis seudomembranosa, la inflamación y el daño al epitelio pueden ser de tal magnitud que se genere la formación de lesiones exudativas formadas por detritus necróticos, células inflamatorias y moco adherente. La indicación de tratamiento varía de acuerdo con la gravedad del cuadro, pero en todos los casos se debe suspender los antibióticos siempre que sea posible, y se debe intensificar el lavado de manos con agua y jabón en la atención a los enfermos. Además del apoyo vital, el tratamiento de los casos moderados y graves requiere el uso de metronidazol o vancomicina, siempre que sea posible por vía oral. Las recaídas se presentan en 10 a 25% de los casos y puede haber recaídas múltiples, que habitualmente se tratan de nuevo con metronidazol o vancomicina. Si éstos fallan puede emplearse rifaximina, nitazoxanida y en fechas recientes fidaxomicina. Los casos con recurrencias múltiples que no responden a antibióticos han sido tratados con probióticos, inmunoglobulina intravenosa y trasplante fecal, con diferentes grados de éxito.

### *Giardiasis*

*Giardia lamblia* es un protozoario muy común en México. Se transmite por alimentos y agua contaminados y mediante la ruta fecal–oral. Los quistes son resistentes a la cloración, no son removidos por la filtración del agua y son resistentes en múltiples ambientes. Cuando son ingeridos los trofozoítos se liberan en las porciones proximales del intestino y se reproducen en forma binaria, adhiriéndose a la mucosa sin invadirla, aunque causando enteritis e inflamación.

Se estima que la mitad de los sujetos infectados son portadores asintomáticos; quienes desarrollan síntomas lo hacen en dos formas: con un síndrome dispéptico o con un cuadro diarreico asociado a cólico abdominal y flatulencia.

El examen coproparasitoscópico en tres muestras seriadas es el análisis más utilizado para establecer la presencia de protozoario, pero la sensibilidad depende en gran parte de la habilidad y la experiencia del personal que procese las muestras. El empleo reciente de antígenos fecales elimina la variabilidad interobservador y proporciona sensibilidad y especificidad cercanas a 100%.

El tratamiento está indicado en pacientes sintomáticos, pero es controversial en portadores asintomáticos. El tinidazol, el metronidazol y la nitazoxanida son los medicamentos de elección.

### *Entamoeba histolytica*

Al igual que la *Giardia,* la amibiasis en una infección que se presenta en todo el mundo y tiene todavía una elevada prevalencia en México. Sin embargo, a pesar de su amplia distribución, la sola detección de amibas en el análisis de las heces no establece el diagnóstico de la enfermedad, ya que al menos otras dos amibas no patógenas, morfológicamente indistinguibles de la *E. histolytica,* colonizan con mucha mayor frecuencia al humano: *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshokovskii.* La *E. histolytica* se adquiere por consumo de alimentos y agua contaminados, a través de la ruta fecal–oral y mediante contacto sexual. Los quistes son ingeridos y liberan trofozoítos que se adhieren a la mucosa colónica causando inflamación, invasión y ulceración. El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio y va desde portadores asintomáticos (la mayoría de los infectados) hasta pancolitis y megacolon tóxico, con una amplia variedad de manifestaciones extraintestinales, entre las que destaca el absceso hepático. En algunos pacientes sintomáticos la diarrea leve progresa a disentería, fiebre y tenesmo rectal. Las lesiones que se observan en el colon pueden parecerse a las que produce la enfermedad inflamatoria intestinal. En el medio mexicano el diagnóstico se sigue basando en el examen coproparasitoscópico en tres muestras seriadas, pero por las razones ya expuestas se debe considerar que tiene baja sensibilidad y especificidad. El empleo reciente de antígenos fecales elimina la variabilidad interobservador y proporciona sensibilidad y especificidad cercanas a 90%, pero su limitante es la disponibilidad. La detección de anticuerpos séricos también puede ser de utilidad en casos de amibiasis invasora, pero la persistencia de ellos por un periodo largo luego del tratamiento no indica infección activa. Se recomienda el tratamiento de todo paciente en quien se haya detectado la *E. histolytica* aunque esté asintomático, debido al riesgo de invasión. Sin embargo, la detección de *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshokovskii* no amerita tratamiento. En países con alta prevalencia de la infección (como México) la conducta más frecuente es dar tratamiento de la amiba sin previamente hacer identificación y diferenciación entre parásitos patógenos y no patógenos, lo que lleva a un abuso en las prescripciones. Es posible que en el futuro cercano el empleo de antígenos fecales ayude a modificar esta práctica. El tratamiento de la colitis invasiva es con metronidazol, aunque pueden emplearse otros imidazoles (tinidazol, ordinazol) seguidos por algún amebicida luminal (diyodohidroxiquinoleína, paromomicina). Las formas extraintestinales requieren siempre metronidazol endovenoso, pero cada presentación tiene características peculiares en su manejo que se salen del objetivo de esta revisión.

### *Criptosporidiosis*

*Cryptosporidium* es un parásito intracelular que se transmite por alimentos y agua contaminados, por contacto entre personas y en ocasiones por contacto con animales. Dos especies son las responsables de la mayoría de los cuadros infecciosos en humanos: *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium parvum.* La ingestión de un pequeño número de oocistos causa la colonización. Los oocistos liberan esporozoítos que se adhieren e invaden la mucosa. La infección intestinal es la presentación más común, aunque el parásito puede afectar el páncreas y las vías biliares, así como el aparato respiratorio. Muchas personas infectadas se mantienen asintomáticas y cuando desarrollan enteritis ésta se manifiesta por diarrea acuosa, dolor abdominal, náusea y malestar general que se autolimita en sujetos inmunocompetentes. El cuadro suele ser más grave en pacientes inmunocomprometidos, en especial en pacientes con infección por VIH/SIDA. El diagnóstico habitualmente se realiza mediante la identificación del parásito en las heces, la bilis o en muestras de tejido, pero el empleo de anticuerpos en heces fecales ha facilitado esta labor.

Aunque el cuadro a menudo se autolimita en pacientes previamente sanos, el tratamiento de elección es la nitazoxanida, que siempre debe emplearse en pacientes con inmunocompromiso. Debido a que la respuesta no siempre es completa se puede dar tratamiento subsecuente con metronidazol, paromomicina, claritromicina y otros antibióticos.

## REFERENCIAS


1. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD003048.
2. Atia AN, Buchman AL: Oral rehydration solutions in non–cholera diarrhea: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2596–2604.
3. Baldi F, Bianco MA, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E: Focus on acute diarrhoeal disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3341–3348.
4. Baker DE: Loperamide: a pharmacological review. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7(Suppl 3):S11–S18.
5. Bavishi C, Dupont HL: Systematic review: the use of proton


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269–1281.
6. Blossom DB, McDonald LC: The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:222.
7. Borad A, Ward H: Human immune responses in cryptosporidiosis. *Future Microbiol* 2010;5:507–519.
8. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R: Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab* 2011;37:90–96.
9. Cabada MM, White AC Jr: Treatment of cryptosporidiosis: do we know what we think we know? *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:494–499.
10. Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V: Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD006784.
11. Christy NC, Petri WA Jr: Mechanisms of adherence, cytotoxicity and phagocytosis modulate the pathogenesis of *Entamoeba histolytica*. *Future Microbiol* 2011;6:1501–1519.
12. Ciorba MA: A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 (en prensa).
13. Cover TL, Aber RC: *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989;321:16–24.
14. Daly WJ, DuPont HL: The controversial and short–lived early use of rehydration therapy for cholera. *Clin Infect Dis* 2008;47:1315–1319.
15. Davies AP, Chalmers RM: Cryptosporidiosis. *BMJ* 2009; 339:b4168.
16. De Berardis B, Torresini G, Brucchi M *et al.: Yersinia enterocolitica* intestinal infection with ileum perforation: report of a clinical observation. *Acta Biomed* 2004;75:77–81.
17. Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC: Considerations for the use of proton–pump inhibitors in older adults. *Consult Pharm* 2012;27:114–120.
18. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R *et al.:* Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:839–847.
19. Eckardt AJ, Baumgart DC: Viral gastroenteritis in adults. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2011;6:54–63.
20. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA *et al.:* Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004530.
21. Field M: Intestinal ion transport and pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003;117:931–943.
22. Galanis E: *Campylobacter* and bacterial gastroenteritis. *CMAJ* 2007;177:570–571.
23. Garg AX, Suri RS, Barrowman N *et al.:* Long–term renal prognosis of diarrhea–associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta–analysis, and meta–regression. *JAMA* 2003;290:1360–1370.
24. Ghose AC: Lessons from cholera & *Vibrio cholerae*. *Indian J Med Res* 2011;133:164–170.
25. Ghosh A, Ramamurthy T: Antimicrobials & cholera: are we stranded? *Indian J Med Res* 2011;133:225–231.
26. Glass RI, Parashar UD, Estes MK: Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2009;361:1776–1785.
27. Gonzales ML, Dans LF, Martínez EG: Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006085.
28. Gordon MA: *Salmonella* infections in immunocompromised adults. *J Infect* 2008;56:413–422.
29. Gough E, Shaikh H, Manges AR: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994–1002.
30. Guerrant RL, van Gilder T, Steiner TS *et al.:* Practice guidelines for management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331–351.
31. Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA: Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*–associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:865–875.
32. Hanauer SB: The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Disord* 2008;8:15–20.
33. Harish BN, Menezes GA: Antimicrobial resistance in typhoidal salmonellae. *Indian J Med Microbiol* 2011;29:223–229.
34. Hill DR, Beeching NJ: Travelers' diarrhea. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:481–487.
35. Huang DB, Nataro JP, DuPont HL, Kamat PP, Mhatre AD *et al.:* Enteroaggregative *Escherichia coli* is a cause of acute diarrheal illness: a meta–analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:556–563.
36. Jain V, Pitchumoni CS: Gastrointestinal side effects of prescription medications in the older adult. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:103–110.
37. Jones TF, Gerner Smidt P: Nonculture diagnostic test for enteric diseases. *Emerg Infect Dis* 2012;18:513–514.
38. Kale Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM: Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic–associated diarrhea: a meta–analysis. *Pharmacotherapy* 2010;30:119–126.
39. Kalischuk LD, Buret AG: A role for *Campylobacter jejuni*–induced enteritis in inflammatory bowel disease? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:G1–G9.
40. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG: Antiparasitic therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86:561–583.
41. Kirkpatrick BD, Tribble DR: Update on human *Campylobacter jejuni* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27: 1–7.
42. Koo HL, Ajami N, Atmar RL, DuPont HL: Noroviruses: the leading cause of gastroenteritis worldwide. *Discov Med* 2010;10:61–70.
43. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L *et al.:* Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011;365:1693–1703.
44. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM *et al.:* Antibiotic resistance in *Campylobacter:* emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol* 2009;4:189–200.
45. Maragkoudakis S, Poulidaki SR, Papadomanolaki E *et al.:* Empiric antimicrobial therapy and infectious diarrhea. Do we need local guidelines? *Eur J Intern Med* 2011;22:e60–e62.
46. McFarland LV: Meta–analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97–105.
47. Mearin F: Postinfectious functional gastrointestinal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S102–S105.
48. Minak J, Kabir M, Mahmud I *et al.:* Evaluation of rapid antigen point–of–care tests for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* species in human fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2012;50:154–156.
49. Na X, Kelly C: Probiotics in *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S154–S158.

50. Niyogi SK: Shigellosis. *J Microbiol* 2005;43:133–143.
51. Ochoa TJ, Contreras CA: Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in children. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:478–483.
52. Pandey P, Bodhidatta L, Lewis M *et al.:* Travelers' diarrhea in Nepal: an update on the pathogens and antibiotic resistance. *J Travel Med* 2011;18:102–108.
53. Paredes Paredes M, Flores Figueroa J, Dupont HL: Advances in the treatment of travelers' diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:402–407.
54. Parry CM, Wijedoru L, Arjyal A, Baker S: The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:711–725.
55. Pennington H: *Escherichia coli* O157. *Lancet* 2010;376: 1428–1435.
56. Polage CR, Stoddard GJ, Rolfs RT, Petti CA: Physician use of parasite tests in the United States from 1997 to 2006 and in a Utah *Cryptosporidium* outbreak in 2007. *J Clin Microbiol* 2011;49:591–596.
57. Prado D: A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:656–661.
58. *Prevención, diagnóstico y tratamiento de diarrea aguda en adultos en el primer nivel de atención.* México, Secretaría de Salud, 2008. Disponible en: wwww.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html.
59. Ralston KS, Petri WA Jr.: Tissue destruction and invasion by *Entamoeba histolytica*. *Trends Parasitol* 2011;27:254–263.
60. Reyes HJU, de la Cruz PE, Ramírez Gutiérrez de Velasco A, Zamudio C, Remes TJM: Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case–control study. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:405–411.
61. Riaz MM, Patel MJ, Khan MS *et al.:* Clinical characteristics and predictors of positive stool culture in adult patients with acute gastroenteritis. *J Pak Med Assoc* 2012;62:20–24.
62. Riddle MS, Arnold S, Tribble DR: Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta–analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1007–1014.
63. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D *et al.:* The prevalence of food allergy: a meta–analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–646.
64. Sánchez Vargas FM, Abu El–Haija MA, Gómez Duarte OG: *Salmonella* infections: an update on epidemiology, management, and prevention. *Travel Med Infect Dis* 2011;9: 263–277.
65. Sellin JH: A practical approach to treating patients with chronic diarrhea. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7(Suppl 3): S19–S26.
66. Schwille KJ, Enck P, Zendler C *et al.:* Postinfectious irritable bowel syndrome: follow–up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter. Neurogastroenterol Motil* 2011;23: e479–e488.
67. Shastri YM, Bergis D, Povse N *et al.:* Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008;121:1099–1106.
68. Soares Weiser K, Maclehose H, Ben Aharon I, Goldberg E, Pitan F *et al.:* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12(5): CD008521.
69. Stigi KA, Macdonald JK, Téllez Marfin AA, Lofy KH: Laboratory practices and incidence of non–O157 shiga toxin–producing *Escherichia coli* infections. *Emerg Infect Dis* 2012;18:477–479.
70. Sirinavin S, Garner P: Antibiotics for treating *Salmonella* gut infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD001167.
71. Tejman Yarden N, Eckmann L: New approaches to the treatment of giardiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:451–456.
72. Thielman NM, Guerrant RL: Clinical practice. Acute infectious diarrea. *N Engl J Med* 2004;350:38–47.
73. Tian HF, Chen B, Wen JF: Giardiasis, drug resistance, and new target discovery. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10: 295–302.
74. Triantafyllou K, Vlachogiannakos J, Ladas SD: Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:203–215.
75. Trinh C, Prabhakar K: Diarrheal diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007;23:833–856.
76. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P: Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary. *Gut* 2006;55:426–431.
77. Verdu EF, Riddle MS: Chronic gastrointestinal consequences of acute infectious diarrhea: evolving concepts in epidemiology and pathogenesis. *Am J Gastroenterol* 2012 (en prensa).
78. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM: Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 6):21–26.
79. Wain J, Hosoglu S: The laboratory diagnosis of enteric fever. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:421–425.
80. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF: A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005;11:1540–1543.
81. Wilson ME: Diarrhea in nontravelers: risk and etiology. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 8):S541–S546.
82. Yhuri Carreazo N, Ugarte K, Huicho L: Fecal leukocytes in children with acute diarrhea: time to reconsider the clinical usefulness of the test? *Rev Gastroenterol Peru* 2011;31:216–223.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 21

# Enfermedad celiaca

*José María Remes Troche, Luis Federico Uscanga Domínguez*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC), esprue celiaco o enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad que se caracteriza por una absorción intestinal deficiente secundaria a la inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado, causada por el consumo de gluten en la dieta y que afecta a individuos genéticamente predispuestos. La primera descripción de la enfermedad se remonta al siglo II d.C., cuando Areteo de Capadocia describió una entidad clínica caracterizada por diarrea crónica y "atrofia corporal". Sin embargo, fue hasta 1940 (durante la Segunda Guerra Mundial) cuando se logró identificar la importancia del gluten en la patogenia de la EC. En esa época se evidenció una notable mejoría en los niños que padecían esta enfermedad, ya que su ingestión de gluten disminuyó debido a la escasez de cereales en toda Europa. Sin embargo, una vez que se superó la escasez de cereales la mayoría de esos niños presentaron nuevamente síntomas. De esta manera, se supuso que la toxicidad se debía a alguna sustancia que se encontraba en las harinas y los cereales, y finalmente se pudo detectar que el gluten era esa sustancia agresora.

La prevalencia real de la EC es difícil de establecer, ya que su espectro clínico es amplio y una proporción considerable de sujetos son asintomáticos o tienen manifestaciones atípicas. En general, se ha considerado que la EC es un padecimiento poco común, cuya prevalencia es mayor en los países que tienen un predominio de población caucásica, como EUA y Europa. Por ejemplo, en EUA la presencia de anticuerpos antiendomisio en el suero de individuos aparentemente sanos es de 1:250 sujetos, mientras que en el Reino Unido es de 1:200 sujetos.

En épocas recientes los estudios en una población abierta en México reportaron que la seroprevalencia para anticuerpos antitransglutaminasa tisular puede variar ente 0.5 y y 2.6%. En Argentina se informa una seroprevalencia de 1:167 sujetos, especialmente en los descendientes de inmigrantes europeos. Se han descrito frecuencias intermedias en el noroeste de la India y se considera que en América Latina, el norte de África y Asia existe un subdiagnóstico de EC. Esta entidad es extremadamente rara en las poblaciones afrocaribeña, china y japonesa.

Existe un predominio del género femenino en una relación 2:1 y en la mayoría de los casos el diagnóstico se establece en la infancia o en la adolescencia; sin embargo, hasta en 20% de los casos el diagnóstico de certeza se realiza después de los 50 años de edad.

## FISIOPATOLOGÍA

El gluten, la fracción proteica del trigo, está formado por cuatro componentes: las prolaminas, las gluteínas, la albúmina y las globulinas. Las prolaminas del trigo reciben el nombre de gliadinas y están compuestas de glutamina (35% de sus aminoácidos) y prolina, las cuales son las responsables de la toxicidad del gluten. Otros cereales, como la cebada y el centeno, también contienen prolaminas, por lo que tienen el mismo potencial tóxico que el trigo. Los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad son múltiples, pero los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

factores que más se han estudiado para intentar explicar la susceptibilidad al daño ocasionado por el gluten son la predisposición genética y los factores inmunitarios.

La asociación entre la EC y los genes HLA clase II variedad DQ2 y DQ8 es bien conocida. El HLA–DQ2 se encuentra en 95% de los pacientes con EC, mientras que el HLA–DQ8 en el 5% restante. Sin embargo, la prevalencia de HLA–DQ2 es alta en la población normal (25 a 30%), lo cual sugiere que otros factores, distintos de los genes HLA, participan en la patogénesis.

El papel de los factores inmunitarios en la patogénesis de esta enfermedad es aún más complejo, pero está bien documentado que la EC tiene una franca relación con otros padecimientos autoinmunitarios, como la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, el síndrome de Sjögren, la cirrosis biliar primaria y la diabetes mellitus tipo 1, entre otras. Además, esta enfermedad se caracteriza porque produce autoanticuerpos altamente sensibles y específicos, como los anticuerpos antigliadina (AAG), antiendomisio (AAE) y antitransglutaminasa tisular (AtTG).

La teoría actual más aceptada es la que indica que los individuos genéticamente susceptibles presentan una respuesta aberrante al gluten de la dieta y que ésta lesiona la mucosa intestinal por la activación local de los linfocitos T CD4+. Los linfocitos T sensibilizados por el gluten reconocen fracciones de péptidos que se presentan asociados con moléculas HLA–DQ2. La activación de los linfocitos T CD4+ dispara una respuesta Th1 con una producción de una gran cantidad de citocinas, incluida la liberación de interferón gamma (IFN–γ).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la EC es muy amplio y, si bien las manifestaciones gastrointestinales pueden ser las más evidentes, existen manifestaciones extraintestinales que llevan a sospechar la existencia de esta enfermedad (cuadro 21–1). En su forma típica afecta a los lactantes y los preescolares, y se hace aparente después de la ablactación, cuando se introducen cereales en la dieta, en la mayoría de los casos a los seis meses de edad. Es común que los niños presenten incapacidad para ganar peso, anemia, anorexia, distensión abdominal y datos de deficiencias vitamínicas, debido al síndrome de absorción intestinal deficiente condicionado por la atrofia de las vellosidades intestinales. Las evacuaciones son blandas, abundantes, fétidas y con esteatorrea. Los pacientes en los que se retrasa el diagnóstico presentan retardo en el crecimiento, talla baja, anemia por deficiencia de hierro y, en casos extremos, raquitismo. Manifestaciones atípicas de esta enfermedad son la hipertransaminasemia, la estomatitis aftosa recurrente, las artralgias, los defectos del esmalte dental y los trastornos de la conducta, como depresión y problemas de aprendizaje.

En los adolescentes y adultos las manifestaciones suelen ser más atípicas, con síntomas vagos e inespecíficos que parecen no tener relación con problemas del aparato digestivo. Por ejemplo, en un estudio realizado en Inglaterra casi la mitad de los pacientes mayores de 60 años de edad que se diagnosticaron habían tenido síntomas sugerentes de EC 28 años antes de que se les diagnosticara la enfermedad. La presentación típica incluye diarrea crónica y síndrome de absorción intestinal deficiente, astenia, adinamia, pérdida de peso y glositis. La presencia de esteatorrea indica la existencia de enfermedad grave y extensa, y es poco probable en los pacientes con afección limitada a la porción proximal del intestino delgado. Las anormalidades hematológicas más comunes son anemia microcítica por deficiencia de hierro (aunque puede haber también deficiencia de folatos y vitamina $B_{12}$), presencia de cuerpos de Howell–Jolly y otras características de hipoesplenismo, así como la prolongación de los tiempos de coagulación. Pueden existir también problemas endocrinos, como talla baja, infertilidad primaria, abortos recurrentes, pubertad retrasada, menopausia temprana, osteopenia, osteoporosis y osteomalacia.

Aunque varias enfermedades se han asociado con la EC, la más común es la dermatitis herpetiforme (DH). Esta dermatosis se caracteriza por una erupción papulovesicular pruriginosa. Las lesiones afectan sobre todo las superficies flexoras de los codos y las rodillas, pero puede presentarse también en los glúteos, el sacro, la cara, el tronco y alrededor de la boca, aunque en ésta son ocasionales. La mayoría de los pacientes con DH tienen alteraciones histológicas en la mucosa del intestino delgado compatibles con la EC, pero las manifestaciones clínicas son menos evidentes. Una biopsia de la piel muestra depósitos granulares de inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica. Esta erupción responde a la dieta sin gluten, pero en algunos casos se requiere terapia oral con dapsona.

La gran variedad de manifestaciones clínicas obliga a tener un alto índice de sospecha para poder establecer el diagnóstico. De hecho, Logan y col. propusieron un concepto de iceberg, donde la prevalencia de la enfermedad corresponde a la totalidad de la imagen: la punta (parte visible) corresponde a los casos con manifestaciones típicas mientras que las partes no visibles repre-

**Cuadro 21–1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca**

| Hallazgos comunes | Hallazgos poco comunes | Afecciones relacionadas | Complicaciones |
|---|---|---|---|
| **Adultos**<br>• Anemia por deficiencia de hierro<br>• Diarrea<br>**Niños**<br>• Diarrea<br>• Distensión abdominal<br>• Retardo en el crecimiento | **Características generales**<br>• Estatura baja<br>• Pubertad tardía<br>**Características gastrointestinales**<br>• Estomatitis aftosa recurrente<br>• Dolor abdominal recurrente<br>• Esteatorrea<br>**Características extraintestinales**<br>• Anemia por deficiencia de ácido fólico<br>• Osteopenia y osteoporosis<br>• Hipoplasia del esmalte dental<br>• Deficiencia de vitamina K<br>• Hipertransaminasemia<br>• Trombocitosis<br>• Artralgias<br>• Polineuropatía<br>• Ataxia<br>• Epilepsia<br>• Infertilidad<br>• Abortos recurrentes<br>• Ansiedad y depresión<br>• Queratosis folicular<br>• Alopecia | **Asociaciones establecidas**<br>• Dermatitis herpetiforme<br>• Deficiencia de IgGA<br>• Diabetes mellitus tipo 1<br>• Enfermedad tiroidea autoinmunitaria<br>• Síndrome de Sjögren<br>• Colitis microscópica<br>• Artritis reumatoide<br>• Síndrome de Down<br>• Nefropatía por IgA<br>**Asociaciones posibles**<br>• Enfermedad cardiaca congénita<br>• Pericarditis recurrente<br>• Sarcoidosis<br>• Fibrosis quística<br>• Hemosiderosis pulmonar<br>• Enfermedad inflamatoria intestinal<br>• Hepatitis autoinmunitaria<br>• Cirrosis biliar primaria<br>• Enfermedad de Addison<br>• Lupus eritematoso sistémico<br>• Vasculitis<br>• Polimiositis<br>• Miastenia *gravis*<br>• Esquizofrenia | • Enfermedad celiaca refractaria<br>• Enteropatía asociada a linfoma de células T<br>• Carcinoma de orofaringe, esófago y de intestino delgado<br>• Yeyunoileítis ulcerativa<br>• Esprue colagenoso |

sentan formas atípicas, subclínicas, latentes o potenciales (figura 21–1). Con base en este concepto se han propuesto las siguientes variedades clínicas:

1. EC típica: individuos con manifestaciones gastrointestinales típicas, anticuerpos positivos y biopsia diagnóstica.
2. EC atípica: individuos con manifestaciones atípicas o extraintestinales con lesiones mucosas características y serología positiva.
3. EC silente: pacientes con cambios histológicos característicos y anticuerpos positivos, pero sin manifestaciones clínicas.
4. EC potencial: pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos y sin cambios histológicos característicos.
5. EC latente: pacientes con susceptibilidad genética y anticuerpos positivos, pero sin manifestaciones clínicas o histológicas.

Aunque es extremadamente rara, la enteritis o yeyunitis ulcerativa se considera una complicación grave de la EC. Se caracteriza por la presencia de múltiples úlceras a lo largo del intestino delgado. Casi siempre se sospecha cuando los pacientes no presentan mejoría a pesar de un estricto apego a la dieta o cuando existe una recaída poco tiempo después de haber iniciado el tratamiento. Las manifestaciones clínicas más comunes son diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso.

Se conoce bien la asociación entre la EC y el desarrollo de linfomas de células T, y algunos estudios muestran que la prevalencia de este tipo de neoplasias es de hasta 8%. Los pacientes con EC sin tratamiento o con poco apego a la dieta tienen 40 veces más posibilidad de desarrollar linfomas que los sujetos sanos. Después del linfoma, la segunda neoplasia asociada con la EC es el adenocarcinoma del intestino delgado; otras son los carcinomas de células escamosas de la boca, la laringe y el esófago (10 veces más que en los sujetos sanos).

## DIAGNÓSTICO

Al principio, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición basaba el diagnóstico en la obtención de al menos tres biopsias de la mucosa del intestino delgado. La primera debía ser diagnóstica cuando el paciente llevaba una dieta con gluten, la segunda de-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

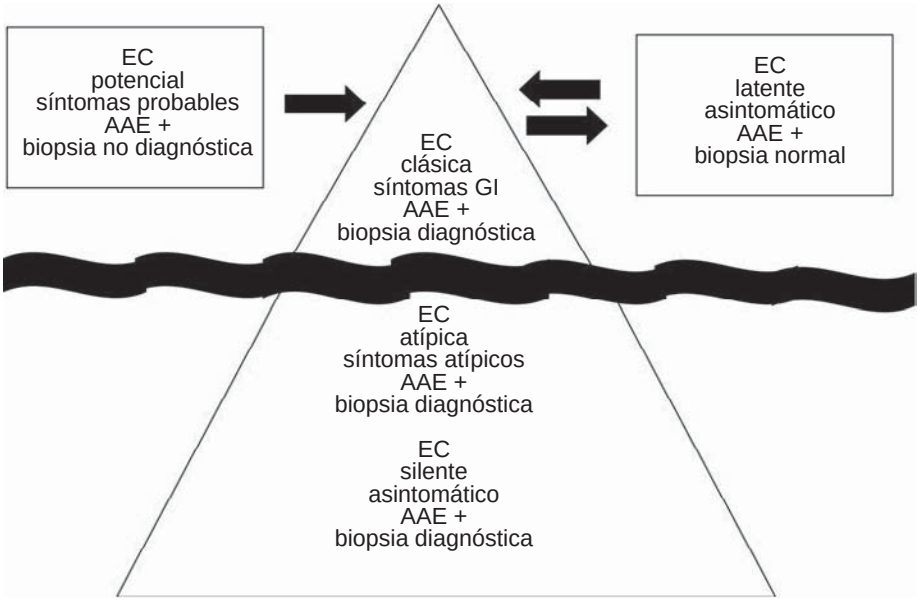



**Figura 21–1.** Modelo del iceberg de las manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca. Aunque en este modelo se apoya el diagnóstico en la positividad de AAE, en la actualidad se sugiere realizar el diagnóstico serológico en la positividad con anticuerpos contra transglutaminasa tisular (AtTG). EC: enfermedad celiaca; AAE: anticuerpos antiendomisio.

bía mostrar una mejoría de la arquitectura de las vellosidades con la supresión de gluten y la tercera debía mostrar daño mucoso cuando se reintroducía el gluten en la dieta (reto terapéutico). Sin embargo, a partir de 1990 se estableció que se necesitaba sólo una biopsia con imagen característica y la mejoría clínica con la suspensión de gluten de la dieta. En la actualidad, el diagnóstico de EC se debe sustentar en el cuadro clínico, los hallazgos histológicos y la positividad para los anticuerpos AtTG. No obstante, existen otras pruebas diagnósticas que son útiles en la evaluación de los pacientes.

## Pruebas hematológicas y bioquímicas

Los pacientes con EC no tratada sueles presentar anemia ferropénica y deficiencia de folatos, calcio y vitamina D. Otra alteración bioquímica relativamente frecuente es la elevación inexplicable de las aminotransferasas.

## Pruebas de absorción intestinal

En los pacientes con datos de absorción intestinal deficiente y evidencia clínica de esteatorrea se recomienda iniciar con una determinación de betacarotenos en sangre y, si es necesario, realizar una cuantificación de grasa en materia fecal y absorción de D–xilosa.

## Pruebas serológicas

Los pacientes con EC expuestos al gluten expresan casi siempre niveles altos de anticuerpos en contra de la gliadina, del endomisio, de la reticulina, de la tTG y del yeyuno. La eliminación de gluten de la dieta resulta en una disminución en los títulos de dichos anticuerpos. Los marcadores más utilizados en la actualidad son:

a. Anticuerpos antigliadina (AAG).
b. Anticuerpos antiendomisio (AAE) y anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AtTG).

Hace algunos años, los AAG (IgA e IgG) fueron útiles para establecer el diagnóstico de EC y monitorear la respuesta al tratamiento dietético. Sin embargo, hoy en día no se recomienda su uso debido a su baja especificidad, además de que existen pruebas con mayor capacidad diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de los AAE IgA es de 85 a 98% y de 97 a 100%, respectivamente, pero esta técnica resulta ser laboriosa, costosa y poco accesible, por lo que hoy en día se considera a los AtTG como la prueba más útil para diagnosticar EC. Esta prueba es más fácil de realizar, menos costosa y más accesible que las técnicas de inmunofluorescencia para detectar AAE. La sensibilidad y especificidad de los IgA AtTG es de cerca de 100%, por lo que se consideran, desde el punto de vista serológico, la regla de oro del diagnóstico de EC.

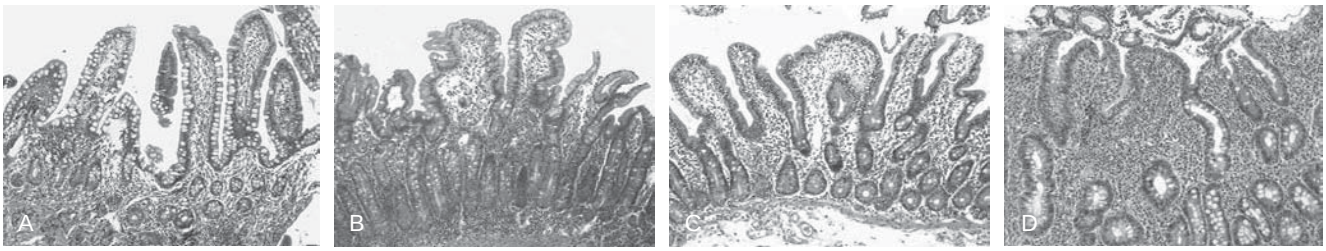



**Figura 21–2.** Clasificación histológica de Marsh de la EC. Se presentan biopsias de duodeno de diferentes pacientes con EC. ***A.*** Lesión tipo 1 o infiltrativa. ***B.*** Lesión tipo 2 o hiperplásica. ***C.*** Lesión tipo 3 o destructiva. ***D.*** Lesión tipo 4 o atrófica.

Un hecho relevante que se debe tomar en cuenta al establecer el diagnóstico de EC mediante ensayos serológicos basados en anticuerpos IgA es que una baja proporción de pacientes (2 a 5%) tienen deficiencia de IgA, de tal manera que puede haber resultados falsos negativos. En estos casos se sugiere realizar pruebas basadas en IgG, ya sea AAG, AAE o AtTG.

## Estudios de imagen y endoscopia

El papel de los estudios radiográficos en el diagnóstico inicial de la EC es limitado. El tránsito intestinal (TI) con medio de contraste casi siempre muestra hallazgos poco específicos como dilatación de asas intestinales, engrosamiento u obliteración de los pliegues mucosos, desmineralización ósea difusa y floculación del medio de contraste en el intestino delgado. La utilidad de este estudio radica en que descarta otras alteraciones, como linfoma intestinal, adenocarcinoma o yeyunitis ulcerativa.

Aunque se han descrito imágenes endoscópicas características, la principal utilidad de la panendoscopia es la toma de biopsias del duodeno. Ni la atrofia de las válvulas ni el aspecto festonado o saburral de la segunda porción del duodeno presentan la suficiente sensibilidad y especificidad para que por sí solos establezcan la posibilidad diagnóstica de EC.

## Histología

Las alteraciones histológicas de la mucosa intestinal en pacientes con EC no tratada se caracterizan por el aplanamiento de la mucosa con una reducción en la altura de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. El espesor de la mucosa parece estar engrosado debido a las criptas hiperplásicas y a la infiltración de linfocitos intestinales y células plasmáticas en la *lamina propria*. Otro hallazgo característico es la infiltración intraepitelial de los linfocitos intestinales. Debido al espectro clínico tan amplio, Marsh propuso una clasificación histológica que describe los cambios que va sufriendo la mucosa intestinal de los pacientes con EC (figura 21–2):

- Lesión tipo 0 (preinfiltrativa): presente hasta en 5% de los pacientes con dermatitis herpetiforme; se caracteriza por una mucosa normal con presencia de anticuerpos positivos.
- Lesión tipo 1 (infiltrativa): mucosa normal con un incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE).
- Lesión tipo 2 (hiperplásica): además de la linfocitosis intraepitelial, existe hiperplasia de las criptas con disminución en la altura de las vellosidades intestinales.
- Lesión tipo 3 (destructiva): es la lesión clásica de la EC, caracterizada por atrofia parcial de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y LIE. Aunque es la lesión característica de la EC no puede considerarse como un factor diagnóstico, ya que también puede presentarse en giardiasis, enteropatía tropical, alergias alimentarias, hipogammaglobulinemia, isquemia intestinal y enfermedad de injerto contra huésped.
- Lesión tipo 4 (hipoplásica): constituye la etapa terminal de la enfermedad, con atrofia completa de las vellosidades y depósitos de colágena en la mucosa y la submucosa. En un grupo pequeño de pacientes pueden desarrollarse complicaciones malignas, como linfomas de células T.

## Estrategia y abordaje diagnóstico

La figura 21–3 muestra un algoritmo propuesto para la evaluación de pacientes con sospecha de EC. Cuando la posibilidad clínica es baja (por ejemplo, el caso de un paciente con diarrea sin signos, síntomas o condiciones relacionadas con EC) la serología negativa (AAE o AtTG) tiene un valor de predicción negativo muy alto

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

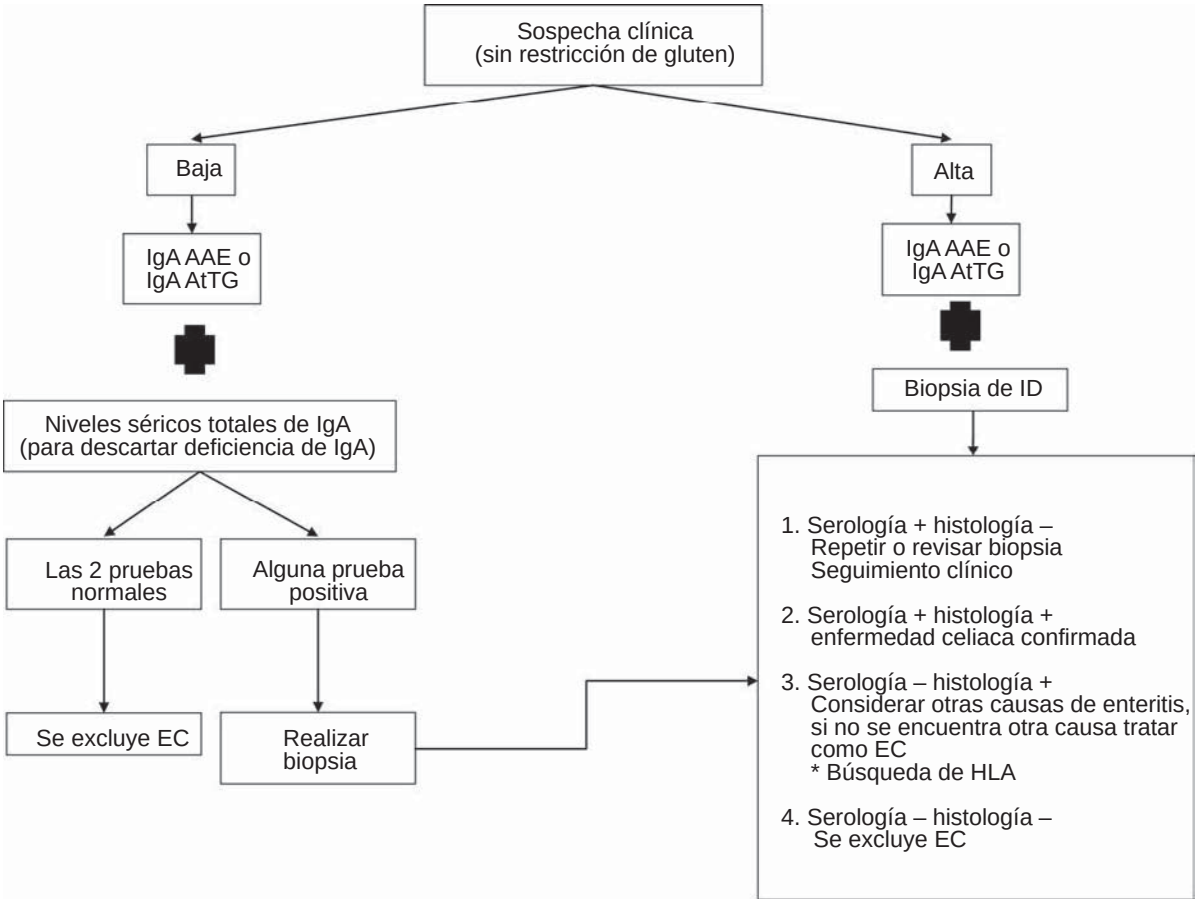



**Figura 21–3.** Abordaje diagnóstico sugerido para la EC. (Abreviaturas: IgA AAE: anticuerpos IgA antiendomisio; IgA AtTG: anticuerpos IgA en contra de la transglutaminasa tisular; EC: enfermedad celiaca.)

y en estos casos no es necesario realizar biopsia de la mucosa duodenal. Dado que la especificidad para estos anticuerpos es cercana a 100%, sus valores predictivos son muy altos, incluso en poblaciones con baja prevalencia. Cuando la sospecha clínica va de moderada a alta (como en caso de un paciente con malabsorción, condiciones asociadas o historial familiar de EC) se recomiendan tanto el diagnóstico serológico como una biopsia.

## TRATAMIENTO

La piedra angular en el tratamiento de la EC es el estricto apego a una dieta libre de gluten. Sin embargo, iniciar este manejo implica una modificación importante en el estilo de vida de los individuos afectados (en especial si se trata de niños o adolescentes) y de los familiares cercanos.

La presencia de gluten en los alimentos produce la textura blanda y suave que caracteriza al pan y sus derivados, de modo que los alimentos sin gluten son duros y a veces difíciles de masticar. Tratar de mantener una dieta sumamente restrictiva puede llegar a ser costoso, sobre todo si se consumen productos comerciales catalogados como "libres de gluten". En los últimos 10 años la industria procesadora de alimentos ha intentado producir una amplia variedad de alimentos de buena calidad "libres de gluten", pero esta opción no sólo es costosa, sino que no está disponible en la mayoría de los países en desarrollo. El hecho de someter a los pacientes a una dieta de este tipo puede condicionar un sentimiento de exclusión social y los individuos pueden sentirse emocionalmente susceptibles. Una buena idea es tratar de involucrar a otros miembros de la familia en este tipo de dieta.

Con frecuencia, los clínicos no son capaces de decirle al paciente que debe sostener una dieta libre de gluten, de modo que la mayoría de los pacientes son referidos con nutriólogos clínicos. Después de un periodo de

ajuste, la mayoría de las personas son capaces de manejar su dieta sin ningún problema. Cerca de 70% presentan mejoría sintomática después de dos semanas de tratamiento, aunque las alteraciones histológicas persisten entre dos y tres meses. La mejoría histológica en los niños es tal, que la mucosa duodenal se recupera *ad integrum;* sin embargo, en los adultos casi la mitad muestran mejoría parcial.

La principal causa de falta de mejoría es el poco apego a la dieta, pero si a pesar de un seguimiento dietético apropiado no existe una respuesta clínica, será necesario descartar otras posibilidades de diagnóstico.

Algunos puntos importantes en el manejo dietético de la EC son:

- Aunque es fácil evitar los alimentos que contienen gluten (como panes, cereales, etc.), éste puede estar presente en algunos productos que parecen inocuos. Por ejemplo, muchas veces se agrega gluten en la preparación de productos con el fin de darles una consistencia blanda y más agradable, como en el caso de los helados y las salsas.
- Se debe buscar intencionadamente en la etiqueta de los alimentos la presencia de gluten, en especial cuando se van a consumir por primera vez.
- La mayoría de las bebidas alcohólicas no contienen gluten, excepto la cerveza y el whisky.
- Las comidas fuera de casa pueden representar problemas, a menos que se especifique que se tiene la enfermedad y se evite el consumo de los alimentos con gluten.
- Los pacientes con diagnóstico reciente deben evitar el consumo de avena, aunque la mayoría toleran cantidades pequeñas de este cereal (hasta 50 g al día) sin que surja una respuesta inmunitaria.
- Al principio es prudente evitar los productos lácteos, ya que los pacientes presentan deficiencia de lactasa secundaria a la atrofia intestinal. Después de tres a seis meses se pueden reintroducir estos alimentos.

Además de la dieta, los pacientes de diagnóstico reciente con datos de malabsorción grave deben recibir hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D.

El uso de medicamentos inmunosupresores se reserva para casos refractarios y de difícil manejo. Los corticosteroides (ya sea prednisona o prednisolona) pueden ser efectivos para controlar los síntomas de los pacientes con desnutrición grave e hipoalbuminemia secundaria a enteropatía perdedora de proteínas, o diarrea grave asociada con deshidratación, acidosis e hipocalcemia (crisis celiaca). Otra indicación rara es la presencia de choque anafiláctico después de que el enfermo recibe un reto con gluten.

## REFERENCIAS


1. Abdulkarim AS, Murray JA: Review article: the diagnosis of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:987–995.
2. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526–1540.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522–1525.
4. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E *et al.:* Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200–203.
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM *et al.:* The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school age subjects. *Acta Paediatr* 1996; 412:29–35.
6. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L *et al.:* Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354 (9179):647–648.
7. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F *et al.:* The smaller size of the "coeliac iceberg" in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917–919.
8. Cranney A, Rostom A, Sy R *et al.:* Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1): S109–S120.
9. Dickey W, McMillan SA, Bharucha C, Porter KG: Antigliadin antibodies in blood donors in Northern Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:739–741.
10. Farell R, Kelly CP: Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346: 180–188.
11. Fasano A, Catassi C: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–651.
12. Feighery C: Coeliac disease. Clinical review. *BMJ* 1999; 319:236–239.
13. Green PH: The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):S74–78.
14. Hill ID *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 Nutr* 2005;40:1–19.
15. Hill PG, Holmes GK: Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:572–577.
16. Husby S, Koletzko S, Korponay SIR, Mearin ML, Phillips A *et al.:* Hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Eur Soc Pediat Gastroenterol* 2012;54:1136–1160.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17. Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG: Comparative analysis of organ–specific autoantibodies and celiac disease–associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001;24:27–32.
18. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH: Coeliac disease detected by screening is not silent–simply unrecognized. *QJM* 1998;91:853–860.
19. Koskinen O, Collin P, Lindfors K *et al.:* Usefulness of small–bowel mucosal transglutaminase–2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow–up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:483–488.
20. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P *et al.:* Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:428–435.
21. Lewis NR, Scott BB: Meta–analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73–81.
22. Li M, Yu L, Tiberti C *et al.:* A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:154–163.
23. Mäki M *et al.:* Celiac disease. *Lancet* 1997;349:1755–1759.
24. Méndez SN, Zamora VN, Sánchez GF *et al.:* Seroprevalence of anti–gliadin and anti–endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006:130(Suppl 2):A–668.
25. Nankivell P, Linehan L: Should we biopsy patients with raise antibodies against tissue transglutaminase (ttg)? *Gastroenterology* 2005;Suppl 2):S1793.
26. Osmancevic L, Terzic S: Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease. *Med Arh* 2011;65:354–356.
27. Peláez LM, Montaño LA, Remes TJM: Conceptos actuales en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad celiaca. *Rev Invest Clin* 2003;55:596–576.
28. Pratesi R, Gandolfi L, García SG *et al.:* Prevalence of coeliac disease: unexplained age–related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747–750.
29. Remes TJM, Ramírez IMT, Rubio TA *et al.:* Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697–700.
30. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G: Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398–402.
31. Rostami K, Mulder CJ, Werre JM *et al.:* High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:276–279.
32. Rubio TA, Kyle RA, Kaplan EL *et al.:* Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88–93.
33. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D: Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132:43–47.
34. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ *et al.:* A primary care cross–sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:407–413.
35. Schuppan D: Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234–242.
36. Sollid LM: Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase–guilt by association? *Gut* 1997;47:851–852.
37. Valcarce LJC, Santiago LM, Schmulson M *et al.:* Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university–based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 7):S96.
38. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S *et al.:* Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titters are present. *World J Gastroenterol* 2009;15:4775–4780.
39. Volta U, Granito A, Fiorini E *et al.:* Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow–up. *Dig Dis Sci* 2008;53:1582–1588.
40. Weiss B, Skourikhin Y, Modan Moses D, Broide E, Fradkin A *et al.:* Is adult height of patients with celiac disease influenced by delayed diagnosis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1770–1774.
41. West J, Logan RFA, Hill PG *et al.:* Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960–965.
42. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T *et al.:* Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr* 2008;153:262–265.

Capítulo 22

# Síndrome de absorción intestinal deficiente

*José María Remes Troche, Luis Federico Uscanga Domínguez*

## INTRODUCCIÓN

La absorción intestinal deficiente es un síndrome caracterizado por la incapacidad del tubo digestivo para absorber nutrimentos, debido a diversas alteraciones que interfieren con la secuencia fisiológica normal de la digestión (fase intraluminal), de la absorción (fenómenos de mucosa) o del transporte (eventos posmucosa). En forma estricta, el término absorción deficiente o malabsorción se refiere exclusivamente a los defectos de absorción originados en la mucosa intestinal, mientras que el de digestión deficiente o mala digestión traduce alteración en el metabolismo (hidrólisis, lipólisis) intraluminal de nutrimentos. Por otro lado, desde el punto de vista de las características de nutrimentos que no son absorbidos, la malabsorción puede ser de tres tipos: selectiva (como en la intolerancia a la lactosa), parcial (como la observada en la alfa–beta–lipoproteinemia) o total, como en la enfermedad celiaca, en donde hay pérdida de los tres grupos de alimentos (grasas, carbohidratos y proteínas).

En este capítulo utilizaremos el término síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID) para hacer referencia al conjunto de signos y síntomas que resultan de una mala digestión, absorción o transporte de los nutrimentos.

## EPIDEMIOLOGÍA

La etiología del SAID es heterogénea y la frecuencia relativa de las enfermedades que lo ocasionan varía de acuerdo con la población estudiada. En las zonas cercanas al ecuador el esprue tropical es una causa importante de malabsorción. Sin embargo, no es exclusivo de regiones de este clima, ya que existen informes de esta entidad en zonas de clima templado. A pesar de que era considerado poco común en México, hay informes recientes que indican que su incidencia real está subestimada. En centros de referencia de tercer nivel el esprue tropical puede representar hasta más de 20% de los pacientes con esteatorrea.

Por el contrario, en Europa Occidental y EUA la enfermedad celiaca predomina como causa de malabsorción. Se ha informado que la probabilidad es de 1 entre 300 y 500 personas de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida en estos países. Hasta hace una década se consideraba un padecimiento poco común que ocurría en los países europeos, pero recientemente se han utilizado marcadores serológicos muy sensibles y específicos, como los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG–IgA), que han informado un incremento en la prevalencia, no sólo en los países de Europa, sino también en los que se creía que era una enfermedad rara. En Argentina la prevalencia de EC mediante serología se estima de 1:167 sujetos. Recientemente (2005) se realizó el primer estudio mexicano acerca de la prevalencia de la enfermedad celiaca en México. En este estudio se analizaron las muestras de 1 009 donadores de sangre sanos que se prestaron de manera voluntaria y 27 de ellos resultaron positivos para tTG–IgA (2.7%), lo cual representa una prevalencia global de 1 en 37 sujetos sanos (27/1 009 IC 95%, 1.6 a 3.7). La prevalencia entre las mujeres fue de 1 en 33 (10/326, IC 95%, 1.04 a 5.09) y en los hombres fue de 1 en 27 (17/683, IC 95%, 1.24 a 3.73). En otros estudios realizados posteriormente la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prevalencia oscila entre 0.6 y 1%, lo cual confirma que la enfermedad celiaca es un problema de salud mundial.

En las personas de edad avanzada algunas patologías, como hipoclorhidria gástrica, sobrepoblación bacteriana, trastornos de la motilidad e isquemia intestinal crónica, son causas de SAID. La *Giardia intestinalis* es un parásito protozoario que ha sido reconocido como un importante patógeno para la población humana a nivel mundial causante de SAID. En los países en desarrollo se estima una prevalencia cercana a 20%. En las poblaciones en riesgo de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), como los homosexuales y los drogadictos IV, algunos gérmenes oportunistas pueden ser causa del síndrome.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El SAID es un síndrome clínico que puede presentarse como resultado de diversas entidades patológicas. Éstas, mencionadas en el cuadro 22–1, pueden clasificarse de acuerdo con el sitio anatómico funcional que se encuentra especialmente alterado (digestión, absorción o transporte).

### Alteraciones luminales o digestivas

Una digestión intraluminal eficaz requiere la liberación regulada del quimo gástrico al duodeno para permitir la mezcla adecuada con las enzimas pancreáticas y las sales biliares. La deficiencia de las diferentes enzimas hidrolíticas gastrointestinales condiciona la mala digestión de nutrimentos y, por ende, su malabsorción. Así, los alimentos no digeridos son capaces, a través de ósmosis, de inhibir la absorción de agua y electrólitos, o incluso de inducir su secreción al nivel de colon.

### Insuficiencia pancreática

Es una causa común de SAID y se debe principalmente a pancreatitis crónica, en los adultos, y a fibrosis quística, en los niños. Hasta 80% de los pacientes con pancreatitis crónica presentan rasgos compatibles con el SAID, como consecuencia de la deficiente secreción de enzimas pancreáticas. En los individuos con pancreatitis crónica, la malabsorción de grasas no aparece hasta que se destruyó más de 90% del páncreas, lo cual dificulta el diagnóstico precoz. Por el contrario, en algunas afecciones, como el síndrome de Zollinger–Ellison, a pesar de que la secreción de enzimas pancreáticas no se encuentra alterada, éstas son inactivadas por el exceso de ácido, lo cual provoca un SAID de características similares al que se origina por una insuficiente secreción pancreática.

### Alteraciones en el metabolismo de las sales biliares

Son otra causa de SAID; las sales biliares son producidas y secretadas por los hepatocitos. Una vez que las sales biliares son secretadas en el intestino, y después de participar en la digestión y absorción de grasas, 80% de éstas son absorbidas a nivel del íleon terminal (circulación enterohepática). La concentración de sales biliares en la luz intestinal puede repletarse y fomentar el desarrollo de SAID, debido a cuatro razones:

1. Una reducción en su síntesis (hepatopatía grave).
2. Un deterioro en su suministro (colestasis crónica).
3. Una inactivación intraluminal (sobrepoblación bacteriana, fármacos).
4. Un incremento en su eliminación (resección y enfermedad ileal).

En condiciones normales, el intestino delgado alberga un pequeño número ($< 10^3$ microorganismos/mL) de lactobacilos, enterococos, aerobios grampositivos y anaerobios facultativos. La motilidad, la acidez gástrica, las secreciones pancreáticas y biliares, la inmunidad de la mucosa y la válvula ileocecal contribuyen a mantener relativamente estéril el intestino delgado proximal. Cualquier situación que provoque estasis local o recirculación de contenidos luminales permite el desarrollo de una flora predominantemente colónica en el intestino delgado.

### Sobrepoblación bacteriana

Sus principales causas son las alteraciones estructurales producidas por las resecciones quirúrgicas (resección de válvula ileocecal, desviación yeyunoileal, disfunción de asa aferente posgastroyeyunoanastomosis), alteraciones anatómicas (divertículos duodenales y yeyunales), obstrucción crónica del intestino (adherencias, enfermedad de Crohn), enfermedades neoplásicas o infecciones infiltrativas (tuberculosis, linfoma), hipomotilidad (esclerodermia, diabetes mellitus), cirrosis y estados de inmunodeficiencia. Las bacterias que predo-

**Cuadro 22–1. Causas de síndrome de absorción intestinal deficiente clasificadas por su mecanismo etiopatogénico predominante**

| Fase intraluminal o digestiva | Fase mucosa o absortiva |
|---|---|
| **Insuficiencia pancreática** | **Pérdida de superficie de la mucosa** |
| Deficiente secreción de enzimas (pancreatitis crónica, cáncer de páncreas, fibrosis quística, deficiencia congénita de lipasa) | Resección intestinal (síndrome del intestino corto) |
| | Enfermedades vasculares (isquemia, vasculitis) |
| Inactivación de enzimas (síndrome de Zollinger–Ellison) | **Alteraciones en la pared intestinal** |
| **Alteraciones biliares** | Esprue tropical |
| Síntesis deficiente de sales biliares (enfermedades hepatocelulares) | Enfermedad celiaca |
| Alteración en la secreción de sales biliares (colestasis) | Enfermedad de Whipple |
| Inactivación de sales biliares (sobrepoblación bacteriana, colestiramina) | Enfermedad de Crohn |
| | Infecciones intestinales |
| Pérdida de sales biliares (alteración en circulación enterohepática, fármacos) | Enteritis regional |
| | Enteropatía por VIH |
| **Deficiencia de disacaridasas** | Enteritis por radiación |
| Deficiencia de lactasa | Enteritis eosinofílica |
| Deficiencia de sucrosa–isomaltasa | Linfoma |
| **Alteraciones en disponibilidad de nutrimentos** | Amiloidosis |
| Sobrepoblación bacteriana | Disgammaglobulinemias |
| | Fármacos |
| | **Defectos selectivos de absorción** |
| | Vitamina $B_{12}$ |
| | Ácido fólico |
| | Abetalipoproteinemia |
| **Fase de transporte** | |
| **Alteraciones vasculares** | **Alteraciones linfáticas** |
| Ateromas | Neoplasias linfáticas |
| Vasculitis | Linfangiectasias |
| Insuficiencia cardiaca | Radiación |

minan en estos casos son anaerobias y coliformes. Las anaerobias liberan colilamidasas que desconjugan las sales biliares, con lo que disminuye la concentración de sales biliares conjugadas en la luz intestinal. Si esta concentración llega a un nivel crítico aparece malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles. Además, las proteasas bacterianas alteran las disacaridasas que se encuentran en el borde en cepillo, produciendo malabsorción de carbohidratos.

La resección y la enfermedad del íleon terminal incrementa el paso de sales biliares hacia el colon, con la consiguiente aparición de diarrea. La magnitud de la malabsorción de sales biliares se relaciona directamente con la longitud del íleon terminal afectado. Si está afectado o se extirparon < de 100 cm de íleon, aparece diarrea acuosa como consecuencia de la estimulación de la secreción colónica de líquidos por parte de las sales biliares no absorbidas. Si están afectados > 100 cm de íleon, las pérdidas de sales biliares en el íleon no pueden ser recompensadas por el aumento de la síntesis hepática, lo cual se traduce en diarrea acuosa y malabsorción de grasa. La enfermedad de Crohn es la causa más común de enfermedad ileal y condiciona malabsorción de sales biliares. Otras enfermedades que pueden causar malabsorción de sales biliares son la enteritis por radiación, la tuberculosis intestinal y la infección por *Yersinia.*

## Deficiencia selectiva

El déficit de algunas enzimas, como las disacaridasas del "borde en cepillo" (lactasa y sacarosa–isomaltasa), provoca la malabsorción selectiva de carbohidratos. Sin embargo, el cuadro clínico no incluye desnutrición y pérdida de otros nutrimentos, por lo que no debe considerarse como SAID en sentido estricto. Excepcionalmente puede existir una deficiencia congénita de enterocinasa, la cual ocasiona malabsorción de proteínas en los lactantes.

En ocasiones, el flujo intestinal está alterado, tal como sucede después de una gastrectomía con anastomosis gastroyeyunal tipo Billroth II, y la secreción biliopancreática ocurre en una localización distante al punto de entrada del quimo gástrico. Esto produce una

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inadecuada digestión de las grasas y formación de micelas con la consiguiente malabsorción.

## Alteraciones mucosas o absortivas

Hay diversas enfermedades que evitan la absorción de los productos digeridos, debido a alteraciones en la mucosa o a una disminución en la superficie de ella. Así, la resección quirúrgica de importantes porciones de intestino puede hacer que la mucosa absortiva remanente sea insuficiente.

Por otro lado, las enfermedades vasculares, como la isquemia mesentérica, alteran la mucosa gastrointestinal minando la función absortiva de la misma.

Una gran cantidad de entidades nosológicas (esprue tropical, enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple, enteropatía por VIH, enfermedad de Crohn, infecciones intestinales y parásitos como la *Giardia* o el *Strongyloides)* afectan de manera primaria la pared intestinal. Estas enfermedades se caracterizan por la inflamación de la mucosa intestinal y el aplanamiento de las vellosidades intestinales con la consecuente disminución en la superficie absortiva total.

La enfermedad celiaca (EC) (enteropatía sensible al gluten, esprue celiaco y esprue no tropical) es un trastorno crónico de malabsorción del intestino delgado causado por exposición al gluten de la dieta, que afecta a los individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por atrofia de las vellosidades intestinales, incremento de los linfocitos intraepiteliales y daño extenso en la superficie celular e infiltración de células inflamatorias en la lámina propia.

El esprue tropical (ET) es un síndrome de etiología desconocida que no debe ser considerado como una entidad única. En general se debe sospechar de ET en pacientes que viven o visitan un área tropical o subtropical, y que presentan diarrea crónica y malabsorción de dos sustancias no relacionadas, como la d–xilosa y la vitamina $B_{12}$.

Durante mucho tiempo se consideró que el ET era inexistente en México, pero desde la década de 1980 se describieron varios casos. En una investigación posterior, realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con 55 pacientes con esteatorrea, a 12 (22%) se les diagnosticó ET. En un análisis más reciente se identificó que el ET es la causa más común de malabsorción de grasas, ya que fue dos veces más frecuente que la EC.

Hay pruebas que apoyan que el ET tiene un origen infeccioso, aunque la naturaleza exacta de la infección se desconoce. Algunos autores asumen que el ET es el resultado de un sobrecrecimiento bacteriano crónico por cepas de bacterias coliformes toxigénicas, pero no se ha identificado un organismo único como agente causal. Los organismos que pueden sobrepoblar el intestino delgado de los pacientes con ET son anaerobios facultativos.

No existen anaerobios como clásicamente se observa en los pacientes que desarrollan sobrepoblación secundaria a estasis intestinal. En varios estudios se ha demostrado la colonización intestinal de flora fecal mixta, pero el posible papel de los protozoarios parásitos es cada vez más fuerte *(Cryptosporidium parvum. Isospora belli, Cyclospora cayetanensis,* etc.). Desde el punto de vista clínico, hay una gran variedad de posibilidades que van desde las formas asintomáticas y las anormalidades funcionales hasta una malabsorción franca, que siempre responde a la administración de folatos y a un tratamiento antibiótico amplio. El diagnóstico es legítimo si un paciente presenta el siguiente conjunto de datos:

a. SAID.
b. Desnutrición secundaria.
c. Anormalidades histológicas inespecíficas de la mucosa intestinal.
d. Anemia por deficiencia de ácido fólico.
e. Exclusión de otras enfermedades que cursan con SAID.
f. Respuesta terapéutica positiva a los antibióticos.

A pesar de que la biopsia de intestino delgado no es característica (aplanamiento de vellosidades, infiltración inflamatoria de la *lamina propria* y del epitelio con daño menor a los enterocitos), es útil para diferenciarla de otros padecimientos en los que la biopsia puede ser diagnóstica (enfermedad de Whipple, estrongiloidosis, etc.).

## Alteraciones en transporte

Las enfermedades que causan obstrucción linfática intestinal, como la linfangiectasia congénita primaria, o las que provocan linfangiectasia secundaria (linfoma, tuberculosis, fibrosis retroperitoneal, pericarditis constrictiva e insuficiencia cardiaca congestiva grave) dan lugar a la malabsorción de grasas acompañada de enteropatía perdedora de proteínas.

El aumento de presión en los ganglios linfáticos intestinales ocasiona fuga de la linfa (rica en lípidos, proteínas y linfocitos) hacia la luz intestinal, lo cual promueve el desarrollo del SAID.

## CUADRO CLÍNICO

Independientemente de su causa, el SAlD se presenta con un cuadro clínico característico. El síntoma predominante es la diarrea osmótica crónica (más de tres evacuaciones diarias durante más de cuatro semanas). Las evacuaciones tienden a ser pastosas, fétidas, abundantes y con esteatorrea (grasa en las evacuaciones) y lientería (restos alimentarios no digeridos). Para referir la esteatorrea, los pacientes describen evacuaciones que contienen "gotas de aceite", que flotan y se adhieren a las paredes del retrete.

Los pacientes refieren distensión abdominal, meteorismo, flatulencia y borborigmos asociados con la diarrea. Estas manifestaciones tienden a asociarse con las comidas (se reducen con el ayuno y rara vez se presentan en las noches) y disminuyen sensiblemente al evacuar. La aparición de estos síntomas entre 30 min y 12 h después de haber ingerido leche o productos que contienen lactosa indica intolerancia o deficiencia de lactasa.

A pesar de que en ocasiones el SAID puede presentarse con dolor abdominal leve, deben considerarse otras patologías, como la pancreatitis crónica, la suboclusión intestinal y la enfermedad inflamatoria o infiltrante en caso de dolor abdominal moderado o intenso que no ceda al evacuar.

La deficiente asimilación de nutrimentos lleva a los pacientes a presentar una importante pérdida de peso y rasgos de desnutrición y avitaminosis (hipotrofia muscular, fatiga, alteraciones de la piel y el cabello, queilosis. estomatitis, ceguera nocturna y edema). Las deficiencias de hierro, vitamina $B_{12}$ y ácido fólico pueden provocar anemia con sus consecuentes manifestaciones clínicas (fatiga, disnea, palpitaciones, somnolencia y palidez).

La presencia de algunos síntomas y signos puede indicar una enfermedad específica, como la existencia de úlceras orales, la enfermedad de Raynaud y artralgias en la enfermedad de Behçet. La dermatitis herpetiforme y otras enfermedades autoinmunitarias (Sjögren, enfermedad tiroidea, etc.) tienden a asociarse con la EC. El retardo en el crecimiento y desarrollo en los niños acompañado de alteraciones visuales y manifestaciones del sistema nervioso periférico secundarias a la malabsorción también indican EC.

La demencia, la diarrea, las alteraciones cardiovasculares y la fiebre en un paciente adulto con SAID deben hacer sospechar la existencia de enfermedad de Whipple.

## DIAGNÓSTICO

Sin duda, el primer paso en el abordaje diagnóstico es obtener una historia clínica detallada y realizar una exploración física minuciosa. La realización de exámenes generales de rutina y de pruebas funcionales de la actividad digestiva del jugo gástrico, la bilis, la secreción pancreática y la capacidad absortiva del intestino para diversos nutrimentos son necesarios para establecer el diagnóstico de SAID. Los estudios de imagen y el análisis histológico son el complemento indispensable para poder establecer su etiología.

### Exámenes generales

Los exámenes de rutina ayudan a conocer el impacto que la pérdida de nutrimentos ha causado en el estado general de los pacientes: biometría hemática, tiempos de coagulación, transaminasas, proteínas, albúmina en suero, colesterol, fosfatasa alcalina y, en casos necesarios, determinaciones de hierro, calcio, zinc, magnesio, folatos o vitamina $B_{12}$. La presencia de anemia microcítica hipocrómica en el contexto de un paciente con atrofia de vellosidades intestinales puede sugerir EC, mientras que la anemia macrocítica indica ET. La linfopenia puede observarse en pacientes con SIDA o linfangiectasia, y la trombocitosis se presenta cuando existe anemia por deficiencia de hierro. Los niveles de albúmina disminuyen cuando existe hepatopatía crónica, enteropatía perdedora de proteínas o enfermedad aguda concurrente. Los tiempos de coagulación se prolongan cuando existe malabsorción de vitamina K.

En casos de sospecha de infecciones se deben hacer estudios de heces, con el fin de buscar patógenos que en condiciones habituales no son investigados. Ante la sospecha clínica de hipertiroidismo siempre deberán realizarse pruebas de la función tiroidea.

### Exámenes de absorción y digestión de grasas

Los estudios se orientan a investigar la pérdida de algún nutrimento específico. Los betacarotenos son precursores de la vitamina A, por lo que requieren la integridad de los diferentes elementos que participan en la digestión y la absorción de las vitaminas liposolubles, como sales biliares, enzimas pancreáticas y mucosa intestinal íntegra. A pesar de la existencia de pruebas más especí-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ficas para el SAID, como la determinación de grasa en heces, el análisis de betacarotenos es un estudio relativamente sencillo y poco costoso que permite hacer un tamizaje inicial adecuado. Si los betacarotenos séricos son mayores de 200 mg/dL en los hombres y mayores de 250 mg/dL en las mujeres, entonces se descarta el diagnóstico de SAID. Por el contrario, si los niveles son menores de 50 mg/dL, se puede afirmar con certeza que el paciente tiene el síndrome. Los carotenos séricos pueden estar bajos simplemente por la baja ingestión en ausencia de malabsorción, por lo que en los pacientes con niveles de betacarotenos intermedios (50 mg/dL a entre 200 y 250 mg/dL) se sugiere realizar una nueva determinación después de una carga oral. Si después de la carga los niveles alcanzan la normalidad, se descarta SAID; si persisten bajos, se considerará que el paciente tiene SAID.

La determinación de grasa en heces puede llevarse a cabo por medio de diferentes técnicas. El método cuantitativo de van de Kamer constituye la regla de oro para la esteatorrea. Al paciente se le administran de 80 a 100 g/día de grasa durante cuatro o cinco días y se recolecta toda la materia fecal de los últimos tres días. La excreción de grasa mayor de 5 g/día (en algunas poblaciones se establece el corte a 7 g/día) se considera anormal y diagnóstica de SAID.

La concentración de grasa fecal (porcentaje de grasa en la materia fecal) también puede calcularse para diferenciar algunas causas de SAID. Las enfermedades de la mucosa, como esprue tropical y enfermedad celiaca, impiden en mayor medida la absorción de agua, por lo que la grasa tiende a estar diluida (concentración de grasa < 9.5%). Por el contrario, en la insuficiencia pancreática exocrina, donde no está alterada la absorción de agua, la concentración de grasa suele ser mayor de 9.5%. Sin embargo, este método es complicado para el paciente y técnicamente difícil, por lo que se reserva sólo para los pacientes con niveles inespecíficos de betacarotenos.

Se han desarrollado algunas otras técnicas de determinación de grasa en heces. La evaluación cualitativa con Sudán III, una tinción que permite la visualización de gotas de grasa en el microscopio, es útil pero tiene una escasa sensibilidad cuando la esteatorrea es menor de 10 g/día.

Existen pruebas en aliento, como la de la trioleína marcada con $^{14}C$ y el examen de aire espirado de triglicéridos marcados con $^{13}C$, que se han empleado para detectar la absorción deficiente de grasas. Ambas sustancias son hidrolizadas por la lipasa pancreática, para luego medir el bióxido de carbono marcado que se elimina a través del aire espirado.

## Exámenes de absorción de carbohidratos

Existen diversas pruebas que muestran la malabsorción y la mala digestión de los carbohidratos. El análisis químico de la materia fecal puede ser una prueba indirecta y fácil de realizar. La fermentación de carbohidratos en el colon produce que el pH de las heces sea menor de 5.5, además de que origina un incremento en la "brecha osmótica". La "brecha osmótica" es un estimado de la cantidad de sustancias diferentes del sodio y el potasio, que se encuentran en el agua que constituye la materia fecal. Éste se calcula con la siguiente fórmula:

> 2 (concentración de Na en mmol/L + concentración de K en mmol/L) – 290 mOsm (osmolaridad normal del contenido colónico).

Una brecha mayor de 50 mOsm indica la presencia aumentada de un soluto no medible, como un azúcar simple. Otro abordaje para la detección de malabsorción de azúcares son las pruebas de tolerancia oral. En estas pruebas se administra un carbohidrato por vía oral (ya sea lactosa, glucosa y sacarosa) y después se obtienen determinaciones séricas del azúcar en tiempos predeterminados. Si no existe un incremento sérico, se puede asumir que existe malabsorción. Estas pruebas tienen limitaciones en la práctica clínica y han sido sustituidas por otras más sensibles y sencillas. Una variante muy útil de estas pruebas es la prueba de tolerancia oral con D–xilosa. La D–xilosa es una pentosa que no requiere digestión luminal y se absorbe en el duodeno y el yeyuno por difusión facilitada. Así, la prueba de la D–xilosa provee información sobre la integridad de la mucosa intestinal. En esta prueba se administran 25 g de D–xilosa por vía oral y se recolecta la orina del paciente durante cinco horas. Las enfermedades de la mucosa del intestino delgado, por la alterada absorción del azúcar, se acompañan de niveles bajos de excreción de D–xilosa (< 5 g). Por el contrario, estos niveles se encuentran normales en patologías que afectan la fase digestiva, como la insuficiencia pancreática. Esta prueba puede proporcionar datos falsos positivos cuando la recolección de la orina no es completa y cuando existe insuficiencia renal, deshidratación o ascitis, por lo que puede usarse la variante que determina el azúcar en la sangre. Los falsos negativos ocurren en casos de enfermedades incipientes de la mucosa o afección predominante de la región distal del intestino delgado, así como en los casos de sobrepoblación, donde el metabolismo bacteriano de la pentosa disminuye su absorción intestinal.

Las pruebas de aliento de hidrógeno son muy útiles para evaluar la absorción deficiente de los carbohidra-

tos. Estas pruebas miden el hidrógeno en el aire espirado que se produce por la fermentación bacteriana colónica de los sustratos que se ingieren, como lactosa o lactulosa. La concentración de $H^+$ basal se mide con el paciente en ayuno y la administración de una carga de 50 g de lactosa por vía oral, para determinar mediante una cromatografía de gases los niveles de $H^+$ en el aire espirado a los 30, 60, 90 y 120 min. Un incremento mayor de 20 ppm de $H^+$ en el aire espirado indica la malabsorción de la lactosa. Igual que en otras pruebas de hidrógeno, se observan resultados falsos negativos cuando la flora bacteriana colónica no produce hidrógeno, se usaron antibióticos o se llevó cabo un colon por enema recientemente. Los falsos positivos se observan cuando existe sobrepoblación, tabaquismo o uso previo de Aspirina®.

## Exámenes de absorción de proteínas

Estas pruebas tienen muy poca utilidad en la práctica diaria ya que son muy costosas y técnicamente difíciles de realizar. Si se sospecha una enteropatía perdedora de proteínas debido a la existencia de hipoalbuminemia, se debe realizar una depuración de $\alpha_1$–antitripsina. Con esta técnica, la antitripsina se utiliza como un marcador de las pérdidas de proteínas séricas del intestino.

## Exámenes de absorción de sustratos específicos

La vitamina $B_{12}$ quizá no se absorba como consecuencia de uno de los siguientes cuatro mecanismos:

1. Deficiencia de factor intrínseco gástrico (anemia perniciosa o gastrectomía).
2. Deficiencia en la acción de las proteasas pancreáticas, que a través de su capacidad digestiva rompen la unión de la vitamina $B_{12}$ con la proteína R, lo cual permite su unión con el factor intrínseco.
3. Captación y utilización de la vitamina $B_{12}$ por bacteria a nivel luminal (SPB).
4. Pérdida o alteración del receptor a nivel del íleon para el complejo vitamina $B_{12}$–factor intrínseco.

La traducción clínica de la deficiencia de vitamina $B_{12}$ y folatos es la anemia megaloblástica. Para diferenciar la causa de estas deficiencias se utiliza la prueba de Schilling. En la fase 1 de esta prueba se administra vitamina $B_{12}$ marcada con cobalto por vía oral y se cuantifica su excreción en orina. Si ésta es menor de 8% se confirma el diagnóstico de malabsorción de vitamina $B_{12}$. Posteriormente se agregan en cada fase diferentes sustancias con el fin de corregir la malabsorción de vitamina $B_{12}$ y, por ende, su excreción. Si ésta mejora con factor intrínseco (fase II), enzimas pancreáticas (fase III) o antimicrobianos (fase IV), se integran los diagnósticos de anemia perniciosa, insuficiencia pancreática o sobrepoblación bacteriana, respectivamente. Cuando la prueba de Schilling permanece anormal después de la fase IV, se debe sospechar de alteraciones primarias del íleon terminal.

La medición directa de los ácidos biliares en las heces o la excreción fecal de ácidos biliares conjugados y radiomarcados con $^{14}C$ son métodos confiables en la evaluación de un paciente con sospecha de malabsorción de sales biliares. Las mediciones de homotaurocolato marcado con Se han mostrado ser más útiles, ya que permiten evaluar la respuesta a los agentes quelantes de ácidos biliares, como colestiramina o hidróxido de aluminio.

## Pruebas diagnósticas para sobrepoblación bacteriana

El estudio ideal para el diagnóstico de sobrepoblación bacteriana (SPB) sigue siendo el cultivo del aspirado yeyunal. El examen se realiza después de una noche de ayuno, mediante la aspiración del yeyuno a través de una sonda nasogástrica o de un estudio endoscópico. El aspirado debe tomarse bajo condiciones estériles e inmediatamente transportarse al laboratorio para el cultivo cuantitativo de aerobios, anaerobios y parásitos, como *G. intestinalis*. La cuenta bacteriana mayor de 100 000 colonias en el aspirado se considera positiva. Las pruebas de aliento con hidratos de carbono no digeribles, como D–xilosa o lactulosa, también son útiles para el diagnóstico.

## Pruebas de función pancreática

Existen exámenes de función pancreática directos e indirectos de acuerdo con el tipo de estímulo que se administra y con la técnica para la toma de muestras. Estos estudios se detallan en el capítulo de pancreatitis crónica.

## Estudios de imagen

Estos estudios deben servir como auxiliar en la evaluación del SAID. La placa simple de abdomen es útil en pacientes con sospecha de pancreatitis crónica, en cuyo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

caso pueden mostrarse calcificaciones en el área pancreática hasta en más de la mitad de los enfermos. El ultrasonido abdominal, la tomografía de abdomen y la colangiografía retrógrada endoscópica pueden utilizarse para investigar la presencia de enfermedad pancreática en etapas tempranas como causa del SAID. El diagnóstico diferencial de las patologías de la mucosa intestinal (D–xilosa baja) representa un importante reto diagnóstico. El examen radiológico más útil para el diagnóstico de SAID es el estudio baritado del intestino delgado (tránsito intestinal). Los hallazgos clásicos de SAID, aunque ausentes en muchos casos, consisten en segmentación, floculación, moldeamiento y distensión de las asas intestinales. Además, el tránsito intestinal con bario proporciona información indirecta sobre los aspectos funcionales del intestino, como la motilidad y el tiempo de tránsito intestinal.

Otras alteraciones anatómicas, también identificadas en la resonancia magnética, que pueden dirigir la sospecha hacia causas específicas de SAID son el aspecto empedrado de la mucosa en la hiperplasia nodular linfoide, el engrosamiento uniforme de los pliegues intestinales en amiloidosis, el linfoma o enfermedad de Whipple, y el engrosamiento irregular de los pliegues en linfoma o linfangiectasias. La endoscopia es capaz de proporcionar información importante en patologías estructurales de la mucosa intestinal, en particular en ET y EC.

Estas patologías pueden presentarse endoscópicamente con un aplanamiento de las válvulas conniventes y un patrón en mosaico de la mucosa (figura 22–1); sin embargo, la mayor utilidad de la endoscopia radica en la posibilidad de toma de biopsias intestinales, regla de oro para el diagnóstico de alteraciones estructurales de la mucosa, además del aspirado del contenido duodenal ante la sospecha de SPB.

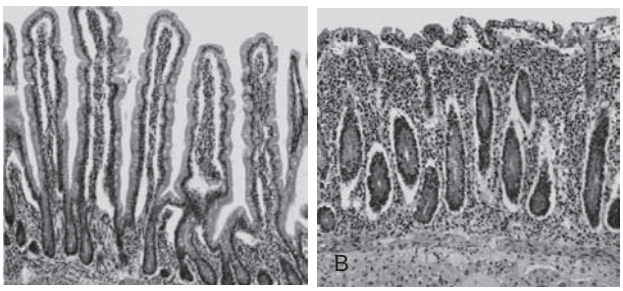



**Figura 22–1.** Imágenes histológicas intestinales. ***A.*** Mucosa normal en la que se observan vellosidades conservadas con aspecto digitiforme y sin infiltrado inflamatorio. ***B.*** Mucosa de un paciente con esprue tropical que muestra atrofia acentuada. Las vellosidades intestinales están engrosadas y aplanadas con infiltrado inflamatorio crónico y orientación irregular de las glándulas.

## Biopsia de la mucosa del intestino delgado

La mayoría de los pacientes con SAID requieren una biopsia del intestino delgado, para identificar o excluir una alteración de la mucosa intestinal como causa del problema.

Existen algunas condiciones en las cuales la biopsia intestinal es útil para establecer el diagnóstico tomando en cuenta algunos hallazgos característicos. Por ejemplo, a veces en las biopsias se pueden identificar parásitos, como *Giardia* o *Strongyloides*, que pueden ser la causa del SAID.

No obstante, los hallazgos más comunes, como el aplanamiento de vellosidades intestinales, el infiltrado linfo–plasmocitario de la submucosa y la hiperplasia de las criptas, son comunes de varias patologías y llegan a ser a veces un tanto inespecíficos. La biopsia de tejido en ET y EC se caracteriza por presentar grados variables de atrofia de las vellosidades, el hallazgo más importante en estas patologías (figura 22–2). La diferenciación entre ET y EC puede ser difícil, a pesar de que la historia clínica tiende a dirigir la sospecha hacia una de las dos enfermedades.

Los estudios serológicos pueden apoyar el diagnóstico de EC. A pesar de estas diferencias entre las dos enfermedades, en muchas ocasiones es necesario llevar a cabo una prueba terapéutica con antibióticos o con restricción de gluten, para identificar la verdadera causa del SAID.

## Algoritmo diagnóstico del SAID

El abordaje diagnóstico del SAID tiene dos metas principales: establecer que el paciente realmente tiene malabsorción y la búsqueda de su etiología. En la figura 22–2 se presenta un algoritmo para el estudio de un paciente con sospecha de SAID.

La prueba de escrutinio que se recomienda utilizar inicialmente en el abordaje del paciente con sospecha de SAID es la determinación de betacarotenos en suero. En los pacientes con diagnóstico de SAID comprobado por niveles de betacarotenos inferiores de 50 mg/dL o grasa en heces > 5 g/dL debe procederse a hacer la distinción entre las diversas causas. Resulta particularmente importante diferenciar las alteraciones en la absorción intestinal (patologías de la mucosa) de las alteraciones en la digestión de nutrimentos (patologías intraluminales). La prueba de la D–xilosa permite esta diferenciación. Si los niveles de D–xilosa en orina son normales, se descarta la existencia de alteraciones de absorción a nivel

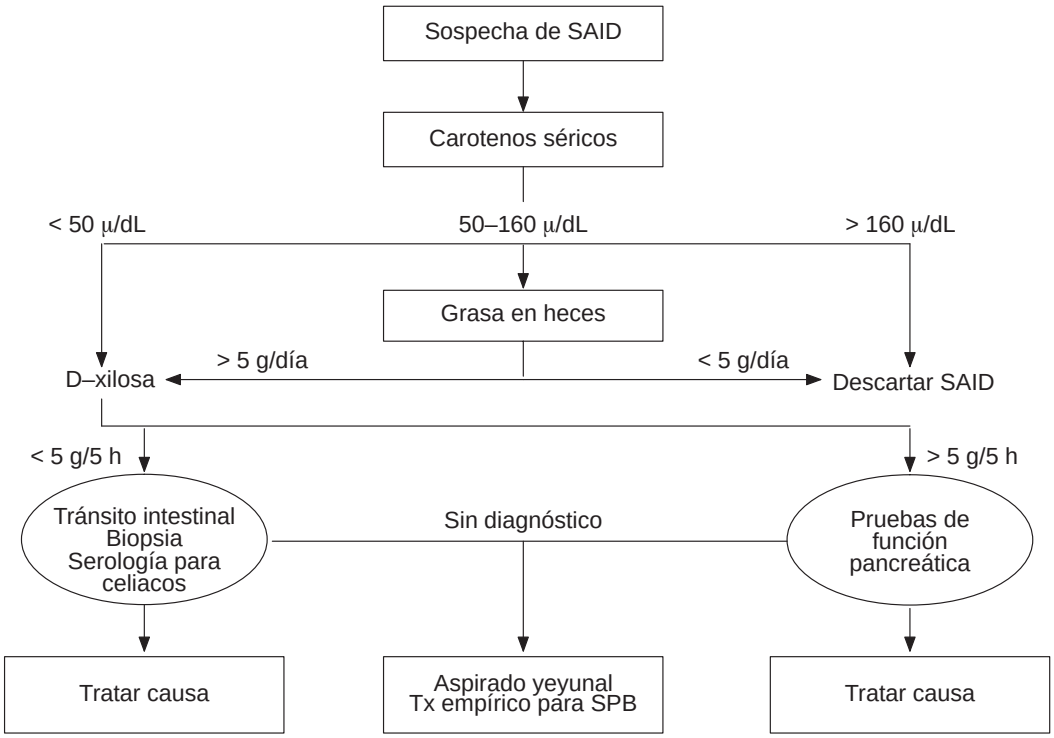



**Figura 22–2.** Algoritmo propuesto para el diagnóstico del síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID) y su etiología. Los límites de corte para los carotenos se establecieron en una población atendida en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

de la mucosa intestinal y se evalúa entonces la función pancreática. Si la determinación de D–xilosa es < 5 g/dL, se deberá confirmar el trastorno de absorción a nivel mucoso y continuar con el tránsito intestinal, el aspirado y la biopsia duodenal. Si la D–xilosa y las pruebas de función pancreática son normales, se debe investigar la presencia de sobrepoblación bacteriana. Cuando los estudios en búsqueda de sobrepoblación son negativos y el paciente tiene esteatorrea, se justifica la práctica de la prueba de Schilling con sus cuatro fases. La aplicación del abordaje diagnóstico antes expuesto en el estudio del paciente con SAID debe hacerse con el juicio clínico a partir de la historia clínica y de la disponibilidad de los recursos.

## TRATAMIENTO

Debido a que el SAID puede ser una consecuencia de varias afecciones distintas, es preciso determinar la causa específica y tratarlo de acuerdo con ella. De esta manera, el SAID secundario a insuficiencia pancreática cederá a la administración de enzimas, la sobrepoblación bacteriana será controlada con antibióticos y con la eliminación de la causa si es posible, y las alteraciones biliares serán tratadas con la administración de sales biliares exógenas.

Se reconoce que el ET responde favorablemente a la administración de ácido fólico y de antibióticos (tetraciclinas, sulfonamidas) durante prolongados periodos de tiempo (más de seis meses). No obstante, en México se ha tratado de manera adecuada y sin recurrencia a los pacientes con ET mediante regímenes terapéuticos cortos (seis semanas).

El tratamiento de la EC consiste en eliminar por completo de la dieta todos los alimentos que contengan gluten, incluidas las harinas de trigo, el centeno y el sorgo, y otros como la cerveza. El maíz y el frijol no contienen gluten, por lo que pueden formar parte de la dieta de los pacientes con esta enfermedad. Dado que se ha informado que tanto el ET como la EC pueden estar acompañados de insuficiencia pancreática secundaria a la deficiente secreción de secretina y colecistocinina por parte de los enterocitos duodenales, se requiere en ocasiones la administración de enzimas pancreáticas al inicio del

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento, sobre todo en los pacientes con enfermedad celiaca.

En conclusión, el SAID puede ser el resultado de una gran cantidad de alteraciones que difieren en cuanto a etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. La capacidad del clínico para detectar la presencia del SAID, definir su causa específica y adecuar el tratamiento permitirá el correcto y oportuno abordaje del paciente con diarrea crónica y la adecuada caracterización de su enfermedad.

## REFERENCIAS


1. Abenavoli L, Proietti I, Vonghia L *et al.:* Intestinal malabsorption and skin diseases. *Dig Dis* 2008;26:167–174.
2. AGA: Technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526–1540.
3. AGA: Technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464–1486.
4. Bai JC: Malabsorption syndromes. *Digestion* 1998:59:530–546.
5. Quigley EM, Quera R: Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006;130:78–90.
6. Mery CM, Robles Díaz G: Tropical sprue: a non–existent or overlooked disease? *Rev lnvest Clin* 2000:52(4):377–379.
7. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Visca D *et al.:* Classification of malabsorption syndromes. *Dig Dis* 2008;26:104–111.
8. Morales M, Galván E, Mery CM, Castro G, Uscanga LF *et al.:* Exocrine pancreatic insufficiency in tropical sprue. *Digestion* 2001;63:30–34.
9. Osmancevic L, Terzic S: Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease. *Med Arh* 2011;65:354–356.
10. Rampengan NH, Manoppo J, Warouw SM: Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010;41:474–481.
11. Remes TJM, Ramírez IMT, Rubio TA *et al.:* Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2008;48:460–465.
12. Remes TJ, Uscanga DF, Cid GS: *Síndrome de mala absorción en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007: 197–206.
13. Siddiqui Z, Osayande AS: Selected disorders of malabsorption. *Prim Care* 2011;38:395–414.
14. Uscanga Domínguez LF: Diarrea crónica. En: Kershenobich D, Robles Díaz G, Vargas Voráckova F (eds.): *Esquemas de manejo en gastroenterología. Guía para la toma de decisiones.* 1ª ed. Barcelona, Masson, 1999:92–99.
15. Valcarce LJC, Santiago LM, Schmulson M *et al.:* Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university–based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 7):S96.
16. Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F (eds.): *Textbook of gastroenterology.* CD–ROM. 2ª ed. Filadelfia, Lippincott–Raven, 2003.

Capítulo 23

# Enfermedad inflamatoria intestinal

*Francisco Javier Bosques Padilla, Braulio A. Marfil Garza, Héctor Maldonado Garza*

## GENERALIDADES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal con comportamientos clínicos y b7iológicos distintos que comparten mecanismos fisiopatológicos similares, en los que la activación del sistema inmunitario desempeña un papel central en la génesis de la enfermedad. La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) son las principales formas de EII; en menor frecuencia se presenta colitis indeterminada (CI), pero comprende características histopatológicas de ambas entidades.

La CUCI es un trastorno inflamatorio crónico que se caracteriza por recidivas y remisiones, y que causa una inflamación continua del colon, rara vez con formación de granulomas en la biopsia, afectando el recto y una extensión variable del colon circundante. Se extiende de manera proximal con un patrón circunferencial, simétrico e ininterrumpido pudiendo afectar parcial o totalmente el colon. Los pacientes inicialmente se presentan con afección limitada en el rectosigmoides (45%), con extensión más allá del rectosigmoides, pero sin extensión a todo el colon (35%), y con pancolitis (20%). La EC es un trastorno inflamatorio de tipo granulomatoso que, a diferencia de la CUCI, puede afectar todo el tubo digestivo: desde la boca hasta el ano, y dañar todas las capas de la pared intestinal, con un patrón asimétrico y discontinuo. En los últimos años se ha observado un incremento sustancial de la información concerniente a la EII, que ha llevado a un entendimiento más completo y a un manejo más integral de esta enfermedad.

## EPIDEMIOLOGÍA

La CUCI es un trastorno de distribución mundial, cuya incidencia y prevalencia son variables según el área geográfica. Es más frecuente en los países del norte de América y del norte de Europa, y menos frecuente en los países de Asia, África y América Latina. En una revisión sistemática reciente, la incidencia más alta de la CUCI fue de 24.3 por cada 100 000 personas/año en Europa, de 6.3 por cada 100 000 personas/año en Asia y Medio Oriente, y de 19.2 por cada 100 000 personas/año en EUA. Para la EC la incidencia más alta fue de 12.7 por cada 100 000 personas/año en Europa, de 5.0 por cada 100 000 personas/año en Asia y Medio Oriente, y de 20.3 por cada 100 000 personas/año en EUA. La prevalencia más alta fue de 505 por cada 100 000 personas/año para la CUCI y de 322 por 100 000 personas/año para la EC. En EUA la prevalencia fue de 249 por cada 100 000 personas/año (CUCI) y de 319 por cada 100 000 personas/año (EC).

En México se ha detectado un aumento de la incidencia, sobre todo de la CUCI; recientemente se publicó un estudio que comunicó el aumento de la incidencia de 28 pacientes por año a 76 en una década. Asimismo, se ha observado un aumento de la incidencia en el noreste del país, con un promedio de 2.3/1 000 internamientos en 2004 a 4.1/1 000 internamientos en 2008.

La EII se puede manifestar a cualquier edad, pero es más común en los adultos jóvenes de raza blanca sin predilección por ningún sexo en cuanto a la CUCI y con ligera predilección por el sexo masculino en cuanto a la EC, presentando el mayor pico de incidencia entre la se-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gunda y la cuarta décadas de la vida, con un segundo pico más pequeño en la quinta y la sexta décadas, lo cual no se ha reportado de manera uniforme en la mayoría de los estudios realizados

Existe una teoría denominada "gradiente de norte a sur", que propone que la incidencia de la EII, y sobre todo de la EC, es mayor en las latitudes que están más al norte. Se ha propuesto como etiología para esta teoría la mejor situación económica en estas regiones, en comparación con las regiones que se localizan más al sur. Sin embargo, en Europa este gradiente ha disminuido y ya no se observa tal diferencia entre norte y sur, supuestamente debido a la mejora de las condiciones económicas de las regiones más australes.

En general hay un riesgo creciente de desarrollo de EII en las áreas urbanas, en comparación con las áreas rurales, así como mayores tasas en los países desarrollados que en subdesarrollados. Además, se ha encontrado un incremento de la incidencia cuando la población de bajo riesgo emigra hacia áreas de alto riesgo.

## ETIOLOGÍA

La fisiopatología de la EII es compleja y multifactorial; sus factores genéticos, ambientales e infecciosos actúan al unísono para el inicio y mantenimiento de la inflamación intestinal.

### Factores genéticos

De 10 a 30% de los individuos afectados con EII poseen una historia familiar positiva, por lo que constituye un factor de riesgo mayor para su desarrollo. El riesgo relativo es de entre 10 y 15 veces mayor para los familiares de primer grado de pacientes con EII. La concordancia entre los familiares es de hasta 75% (todos los pacientes afectados en una familia tienen EC o todos tienen CUCI); el 25% restante presenta un miembro con EC y otro con CUCI. La concordancia entre los gemelos monocigóticos es de 42 a 58% en EC y de 6 a 17% con CUCI, lo cual indica además factores ambientales en la génesis de la EII.

La susceptibilidad a desarrollar EII es la suma de la interacción entre múltiples factores de riesgo genéticos y del medio ambiente. Los estudios de asociación del genoma completo han descubierto cerca de 100 *loci* susceptibles que muestran asociación con la EII. Hasta el momento no se ha identificado un factor genético específico que sea suficiente para desarrollar la enfermedad. Un gran avance fue la identificación de que los polimorfismos del gen NOD2/CARD15 (denominado así por las siglas de *Nucleotide Oligomerization Domain* y *Caspase Activation Recruitment Domains)* se asocian con EC ileocolónica. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 16, en el *locus* IBD1 y su estimulación induce la producción de una proteína que funciona como un sensor intracelular de bacterias, el cual se une al muramil dipéptido, componente del peptidoglucano bacteriano presente en las bacterias grampositivas y Gramnegativas. Se traduce en una activación del factor NF–$\varkappa\beta$ *(nuclear factor kappa–light–chain–enhancer of activated B cells)* en monocitos y en la diminución de la producción de defensinas en las células de Paneth. Son tres las mutaciones principales asociadas con la EC (Arg702Trp, Gly908Arg y Leu1007fsinsC), presentes en 82% de los pacientes. Se encuentran entre 10 y 15% de los pacientes con EC en un solo alelo de riesgo (portador heterocigoto), y entre 15 y 20% de los portadores con dos de los alelos de riesgo (homocigotos y heterocigotos compuestos). En comparación, las mutaciones en heterocigotos y homocigotos son de 10 a 15% y de 0 a 1%, respectivamente, en sujetos control.

Respecto a la susceptibilidad debida a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, en la CUCI se encuentran asociados: DRB1*1502, DR9, DRB1*0401 y DRB1*0103. En la población mexicana la presencia del alelo HLA–DR15 se encuentra en los pacientes con pancolitis, mientras que el alelo HLA–DRB1*0103 se asocia con una enfermedad grave que requirió colectomía. En la EC, el DR7, el DQ4, el DRB3*0301 y el DRB1*0103 se asocian con EC fistulizante y colónica.

### Función de las bacterias en la enfermedad inflamatoria intestinal

En los pacientes con EII las bacterias tienen un papel en la patogenia que se manifiesta por medio de los siguientes mecanismos:

- Las bacterias comensales y oportunistas intestinales pueden mostrar adhesividad e invasión incrementadas (p. ej., *Escherichia coli),* con la consecuente producción de citocinas proinflamatorias y enterotoxinas que activan la cascada inflamatoria.
- Se ha observado una alteración en la relación de bacterias "protectoras" y bacterias dañinas, fenómeno denominado disbiosis, con una diminución de la biodiversidad de hasta 50%, especialmente

de los géneros *Firmicutes* y *Bacteroides*, con mayor proporción de *Escherichia coli* adherente/invasiva, y *Enterococcus*. Esto predispone al sobrecrecimiento de las bacterias dañinas.
- Se han propuesto múltiples microorganismos causales de la EII, como *Chlamydia*, *Lysteria* o *Pseudomonas*. La *Mycobacterium paratuberculosis* produce una enfermedad similar a la EC en los animales rumiantes. En algunos pacientes con enfermedad activa se ha aislado esta bacteria, pero no hay pruebas contundentes de su función etiológica. Se han aislado ácidos nucleicos micobacterianos en algunos estudios, aunque su presencia no es específica para EC.

En años recientes se popularizó la teoría de que los componentes de la flora intestinal normal pueden iniciar o contribuir con el desarrollo del proceso inflamatorio con pérdida de la tolerancia. En los modelos animales en condiciones libres de microorganismos la inflamación puede ser prevenida o reducida, y en los pacientes con EII hay niveles incrementados de anticuerpos dirigidos contra bacterias intestinales, lo cual apoya la teoría de las bacterias en la EII. Las bacterias comensales entéricas tienen habilidades selectivas para inducir o proteger contra la inflamación, lo cual indica que las bacterias proporcionan el estímulo antigénico para la respuesta inmunitaria alterada en una persona genéticamente susceptible.

Los probióticos han mostrado efectos benéficos en la EII, porque modulan la respuesta inmunitaria y la concentración de bacterias patógenas. Esto se realiza a través de la disminución de pH produciendo ácidos grasos de cadena corta y previniendo la adherencia bacteriana, lo cual es el primer paso de la colonización, la invasión y la liberación de toxinas; además modulan la producción de mucinas del epitelio, produciendo una capa que detiene y elimina las bacterias de la mucosa intestinal, mientras que las bacterias comensales la utilizan de manera simbiótica como sustrato.

## Factores ambientales

En la CUCI, el factor ambiental identificado más importante es el tabaquismo. La CUCI es más común en fumadores que en no fumadores con un riesgo relativo mayor de 2 a 6. Actualmente se reporta que el riesgo de CUCI en personas fumadoras es 40% superior que en las no fumadoras; sin embargo, es más común en personas que antes eran fumadores y han dejado de fumar (1.7 de RR). Incluso se ha demostrado mejoría clínica y menos hospitalizaciones por CUCI grave al utilizar nicotina en altas dosis. Sin embargo, existe un efecto de rebote, caracterizado por un incremento en la incidencia de CUCI en los primeros dos años de cese del tabaquismo. Otro factor que se ha asociado con la protección en el desarrollo de la CUCI es la apendicectomía, sobre todo a edad temprana.

A diferencia de la CUCI, la EC es una enfermedad de fumadores y ex fumadores, en la que el tabaquismo aumenta el riesgo de padecer la enfermedad (RR = 2), elevando la cantidad de cirugías por la enfermedad.[29] La teoría de la higiene cobra importancia en la EC, ya que se ha demostrado que ésta es más prevalente en estratos socioeconómicos más altos, supuestamente debido a una menor exposición a antígenos.

Los factores descritos previamente no constituyen un factor etiopatogénico de la enfermedad, sino que más bien condicionan una modificación en los aspectos genéticos definidos o indefinidos de los elementos clave que comprenden la inmunopatogenia de la enfermedad: el rol de las bacterias intestinales, la barrera epitelial y la respuesta inmunitaria de la mucosa, descritos en el siguiente apartado.

## Patogénesis

Ya se ha descrito el papel de las bacterias en la patogénesis de la EII. El paradigma de la patogenia en la EII indica que esta enfermedad representa una hiperreactividad o pérdida de la tolerancia oral en un paciente predispuesto genéticamente. La respuesta inmunitaria intestinal en la EII es mediada por células del sistema inmunitario innato y adquirido. Las células del sistema inmunitario innato son los macrófagos, las células del epitelio intestinal y las células dendríticas. Las células efectoras del sistema inmunitario adquirido son los linfocitos T. Existen tres tipos principales de células T involucradas en la patogenia de la EII:

- Los linfocitos Th1, que promueven la inmunidad celular al liberar citocinas, como interleucina (IL) 2, factor de necrosis tumoral alfa (TNF–$\alpha$) e interferón gamma (INF–$\gamma$), y generan un patrón inflamatorio transmural granulomatoso que se asemeja a lo encontrado en la EC.
- Los linfocitos Th2 liberan IL–4, 5 y 13 con activación de la inmunidad humoral, generando un patrón de inflamación mucosa superficial que se asemeja a lo encontrado en la CUCI.
- Los linfocitos Th17, que son estimulados por la IL–23 y se encargan del reclutamiento de neutrófi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los. Esta vía se destacó recientemente por tener un rol pivote en la EII.

Un factor clave es un defecto en la apoptosis de las células T efectoras después de la activación, lo cual promueve la cronicidad del evento. La respuesta en la EC es mixta (TH1/Th17). Estas células activadas interactúan con las células presentadoras de antígeno que llevan a un incremento de la secreción de TNF–α, haciéndolo un factor central en la patogenia de la EC y en la CUCI, demostrado por la eficacia de las terapias anti–TNF que se han implementado (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol). La respuesta inflamatoria en la CUCI está más inclinada hacia un predominio de células Th2. Se cree que esta respuesta está inducida por un subgrupo de células T específicas que poseen marcadores combinados de células NK y T, y que secretan IL–13.

No sólo el sistema inmunitario adquirido tiene un papel importante en EII. El sistema inmunitario innato es un sistema de defensa filogenéticamente más antiguo que emprende respuestas inmediatas sin necesidad de memoria inmunitaria. Las células epiteliales intestinales muestran alteraciones en la permeabilidad en el espacio paracelular con exposición incrementada de los gérmenes a los elementos inmunitarios de la mucosa y la consecuente activación inapropiada del sistema inmunitario. Esto se ha descrito como causa y efecto de la inflamación intestinal. Además, las células de Paneth, que secretan defensinas, exhiben una alteración de esta secreción, lo que perpetúa la lesión y la inflamación intestinales. El sistema inmunitario innato también usa moléculas (receptores de patrones de reconocimiento) que incluyen los TLR *(toll–like receptor)* y los NOD *(nucleotide oligomerization domain)*. Con el conocimiento de mutaciones del NOD2 en la EC, que promueve un aumento en la secreción de citocinas que facilitan la diferenciación de las células T en Th1 o Th17, se ha encontrado que hay una activación alterada del TN–κB en el epitelio intestinal, lo cual pudiera promover la inflamación. Una alteración descrita recientemente es la presentación de polimorfismos en el receptor para IL–23, lo que condiciona un aumento en la respuesta estimulatoria de esta citocina en las células Th1 y Th17.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el momento del diagnóstico de la CUCI 45% de los pacientes tienen enfermedad limitada al rectosigmoides, 35% una enfermedad extendida más allá del sigmoides sin involucrar todo el colon y 20% tienen pancolitis. Cuando todo el colon está involucrado, en 10 a 20% de los casos se observa inflamación proximal de 2 a 3 cm en el íleon terminal.

El compromiso es continuo y simétrico, y en la mayoría de los casos se observa un punto de transición muy pronunciado entre la mucosa inflamada y la mucosa normal. En la observación macroscópica la mucosa es hiperémica, granular y edematosa, pero conforme la enfermedad progresa la mucosa se ulcera y se torna hemorrágica. Las úlceras se pueden extender y llegar incluso a la lámina propia. Son de forma irregular, con bordes colgantes y se pueden encontrar también de forma lineal a lo largo de la línea de las tenias de colon. La regeneración epitelial produce seudopólipos, característicos de la enfermedad de larga evolución; sin embargo, también se pueden observar en la forma aguda. Conforme avanza la enfermedad, la mucosa se torna atrófica y la pared se adelgaza, ocasionando una dilatación importante del colon (megacolon tóxico), la cual puede llevar a la perforación intestinal.

Desde el punto de vista microscópico, la inflamación en la CUCI está limitada a la mucosa, excepto en los casos más severos. En las etapas iniciales hay edema de la lámina propia, congestión venular y capilar, frecuentemente con extravasación de eritrocitos. Se acompaña de un aumento del infiltrado inflamatorio mononuclear, pero puede haber infiltración de las criptas colónicas por neutrófilos, que en última instancia da lugar a abscesos crípticos. Existen datos de cronicidad que incluyen bifurcación y atrofia de las criptas, separación y acortamiento de las glándulas, con alteración de la arquitectura de la mucosa. Estos hallazgos no tiene un correlación directa con la sintomatología del paciente. Se ha demostrado un riesgo mayor de cáncer de colon en estos pacientes, en especial en quienes padecen pancolitis y enfermedad de larga evolución.

En la EC la enfermedad se localiza en el intestino delgado en 75 a 85% de los casos; en 15 a 25% está confinada al colon. De los pacientes en quienes está involucrado el intestino delgado, 90% tienen afección del íleon terminal, denominada ileítis terminal. A diferencia de la CUCI, rara vez se ve involucrado el recto; aunque puede afectar todo el tubo digestivo, menos de 5% presentan dicho daño. La enfermedad es discontinua (enteritis regional) y transmural. Hay formación de úlceras aftosas pequeñas y superficiales en la enfermedad leve. A medida que progresa la enfermedad se observan úlceras "estelares", que se extienden de manera longitudinal y transversal, delimitando "islas" de mucosa normal, que condicionan un patrón en empedrado, característico de

la EC tanto endoscópicamente, como radiológicamente. Más tarde ocurre inflamación severa con cicatrización, estenosis, fisurización y fistulización a los órganos circunvecinos, sobre todo en los pacientes con compromiso del colon.

Las lesiones iniciales que se observan son las úlceras aftosas. Representan áreas de activación inmunitaria local. El contacto con contenidos luminales en el intestino grueso es el factor desencadenante, ya que se ha demostrado que estas úlceras remiten cuando se deriva el contenido fecal por ileostomía, y recurren al realizar la anastomosis nuevamente. Los granulomas no caseificantes, considerados un hallazgo característico y temprano, no se encuentran siempre y no son exclusivos de los pacientes con EC. Los granulomas en la EC son parecidos a los sarcoidóticos, conformados por agregados de histiocitos epiteloides y una mezcla de otras células inflamatorias, incluyendo linfocitos y eosinófilos. La presencia de agregados linfoides en la submucosa y en la capa externa de la *muscularis propria* es un signo confiable de EC, incluso ante la ausencia de granulomas. La formación de fístulas, estenosis y tractos sinuosos con afección transmural y fibrosis son hallazgos más tardíos.

## CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

### Colitis ulcerativa crónica inespecífica

La CUCI típicamente se presenta en la adolescencia y en el adulto joven. Se caracteriza por un comienzo insidioso y lento, que se distingue por remisiones y recurrencias. El síntoma principal es la diarrea sanguinolenta, con o sin moco, que se aprecia en cerca de 90% de los pacientes. Se ha descrito que la diarrea o disminución en la consistencia de las heces que dura más de seis semanas ayuda a diferenciar la CUCI de cualquier otra diarrea de tipo infeccioso. Otros síntomas menos frecuentes son dolor tipo cólico en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen o en el recto, tenesmo, fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso, que se relacionan con la gravedad y la extensión de la enfermedad. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen proctitis o son de edad avanzada, pueden presentar constipación como síntoma principal. La exploración física es inespecífica, encontrando distensión y dolor durante la palpación en el marco colónico. En los pacientes con megacolon tóxico o perforación es posible encontrar datos de abdomen agudo y timpanismo generalizado o hepático.

No existe un estándar de oro para el diagnóstico de la CUCI, por lo que éste se realiza mediante una combinación de historia clínica, evaluación clínica y hallazgos endoscópicos e histológicos. Siempre se debe excluir una causa infecciosa con los exámenes correspondientes. Cuando existe duda diagnóstica se recomienda analizar los hallazgos endoscópicos e histológicos después de un intervalo de tiempo (12 meses).

Las pruebas de laboratorio aportan datos inespecíficos que dependen de la gravedad del cuadro. Es posible encontrar anemia en grado variable, causada por la pérdida de sangre o por el efecto de la inflamación sobre la médula ósea, leucocitosis con desviación de la curva hacia la izquierda, eosinofilia, trombocitosis y velocidad de sedimentación globular aumentada. Los electrólitos séricos pueden ser normales, excepto en los pacientes con enfermedad grave que cursan con alcalosis e hipocalemia. La albúmina se encuentra disminuida en los casos graves o de larga evolución. En 40% de los casos el antígeno carcinoembrionario puede estar elevado, por lo que su uso en la práctica clínica es cuestionable. Se ha observado que la proteína C reactiva funciona como marcador del grado de actividad clínica en la CUCI, especialmente en la enfermedad que no involucra el recto. Esta correlación no se ha demostrado en la EC.

Recientemente se han estudiado marcadores biológicos, como los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (pANCA) y los anticuerpos anti–*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) para el diagnóstico de CUCI. Los pANCAs se han encontrado en 65% de los pacientes con CUCI y en 10% de los pacientes con EC. Debido a su baja sensibilidad no se justifica su uso como prueba de tamizaje. Los marcadores de inflamación intestinal, especialmente la calprotectina, han mostrado una alta sensibilidad; sin embargo, su capacidad para distinguir entre CUCI o EC no está justificada.

Las radiografías contrastadas y la endoscopia son los dos procedimientos diagnósticos más importantes. La radiografía simple de abdomen se limita a casos con sospecha de CUCI severa.

El examen del colon con enema de bario puede ser normal al principio de la enfermedad y tomar cierta importancia para valorar las estenosis, escenario en la que no puede pasar el colonoscopio. Los hallazgos característicos son distensibilidad limitada en el segmento afectado, con lumen estrecho tubular y pérdida de las haustras. La mucosa es granular, con pequeñas úlceras, siendo este el hallazgo más temprano. A pesar de esto, su utilidad es limitada y está contraindicada en pacientes con dilatación colónica importante.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

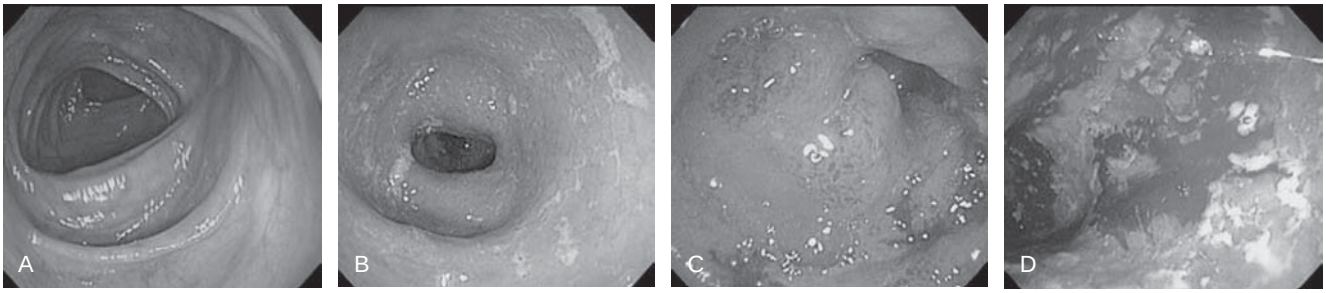



Figura 23–1. ***A.*** Colon normal. ***B.*** CUCI leve con eritema. ***C.*** CUCI moderada con eritema difuso, edema y pérdida del patrón vascular y de las haustras. ***D.*** CUCI grave con ulceración y secreción mucopurulenta.

En el examen endoscópico la mucosa se encuentra eritematosa y edematosa, con pérdida del patrón vascular submucoso y friable. En estados avanzados hay múltiples úlceras cubiertas de fibrina y hemorragia difusa. En casos crónicos hay formación de seudopólipos por regeneración epitelial. La biopsia de colon ayuda a corroborar el diagnóstico y a evaluar su gravedad (figura 23–1 y cuadro 23–1).

La clasificación de acuerdo con los hallazgos clínicos y el curso de la CUCI dependen, en gran parte, de la extensión de la enfermedad y de la actividad o la gravedad de la misma. Según su extensión, en el Consenso Europeo de 2007, se optó por utilizar la clasificación de Montreal para definirla. Se divide en las siguientes variedades: proctitis (E1), enfermedad del lado izquierdo (E2), distal a la flexura esplénica y extensa (E3), así como proximal a la flexura esplénica.

La clasificación de Truelove y Witts permite evaluar el grado de actividad de la CUCI y reconoce tres formas clínicas con diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas (cuadro 23–2). La enfermedad leve se presenta en 60% de los pacientes y por lo general se limita al rectosigmoides. La enfermedad moderada afecta a 25% de los casos y la forma más grave se observa en 15%, presentando una alta mortalidad a pesar del tratamiento intensivo. La puntuación de Mayo y la clasificación de Montreal se utilizan también para valorar la gravedad y el índice de actividad de la enfermedad. Estas clasificaciones se utilizan más en ensayos clínicos.

## Enfermedad de Crohn

Igual que ocurre en la CUCI, no existe un estándar de oro para el diagnóstico de la EC; sin embargo, en la mayoría de los estudios clínicos se utilizan los criterios macroscópicos y microscópicos descritos por Lennard y Jones.

Los criterios macroscópicos comprenden historia clínica, exploración física, endoscopia, radiología y examen de la pieza quirúrgica. En cuanto a los criterios

Cuadro 23–1. Clasificación de severidad endoscópica de la colitis ulcerativa crónica inespecífica, de la Clínica Mayo y de Montreal

| Puntuación de Mayo | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Índice | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Frecuencia evacuatoria | Normal | 1 a 2/día | 3 a 4/día | 5/día |
| Sangrado rectal | Ausente | Trazas | Evidente | Predominantemente sangre |
| Mucosa | Normal | Friabilidad leve | Friabilidad moderada | Sangrado espontáneo |
| Evaluación global del médico | Normal | Leve | Moderada | Severa |
| **Clasificación de Montreal** | | | | |
| | S0 | S1 | S2 | S3 |
| | Remisión | Leve | Moderada | Severa |
| Evacuaciones/día | Asintomático | ≥ 4 | > 4 | > 6 |
| Sangre | | ± | + | ++ |
| Pulso | | Normal | Mínimo o sin cambios o signos de toxicidad | > 90 lpm |
| Temperatura | | | | > 37.5 °C |
| Hemoglobina | | | | < 10.5 g/dL |
| VSG | | | | > 30 mm/h |

VSG: velocidad de sedimentación globular.

Cuadro 23–2. Clasificación de Truelove–Witts para medir la gravedad clínica en la colitis ulcerativa crónica inespecífica

| | Leve | Moderada | Severa |
|---|---|---|---|
| Evacuaciones sanguinolentas | < 4 diarias | > 4 < 6 diarias | > 6 diarias |
| Temperatura | < 37.5 °C | >37.5 °C pero < 37.8 | > 37.8 °C |
| Pulso | < 90 | < 90 | >90 |
| Hemoglobina | >11.5 g/dL | ≥ 10.5 g/dL | < 10.5 g/dL |
| VSG o | < 20 mm/h | ≤ 30 mm/h | > 30 mm/h |
| PCR | Normal | ≤ 30 mg/L | > 30 mg/L |

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

microscópicos, se toman en cuenta los resultados de la biopsia y se complementan con el examen patológico de la pieza quirúrgica. Estos mismos criterios se utilizan para clasificar la enfermedad.

La presentación de la EC puede ser súbita y de carácter abrupto, con datos de afección sistémica importante, aunque en la mayoría de los casos se caracteriza por un comienzo insidioso y datos clínicos inespecíficos, dependiendo del sitio, la extensión y la gravedad de la inflamación en el momento de presentación. La expresión clínica más común de acuerdo con su localización es la afección ileocecal en 50% de los casos. Dos tercios de estos pacientes se caracterizan por dolor abdominal. La afección ileal, que se presenta en 30% de los pacientes, se caracteriza comúnmente por diarrea. Cuando hay compromiso del colon los pacientes refieren diarrea, en ocasiones sanguinolenta, la cual se relaciona con el grado de afección. El recto típicamente no está involucrado al principio, pero hasta 24% de estos pacientes pueden presentarlo, manifestándose como pujo, tenesmo y urgencia. Por último, la enfermedad perianal se puede detectar en 24% de los casos como síntoma de apertura en los pacientes con EC.

En la historia clínica se deben enfocar los factores de riesgo para la EC, como el uso previo de medicamentos (AINE), apendicectomía previa y antecedentes de tabaquismo e infecciones gastrointestinales.

La tríada característica de la EC se compone de diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso; sin embargo, sólo se observa en 25% de los casos. La diarrea crónica de más de seis semanas es el síntoma cardinal que ayuda a descartar el origen infeccioso subyacente de la inflamación intestinal. Se presenta en 85% de los casos en el momento del diagnóstico y se acompaña de sangrado y moco en hasta 40 a 50% de los casos. El dolor abdominal se presenta en 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico; es de tipo cólico y se localiza en el hemiabdomen inferior, sobre todo del lado derecho, correspondiendo con la afección del íleon y el colon proximal.

Entre 15 y 20% de los casos presentan datos de obstrucción intestinal, la cual es secundaria a adherencias o a la disminución de la luz intestinal. El paciente presenta dolor abdominal, distensión, vómito —en ocasiones fecaloide— y dificultad para evacuar y canalizar los gases a través del recto.

Cerca de 10% de los casos los pacientes pueden presentar fístulas, sobre todo del íleon terminal, hacia regiones cercanas, como la vejiga, la vagina y la región perianal. Los pacientes con fístulas enterovesicales presentarán neumaturia, fecaluria e infecciones de las vías urinarias de repetición. Los pacientes con fístulas rectovaginales tienen descarga fecal a través de la vagina.

Las fístulas perianales a menudo se manifiestan con dolor y descarga de secreción purulenta a nivel del periné.

Con frecuencia se presentan fístulas, sobre todo del íleon terminal hacia las regiones cercanas, como la vejiga, la vagina y la región perianal. Los pacientes con fístulas enterovesicales padecen neumaturia, fecaluria e infecciones de las vías urinarias de repetición.

A menudo los pacientes presentan datos de malabsorción intestinal. El compromiso del íleon produce malabsorción de sales biliares y de vitamina $B_{12}$, generando diarrea crónica (esteatorrea) o datos de anemia megaloblástica. También puede haber deficiencia de múltiples vitaminas y de hierro, con la consecuente anemia microcítica hipocrómica y un alto impacto en la calidad de vida.

La presencia de fiebre y la hipersensibilidad abdominal debe hacer pensar en un absceso, lo cual hay que descartar a la brevedad.

No existen datos de laboratorio, marcadores serológicos o biológicos lo suficientemente específicos para distinguir la CUCI de la EC. El hallazgo más común en la EC son la anemia y la trombocitosis. La PCR se relaciona de manera directa con la actividad en la EC y el riesgo de recaída; sin embargo, no sirve como criterio diagnóstico.

El diagnóstico de EC se hace al combinar los hallazgos clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 23–3. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn

| Clasificación de Montreal | |
|---|---|
| Edad | A1: < 16 años |
| | A2: 17 a 40 años |
| | A3: > 40 años |
| Localización | L1: ileal |
| | L2: colónica |
| | L3: ileocolónica |
| | L4: enfermedad digestiva superior |
| Comportamiento | B1: no fistulizante, no estenosante |
| | B2: estenosante |
| | B3: fistulizante |

p: se utiliza como modificador para enfermedad perianal.

Antes del examen endoscópico se debe realizar un examen perianal cuidadoso para identificar fístulas. La colonoscopia con múltiple toma de biopsias de cinco diferentes sitios es el primer procedimiento que se debe realizar para establecer el diagnóstico de EC —se requieren dos biopsias de cada sitio. En la colonoscopia es característico encontrar segmentos afectados en la mucosa normal. Los segmentos afectados presentan un patrón en empedrado, con úlceras de forma y tamaño variable; la mucosa es friable y puede estar cubierta de secreción fibrinopurulenta. Aunque la endoscopia tiene el papel más importante en el diagnóstico, los estudios de contraste baritados pueden ayudar a evaluar segmentos del intestino que no están al alcance de la endoscopia convencional, además de que identifican áreas de estenosis o de fístulas y su extensión. La tomografía computarizada es de gran utilidad para determinar los segmentos intestinales afectados y demostrar la presencia de abscesos o colecciones intraabdominales, pero su uso repetido está limitado por la exposición a radiación, motivo por el cual están ganando aceptación los estudios de enterorresonancia magnética.

Cuadro 23–4. Escala clínica de gravedad de la enfermedad de Crohn

| Nivel de actividad | Características |
|---|---|
| Remisión | Paciente asintomático, sin secuelas, con respuesta a la intervención terapéutica, paciente ambulatorio |
| Actividad leve a moderada | Tolera la vía oral, no tiene deshidratación ni está tóxico, no hay masa dolorosa ni obstrucción, puede haber pérdida de peso de 10% |
| Actividad severa | Paciente con falla al tratamiento convencional, fiebre, dolor abdominal, vómitos, anemia |
| Actividad severa a fulminante | No responde a los esteroides, fiebre persistente, paciente tóxico, hay obstrucción intestinal o absceso, datos de irritación peritoneal |

De igual manera que la CUCI, la EC se debe clasificar de acuerdo con cada uno de los fenotipos de la enfermedad; para ello se utiliza la clasificación de Viena modificada en Montreal (cuadro 23–3).

La gravedad clínica de la EC se puede medir de diversas maneras, como con el *Crohn Disease Activity Index* (CDAI), una escala validada y usada en ensayos clínicos (cuadros 23–4 y 23–5).

Para valorar la extensión de la enfermedad y las complicaciones extramurales las herramientas diagnósticas con mayor sensibilidad son la tomografía y la resonancia. La ileoscopia con su respectiva toma de biopsias se utiliza para valorar las áreas de estenosis en el colon.

Cuadro 23–5. Puntaje CDAI para enfermedad de Crohn

| | |
|---|---|
| Puntaje CDAI | < 150 puntos = remisión |
| | 150 a 220 puntos = enfermedad leve |
| | 220 a 450 puntos = enfermedad moderada |
| | > 450 puntos = enfermedad severa |

No. 1: número de evacuaciones líquidas en una semana

No. 2: suma de siete días de la graduación de dolor abdominal diario

0 = no hay dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado, 3 = dolor severo

No. 3: suma de siete días de la graduación del bienestar diario

0 = sentirse bien, 1 = sentirse regular, 3 = sentirse mal, 4 = terrible

No. 4: síntomas relacionados con enfermedad de Crohn (añadir un punto por cada uno presente)

- Artritis o artralgia
- Escleritis o uveítis
- Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas bucales
- Fisura anal, fístula perianal, absceso perianal
- Otras fístulas
- Fiebre > 37.8 °F en la última semana

No. 5: toma lomotil o imodium para la diarrea

0 = no 1 = sí

No. 6: masa abdominal

0 = no 0.4 = probable 1 = presente

No. 7: hematócrito

(hematócrito normal – hematócrito actual) x 6

Factor peso

(peso estándar – peso actual)/peso estándar x 100

CDAI = (2 x No.1) + (5 x No.2) + (7 x No.3) + (20 x No.4) + (30 x No.5) + (10 x No.6) + (6 x No.7) + (factor peso)

## Manifestaciones extraintestinales

La EII tiene múltiples manifestaciones extraintestinales, algunas de las cuales están relacionadas con la actividad de la enfermedad (artritis periférica, uveítis y eritema nodoso), mientras que otras siguen un curso independiente (pioderma gangrenoso, espondilitis anquilosante o colangitis esclerosante).

### *Manifestaciones articulares*

Las molestias osteoarticulares son las manifestaciones extraintestinales más comunes en la EII. De 10 a 35% de los pacientes con EII tienen algún tipo de artropatía, más común en la EC. Se distinguen las siguiente formas de presentación:

- Artropatía pauciarticular periférica (tipo 1): afecta sobre todo las articulaciones que cargan peso y las grandes articulaciones, de manera asimétrica. Afecta a menos de cinco articulaciones y sigue un curso autolimitado, dependiente de la actividad de la enfermedad. La mayoría de las veces remite en semanas y no deja secuelas importantes.
- Artropatía poliarticular periférica (tipo 2): afecta predominantemente las articulaciones pequeñas de las manos de manera simétrica. El dolor típicamente es desproporcionado en cuanto a los hallazgos durante la exploración física. Sigue un curso independiente de la enfermedad y puede permanecer durante años. Se debe hacer la diferenciación entre esta manifestación y el seudorreumatismo inducido por esteroides y la artropatía por mesalamina y azatioprina.
- Artropatía axial: la sacroileítis asintomática se presenta hasta en 50% de los pacientes con EII. Se manifiestan signos y síntomas, y se encuentran dolor lumbar crónico, rigidez matutina que mejora con el movimiento, aumento del dolor durante la presión bilateral en las articulaciones iliacas, pérdida de la lordosis y limitación de la flexión espinal. Otra manifestación común es la espondilitis anquilosante, que es positiva ante la presencia del HLA–B27 en 75% de los casos. El estándar de oro para el diagnóstico es la resonancia magnética.

El tratamiento se basa en el control de la enfermedad y la extrapolación de tratamientos habituales para el control de este tipo de enfermedades. El fármaco que tiene mayor aceptación para el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales en la EII es la sulfasalazina.

La osteopenia se presenta en 2 a 30% y la osteoporosis en 40 a 50% de los pacientes; el riesgo relativo de fractura es de 1.62 para la CUCI y de 2.08 para la EC. La búsqueda de osteoporosis y osteopenia está indicada en pacientes con más de tres meses con esteroides, con enfermedad de larga duración o con más de 50 años de edad. Se utilizan los criterios diagnósticos habituales. Para el tratamiento se utilizan suplementos de calcio y vitamina D, además de bifosfonatos. En los hombres se justifica la medición de testosterona y la terapia sustitutiva en caso necesario. El uso de teriparatida, una forma recombinante de la paratohormona, se ha recomendado en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

### *Manifestaciones cutáneas*

Las manifestaciones cutáneas más relacionadas con la CUCI son las provocadas por los medicamentos, sean aminosalicilatos o los glucocorticoides. En general la manifestación dermatológica más común es el eritema nodoso, que ocurre en 2 a 20% de la población y parece ser más común en la EC. Se manifiesta por la presencia de nódulos eritematosos de 1 a 5 cm de diámetro, calientes, de forma redonda que aparecen con más frecuencia en las superficies extensoras de los brazos y las piernas, usualmente en periodos de actividad de la EII. El diagnóstico es clínico y se resuelve en aproximadamente cinco semanas. El tratamiento es el mismo de la EII; muchas veces también se utilizan glucocorticoides.

El pioderma gangrenoso afecta entre 0.2 y 2% de los casos de EII, sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes con pioderma gangrenoso padecen EII. Usualmente se presenta en lesiones que han sufrido un trauma previo (patergia); al principio se observa como una pústula o nódulo doloroso fluctuante que se ulcera, con bordes violáceos y eritema circundante (figura 23–2). Afecta comúnmente las extremidades inferiores (70%), pero puede afectar cualquier parte del cuerpo o incluso ser generalizado. El diagnóstico es clínico, pero la biopsia de piel puede ayudar a definir la sospecha. El trata-

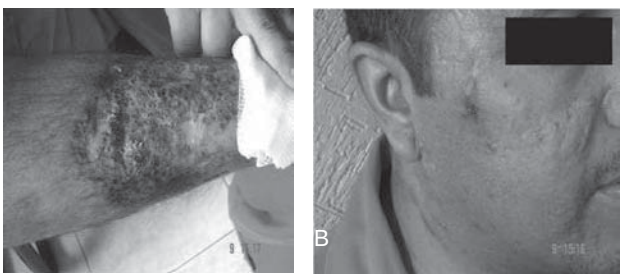



Figura 23–2. Paciente con CUCI y pioderma gangrenoso. Izquierda: pioderma tratado parcialmente con úlcera con escara en proceso de cicatrización con secreción purulenta escasa periférica. Derecha: lesión nodular y pustular en la región cigomática derecha.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

miento se basa en el cuidado de la herida, el uso combinado de glucocorticoides y dapsona en casos leves, el uso de inmunomoduladores (ciclosporina) en pacientes dependientes de esteroides y el uso de ciclosporina, tacrolimus y agentes anti–TNF en casos refractarios a esteroides.

### *Manifestaciones oculares*

Las manifestaciones oculares son muy comunes en la EII, con una prevalencia de 2 a 29%. La epiescleritis se manifiesta como hiperemia de la esclera y la conjuntiva, la cual es indolora pero se puede manifestar con comezón y ardor. Usualmente no requiere tratamiento pero puede responder a los esteroides tópicos.

La uveítis se manifiesta con ojo rojo, dolor ocular, pérdida de la visión, fotofobia y cefalea. Debido a la potencial pérdida de la visión, el paciente debe ser referido con un oftalmólogo. Cuando se relaciona con la EII es bilateral, tiene un comienzo insidioso y usualmente es de larga duración. El tratamiento de esta última se debe realizar de inmediato, debido a que puede haber pérdida permanente de la visión; los fármacos más utilizados son los esteroides sistémicos y los tópicos.

Por último, el uso crónico de esteroides en la EII condiciona la aparición de cataratas en 25% de los casos, sobre todo en los pacientes que utilizan más de 15 mg durante un año o más.

### *Manifestaciones hepatobiliares*

Las manifestaciones hepatobiliares en la EII incluyen un espectro que va de una simple elevación de las transaminasas, esteatosis y cirrosis, hasta colangitis esclerosante primaria, entre otras. La más característica es la colangitis esclerosante primaria, que se presenta en 3 a 7% de los pacientes con CUCI; sin embargo, en 70 a 80% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria existe simultáneamente una EII, especialmente CUCI. Los síntomas a menudo son insidiosos y constan de fatiga, prurito, esteatorrea, ictericia, dolor abdominal, malestar general y pérdida de peso. Hay alteración de las pruebas de función hepática (PFH) sobre todo de la fosfatasa alcalina y de las bilirrubinas. La colangiografía por resonancia magnética es el método de elección para el diagnóstico, ya que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (figura 23–3), aunque es el método diagnóstico más sensible y específico, se puede asociar con complicaciones. Incluso algunos autores han señalado que en casos de duda después de la colangiografía por resonancia magnética es preferible realizar una biopsia hepática en vez de una CPRE.[55–57]

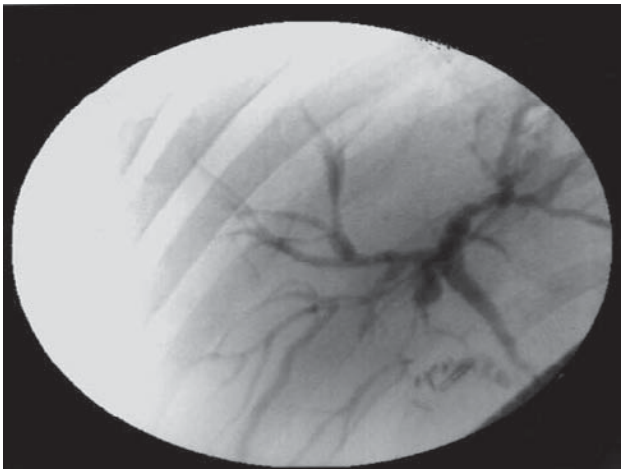


Figura 23–3. Colangiograma de paciente con colitis ulcerativa crónica inespecífica y colangitis esclerosante. Se puede apreciar el aspecto arrosariado del árbol biliar.

Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico en dosis de 20 mg/kg corrige las alteraciones de las PFH, detiene la progresión histológica y reduce el riesgo de cáncer de colon. La CPRE ha dado buenos resultados para el tratamiento de las estenosis de vías biliares; sin embargo, hasta 40% de los pacientes necesitarán trasplante hepático.

La prevalencia de colecistolitiasis es mayor que en la población general, con una prevalencia que oscila de 13 a 34%. Es más común en la EC. Los litos son secundarios a una bilis litogénica secundaria a la malabsorción de sales biliares.

## Otras manifestaciones

Se ha reportado un aumento en la incidencia de nefrolitiasis, eventos tromboembólicos, enfermedad pulmonar intersticial, miocarditis y mielopatía, entre otros.

## Enfermedades autoinmunitarias asociadas

Existe una asociación con otros trastornos autoinmunitarios, como enfermedad tiroidea, diabetes tipo 1 y anemia perniciosa, que no están en relación directa con la EII. La colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa y la artropatía son enfermedades autoinmunitarias directamente relacionadas con la EII.

## Colitis indeterminada

En cerca de 10% de los casos es imposible diferenciar entre la CUCI y la EC. Esta distinción tiene implicacio-

nes terapéuticas y pronósticas importantes. Por ser enfermedades con un trasfondo autoinmunitario se ha sugerido los anticuerpos pANCA para la CUCI y los anti–*Sacharomyces cerevisiae* (ASCA) para la EC son marcadores diagnósticos. Al combinarlos aumenta la especificidad pero disminuye su sensibilidad. La presencia de pANCA positivo y ASCA negativo apunta hacia CUCI y viceversa para EC. Sin embargo, su uso de rutina no está recomendado actualmente.

## TRATAMIENTO

### Principios del tratamiento

Originalmente se pensó que el tratamiento de la EII debería buscar en primer lugar el alivio de los síntomas, concepto que sigue siendo válido, aunque en la medida en que se ha tenido una mejor comprensión del curso natural de estos padecimientos ha cobrado mayor relevancia la reducción de la inflamación y, de manera subsecuente, la inducción y mantenimiento de la remisión. El objetivo final más importante en la actualidad es buscar la cicatrización completa de la mucosa para evitar la aparición de complicaciones y mejorar la calidad de vida, usando medicamentos con eficacia comprobada y con la tasa más baja de efectos adversos, con el fin de minimizar la toxicidad. La terapia específica se deberá implementar de acuerdo con la actividad clínica, la extensión y el curso de la enfermedad. Una meta importante es lograr la remisión libre de esteroides. Tomando todo esto en cuenta, la presentación clínica es la que dicta la terapia que será implementada.

### Medicamentos usados en enfermedad inflamatoria intestinal

#### *Aminosalicilatos*

Actúan en la mucosa intestinal inhibiendo la quimiotaxis de los neutrófilos, barriendo radicales libres y actuando como agonistas de los receptores del activador de proliferación de peroxisomas gamma (PPARγ). Los compuestos 5–ASA se pueden administrar por vía oral oral, en supositorios y en enemas. Sus efectos colaterales son náusea, vómito, diarrea, neumonitis intersticial, nefritis, pericarditis, hepatitis, pancreatitis, leucopenia, anemia hemolítica y agranulocitosis, incluso pueden precipitar un agravamiento de la EII. La terapia administrada por vía rectal es altamente eficiente. Se ha demostrado que estos medicamentos reducen el riesgo de cáncer colorrectal, sobre todo en la CUCI. Los medicamentos más utilizados son la sulfasalazina, la mesalamina, la balsalazida y la olsalazina.

#### *Antibióticos*

Se ha descrito el uso de metronidazol y ciprofloxacina en la EII; sin embargo, su uso se restringe a la EC, ya que no han mostrado utilidad en la CUCI.

#### *Corticosteroides*

Los corticosteroides actúan en su receptor intracelular específico y a través de él activan la expresión de genes, la represión de múltiples moléculas y los factores de transcripción con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los efectos colaterales incluyen edema, diabetes, hipertensión, cataratas, depresión, síndrome de Cushing y predisposición a infecciones, entre otros. Típicamente se utilizan en el tratamiento agudo de la CUCI moderada o severa.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con CUCI requieren esteroides; sin embargo, no deben ser considerados como terapia de mantenimiento y se deben disminuir de manera gradual una vez que se implemente una terapia adecuada de remisión.

La resistencia o falta de respuesta a los esteroides indica la necesidad de considerar el uso de otro tratamiento, como un inmunosupresor, terapia biológica o incluso cirugía. Ademas se debe considerar ante recaídas graves o frecuentes, en los pacientes que requieren tratamiento con el uso de esteroides dos veces o más en 12 meses, en quienes la enfermedad se reactiva con dosis de esteroides < 15 mg/día y en aquellos que recaen en los siguientes seis meses después de la suspensión del tratamiento, lo que define a un paciente dependiente de esteroides.

#### *Azatioprina y 6–mercaptopurina*

Estos medicamentos actúan a través de sus metabolitos (nucleótidos de 6 tioguanina). En el cuerpo la azatioprina (AZA) se metaboliza a 6–mercaptopurina (6–MP) a través de la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa. La inosín monofosfato deshidrogenasa metaboliza la 6–MP a monofosfatos de tioguanina, los cuales inhiben la síntesis de DNA y RNA, y producen la apoptosis de los linfocitos T. Ambos compuestos son metabolizados por la tioguaninmetiltransferasa (TMPT), enzima que exhibe variaciones en su actividad como resultado de polimorfismos determinados genéticamente. Sin embargo, 0.3% de la población general tiene una actividad baja o nula en esta enzima, por lo que corre un alto riesgo de toxicidad. Los efectos colaterales incluyen

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

leucopenia, pancreatitis, náusea, vómito, dolor abdominal, hepatotoxicidad y complicaciones infecciosas. El uso de estos medicamentos está apoyado principalmente por el beneficio que reciben los pacientes con EC de aumentar las tasas de inducción y remisión; para fines prácticos las indicaciones son las mismas. El papel principal en el manejo de la CUCI ocurre en los pacientes refractarios o dependientes de esteroides , que no toleran la mesalamina. Se ha demostrado también que la AZA es más efectiva que la mesalamina para la inducción clínica y la remisión endoscópica de la CUCI dependiente de esteroides, por lo que debe ser la primera línea de tratamiento en estos pacientes.

### *Ciclosporina*

La ciclosporina actúa de manera competitiva e inhibe la calcineurina, suprimiendo la actividad y la expansión de los linfocitos T. La ciclosporina se utiliza de manera IV endovenosa (2 mg/kg) en pacientes con CUCI grave refractaria a esteroides, a manera de puente para la terapia con tiopurinas; rara vez se utiliza como tratamiento de mantenimiento. No ha demostrado utilidad en EC. Logra una respuesta a corto plazo de 50 a 80% y se utiliza mejor de manera intrahospitalaria en los primeros siete días de tratamiento en los pacientes tratados con esteroides que no muestran respuesta.

Los efectos adversos incluyen hipertensión, crisis convulsivas, parestesias, hiperplasia gingival, hipertricosis, infecciones oportunistas y nefrotoxicidad. Se debe evitar en pacientes con niveles de colesterol < 100 mg/dL y con hipomagnesemia. A pesar de esto, los datos a largo plazo demuestran que la mitad de los pacientes eventualmente se someterán a colectomía en un seguimiento a un año.

### *Metotrexato*

La evidencia no es contundente para sostener una remisión a largo plazo en la CUCI; sin embargo, existen datos de su eficacia a corto plazo con un perfil de seguridad aceptable.

### *Agentes biológicos*

La mayoría de la evidencia se enfoca en los agentes dirigidos contra el TNF–α. Se dispone de tres tipos de anticuerpos cuya diferencia radica primordialmente en el porcentaje de composición de origen humano, el cual oscila entre 75 y 100%, así como en la vía de administración y en su vida media.

El infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo inmunoglobulina G, dirigido contra el TNF–α. Ofrece una alternativa viable y menos tóxica que la ciclosporina para el paciente con CUCI grave. Está indicado en pacientes refractarios o dependientes a esteroides y en pacientes que fallan al tratamiento con AZA/6–MP. Su administración es por vía endovenosa en infusión. Los efectos adversos son reacciones inmediatas que incluyen fiebre, náuseas, cefalea, escalofríos, dolor torácico y disnea, así como reacciones retardadas del tipo enfermedad del suero (mialgias, artralgias, fiebre, rash y urticaria). Por ser un inmunosupresor potente predispone a infecciones (tuberculosis) y malignidad (linfoma). Se contraindica en pacientes con infección activa.

Los estudios ACT 1 y ACT 2 demostraron la utilidad del infliximab para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la CUCI moderada o grave sin respuesta al tratamiento convencional. En cada estudio participaron 364 pacientes que fueron asignados de forma aleatoria para recibir placebo o tratamiento intravenoso con infliximab en dosis de 5 y 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas hasta las semanas 46 (ACT 1) o 22 (ACT 2). Los pacientes fueron seguidos durante 54 (ACT 1) y 30 semanas (ACT 2). En los dos estudios se alcanzaron tasas de respuesta clínica mayores de 60% con ambas dosis de infliximab, difiriendo significativamente en las semanas 8 y 30 con respecto a los grupos placebo.

En el estudio ACT 1 la respuesta se mantuvo en 45% de los pacientes en la semana 54 entre quienes recibieron infliximab, diferencia que fue significativa con respecto al placebo ($p < 0.001$).

Existe otro agente biológico con utilidad en la EII, sobre todo en la EC —el adalimumab. Es un anticuerpo humanizado anti TNF–α que se administra en inyecciones subcutáneas. Tiene un mecanismo de acción análogo al infliximab. Su vida media es de 12 a 14 días y la vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160/80 mg o de 80/40 mg cada dos semanas. La evidencia reciente muestra que en la CUCI esta formula puede ser de utilidad en la enfermedad leve a moderada o en los pacientes que son intolerantes o han desarrollado tolerancia al infliximab.

### *Probióticos*

Se han estudiado diversas preparaciones con diferentes microorganismos, como *Escherichia coli*, Nissle 1917, VSL#3, *Lactobacillus rhamnosus* GC, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*. Hay evidencia de que el VSL#3 es de utilidad en el tratamiento de la pouchitis y en la remisión y el mantenimiento en la CUCI. Incluso hay estudios que sugieren que pudiera ser una opción alterna a la mesalamina en pacientes que no toleran o no quieren tomar este medicamento.

## Medicamentos utilizados en la enfermedad de Crohn

### *Aminosalicilatos*

No se ha demostrado ninguna preparación que sea eficaz para mantener la remisión clínica en los pacientes con EC.

### *Antibióticos*

Se han utilizado ciprofloxacina y metronidazol para el tratamiento de la EC leve a moderada, e incluso se ha sugerido un efecto comparable de la ciprofloxacina y la mesalamina en el tratamiento de la EC activa; sin embargo, la evidencia es escasa. Actualmente la única recomendación, de acuerdo con las guías ECCO 2010, consiste en restringir el uso de antibióticos en pacientes con complicaciones secundarias de la EC, como abscesos perianales, sobrecrecimiento bacteriano o sepsis.

### *Corticosteroides*

Este grupo de medicamentos ha demostrado utilidad en la inducción a la remisión en pacientes con EC. Los más utilizados son la prednisona, la metilprednisolona, la hidrocortisona y la budesonida. La vía oral se utiliza en pacientes con enfermedad moderada y la vía endovenosa en pacientes más graves y en pacientes con disminución de la absorción intestinal. Se debe recalcar que, aunque de 75 a 80% de los pacientes responden a la terapia inicial, sólo 25% de ellos se encuentran asintomáticos un año después y 75% se vuelven dependientes de esteroides o refractarios. Además, los esteroides no ayudan a la curación de la mucosa. Es por esto que la terapia con esteroides no se recomienda para el mantenimiento de la remisión en EC y una vez lograda la remisión (dos semanas) se debe planear la reducción de la dosis a un ritmo de 5 mg/semana.

La budesonida merece una mención especial, ya que es la terapia de primera línea cuando la afección es ileal o ileocecal. Las indicaciones específicas se mencionan más adelante.

### *Azatioprina y 6–mercaptopurina*

Ambos medicamentos han demostrado utilidad en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC. Más aún, pueden ayudar a la curación de las fístulas y disminuir el uso de esteroides. Típicamente se utilizan en pacientes con enfermedad de moderada a severa debido a su perfil de toxicidad. En dosis adecuadas, especialmente en niveles séricos de 235 a 450 pg/mL, se ha reportado una respuesta de cerca de 80% con estos medicamentos.

### *Metotrexato*

La administración intramuscular y subcutánea (25 mg/semana) ha demostrado efectividad en la inducción de la remisión de la EC. Asimismo, ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de la misma en dosis de 15 mg/semana; incluso ha demostrado provocar cierta mejoría histológica. Algunos efectos adversos incluyen náusea, pancitopenia, neumonitis, hepatitis y fibrosis hepática. Se debe administrar con cautela en mujeres en edad fértil, ya que tiene potencial abortivo y teratogénico.

### *Agentes biológicos*

La introducción del infliximab revolucionó la forma de tratar la EC, sobre todo en los casos que va de moderada a severa. Ha mostrado utilidad en la inducción y mantenimiento de la remisión, incluyendo pacientes que no han respondido a otros tipos de terapia; además es un tratamiento efectivo en la curación de las fístulas. Sin embargo, a pesar de que la respuesta inicial es de cerca de 80% sólo 25% se mantienen en remisión completa después de un año. Se ha recomendado el uso de terapia combinada con AZA tomando en cuenta los resultados de un estudio reciente en el que se obtuvo una mejoría de aproximadamente 12% con la terapia combinada comparada con terapia individual.

Recientemente se recomendaron dos agentes biológicos que han demostrado las mismas tasas de remisión y respuesta que el infliximab; estos medicamentos son el adalimumab y el certolizumab. Se utilizan como terapia primaria o como terapia de rescate en pacientes que han perdido la respuesta al infliximab. El adalimumab ha mostrado una curación de la fístulas en 40% de los pacientes y se ha reportado una respuesta sostenida en 90% de los pacientes a los dos años. Los estándares de tratamiento recomiendan que la terapia se administre de manera continua, debido al riesgo de formar anticuerpos contra el medicamento. Debido a que las infecciones son la complicación más seria, mostrando una particular vulnerabilidad a la tuberculosis, se recomienda hacer pruebas para la detección antes de la administración del medicamento. Los estudios que sustentan el uso de estos fármacos son los siguientes:

- CLASSIC I: incluyó a 299 pacientes con EC activa sin respuesta a otros tratamientos, quienes fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir placebo o adalimumab (dosis inicial de 160 mg y 80 mg semanalmente por vía subcutánea durante cuatro semanas). La tasa de respuesta fue de 46% con adalimumab y de 23% con placebo. Los autores concluyeron que el adalimumab es eficaz para inducir la remisión en pacientes con EC con acti-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vidad moderada o grave que no han recibido tratamiento con agentes anti–TNF.
- CLASSIC II: en este estudio se continuó con el seguimiento y el tratamiento con adalimumab, y se observó que este anticuerpo monoclonal induce y mantiene la remisión hasta por 56 semanas en pacientes con EC con actividad moderada o grave no tratados previamente con agentes anti–TNF.
- GAIN: incluyó a 301 pacientes con EC con actividad de moderada o grave y falta de respuesta o intolerancia al infliximab. Se administró una dosis inicial de 160 mg de adalimumab seguida de 80 mg por vía subcutánea en las semanas 0 y 2. Se concluyó que el adalimumab induce la remisión en pacientes con EC que no toleran el infliximab o no responden a él.
- CHARM: incluyó a 854 pacientes con EC de actividad moderada a grave que recibieron tratamiento con adalimumab en dosis de 40 mg/semana o en dosis de 40 mg cada dos semanas, o placebo, observándose tasas de remisión de 36, 41 y 12%, respectivamente.

### *Otros tratamientos*

Existen muchos medicamentos que se han propuesto para el tratamiento de la EII; sin embargo, hacen falta estudios para apoyar sus efectos benéficos y utilizarlos de manera rutinaria. Algunos de ellos son el visilimumab, el alicaforsen, el basiliximab, el daclizumab, el tacrolimus, la talidomida, el natalizumab, el MLN–02 y el micofenolato de mofetil, entre otros.

## Manejo de la enfermedad de Crohn de leve a moderada

Los corticosteroides han demostrado ser superiores a los aminosalicilatos para inducir la remisión de la enfermedad ileocecal leve a moderada. La sulfasalazina se considera de primera línea en pacientes con EC leve a moderada, sobre todo si involucra al colon. La eficacia de la sulfasalazina es levemente superior a la del placebo; sin embargo, la mesalamina no ha sido superior al placebo en los estudios clínicos.

## Pautas de manejo: colitis ulcerativa crónica inespecífica

Lo más importante en el momento de elegir el tratamiento y las estrategias terapéuticas en el manejo de los pacientes con CUCI es definir la extensión y la actividad clínica o gravedad de la enfermedad. En la práctica clínica lo más importante es distinguir la colitis grave de la enfermedad más leve. Esto determinará si el paciente será hospitalizado o no (figura 23–4). La principal clasificación utilizada para determinar la actividad clínica es la propuesta por Truelove–Witts. A pesar de las múltiples guías y recomendaciones la terapia siempre deberá ser individualizada y se deberán tomar en cuenta las preferencias del paciente para proveer los mejores cuidados. A continuación se mencionan algunas de las recomendaciones hechas por las principales organizaciones de especialistas en el manejo de estos pacientes.

### *Manejo e inducción a la remisión de la colitis ulcerativa crónica inespecífica de leve a moderada distal*

Estos pacientes pueden ser tratados con aminosalicilatos orales, mesalamina tópica en supositorios o enemas, o bien con esteroides tópicos en espumas o enemas. Sin embargo, se ha demostrado que la mesalamina tópica es mejor que cualquiera de los tres esquemas individuales. Más aún, la combinación de aminosalicilatos orales y mesalamina tópica ha demostrado ser la mejor opción en algunos pacientes. En 40 a 80% de los pacientes tratados con aminosalicilatos vía oral se observa respuesta en las primeras dos a cuatro semanas. En cuanto al tratamiento tópico, se ha demostrado una respuesta más rápida y efectiva para la inducción de la remisión. La mayoría de los pacientes responden al empleo de supositorios o enemas de mesalamina. Si este tratamiento falla, se pueden aplicar esteroides tópicos, como budesonida o el gel de hidrocortisona. Los supositorios llegan a una profundidad de 10 cm distales y son útiles en el tratamiento de la proctitis, las preparaciones con espuma llegan a entre 15 y 20 cm, y los enemas pueden llegar a nivel de la flexura esplénica. En los pacientes refractarios a cualquiera de estos tratamientos se puede utilizar la terapia con prednisona oral (40 a 60 mg/día) o infliximab en un régimen de inducción (5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6).

### *Mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerativa crónica inespecífica de leve a moderada distal*

Los aminosalicilatos han demostrado utilidad en estos pacientes. Los supositorios de mesalamina han sido usados con eficacia para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la proctitis; los enemas con mesalamina se utilizan para la colitis distal. Como se mencionó, la combinación de mesalamina oral y tópica ha dado mejores resultados que cualquier terapia individual. La budesonida ni cualquier otro esteroide han sido eficaces para el mantenimiento de la remisión. En los pacientes que no logran mantener la remisión se pueden utilizar

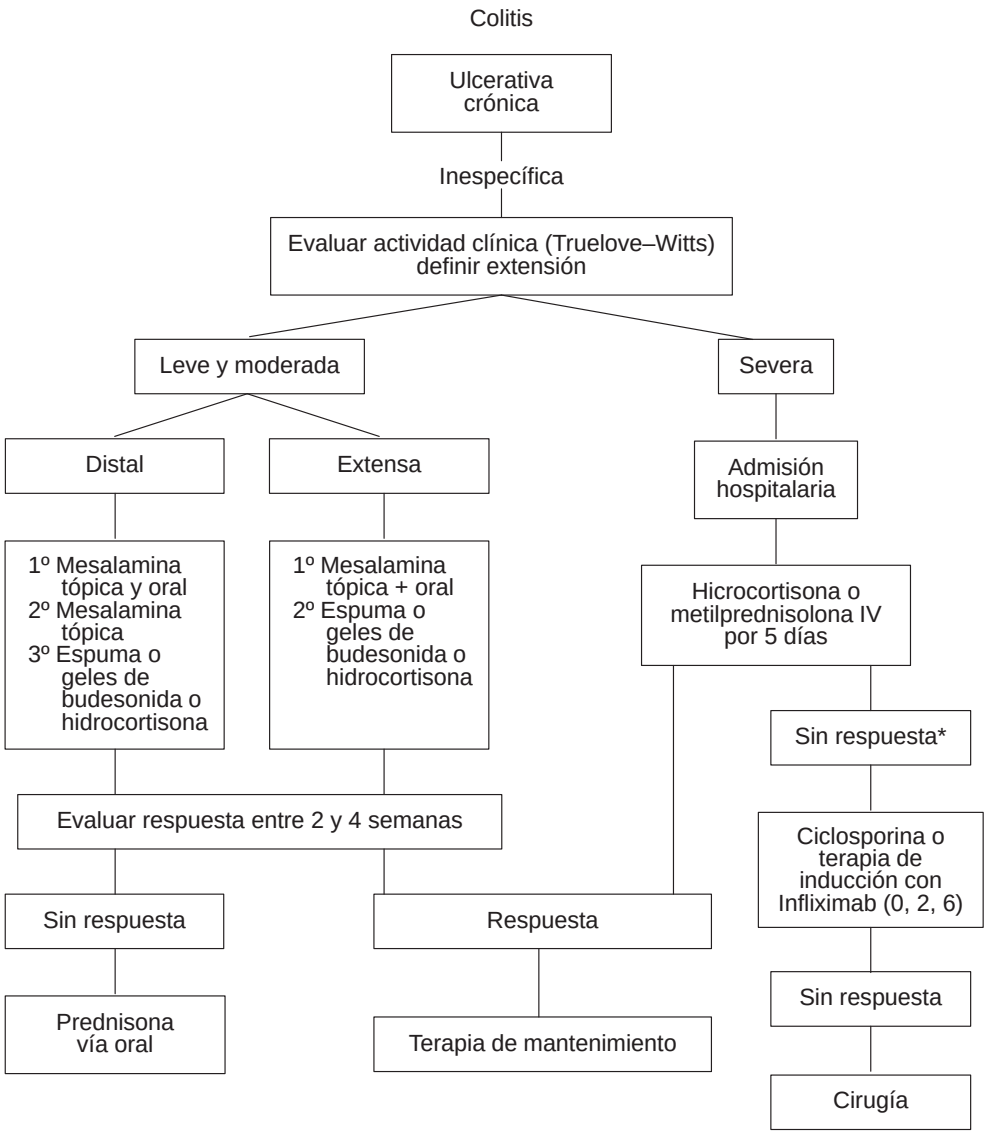



Figura 23–4. Algoritmo para la inducción de la remisión de la colitis ulcerativa crónica inespecífica. * Se aplicará el índice de Oxford a los tres días para evaluar la necesidad de colectomía. Ésta se recomendará con niveles de PCR > 45 mg/mL y de 3 a 8 evacuaciones al día o > 8 evacuaciones al día.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inmunomodulares, como la AZA y la 6–MP, y agentes biológicos, como el infliximab.

### *Manejo e inducción a la remisión de la colitis ulcerativa crónica inespecífica de leve a moderada en enfermedad extensa*

Esta categoría de pacientes representa un reto terapéutico, ya que existen múltiples opciones de tratamiento. Se recomienda comenzar con sulfasalazina vía oral, graduando las dosis hasta 4 a 6 g/día, o con cualquier otro aminosalicilato que equivalga a 4.8 g al día del compuesto activo. Sin embargo, los esquemas con mesalamina en terapia combinada vía oral y rectal han mostrado resultados muy favorables, y se recomiendan también como tratamiento de primera línea. Los esteroides vía oral se reservan para pacientes refractarios al tratamiento con aminosalicilatos vía oral y rectal, o en pacientes graves que requieren manejo inmediato. Las tiopurinas son efectivas para los pacientes que no responden a los esteroides orales, que continúan con actividad clínica moderada o que no están lo suficientemente graves para requerir terapia intravenosa. La terapia con infliximab en dosis de inducción se recomienda en los pacientes refractarios o dependientes de esteroides, a pesar de dosis adecuadas de tiopurinas, o que no toleran estos medicamentos.

Cerca de 80% de los pacientes en terapia con aminosalicilatos logran una remisión clínica completa en alrededor de cuatro semanas; cerca de la mitad alcanzan una remisión endoscópica.

Se ha recomendado que el tratamiento con esteroides está indicado para inducir la remisión y evitar complicaciones cuando hay falta de respuesta a los aminosalicilatos después de dos semanas de tratamiento o ante una recaída durante terapia de mantenimiento con mesalamina > 2 g/día o con tiopurinas.

### *Mantenimiento de la remisión en colitis ulcerativa crónica inespecífica de leve a moderada extensa*

Los aminosalicilatos han sido la mejor opción para el mantenimiento de la remisión en estos pacientes. Los esteroides no se deberán de usar en este escenario, ya que no aportan ningún beneficio y sí inducen efectos secundarios, que en ocasiones son graves. Las tiopurinas se pueden utilizar en los pacientes dependientes de esteroides o en quienes no logran un mantenimiento de la remisión adecuada con aminosalicilatos.

El tratamiento con infliximab es eficaz en los pacientes que han respondido a la terapia de inducción con este agente.

### *Manejo e inducción de la remisión de la colitis ulcerativa crónica inespecífica severa*

De 15 a 20% de los pacientes con CUCI se presentan con un ataque grave, de los cuales entre 60 y 80% responden al tratamiento médico; el resto no responden, por lo que requieren una colectomía.

La terapia inicial dependerá del estado del paciente. Si bien la mayoría de los pacientes requerirán esteroides por vía intravenosa, en ciertos pacientes en quienes no se requiere hospitalización inmediata, no presentan signos de toxicidad o no logran la remisión con ningún esquema administrado se puede comenzar con 5 mg/kg de infliximab. Sin embargo, en los pacientes que presentan signos de toxicidad la terapia inicial se debe iniciar con esteroides por vía intravenosa. Se comienza con dosis diarias de 300 a 400 mg de hidrocortisona o con 40 a 60 mg de metilprednisolona. La falta de respuesta después de tres a cinco días de tratamiento es una indicación para cambiar a terapia con ciclosporina o infliximab, o practicar una colectomía. La ciclosporina intravenosa se ha utilizado junto con corticosteroides de manera exitosa evitando la colectomía en 60 a 90% de los pacientes con colitis grave resistente a los corticosteroides. La dosis de 2 mg/kg es igual de efectiva que la de 4 mg/kg y es menos tóxica.

En los pacientes que no responden al tratamiento máximo se deberá realizar una sigmoidoscopia (sin preparación del intestino y sin insuflación) con toma de biopsias, para descartar la posibilidad de sobreinfección por citomegalovirus, y examinar las heces, incluyendo cultivos en busca de huevecillos de parásitos y pruebas para *Clostridium difficile.* La visualización de todo el colon no es necesaria si se considera que alrededor de 90% de las lesiones en la colitis severa se presentan en el rectosigmoides, de tal manera que ver más allá del sigmoides representa un riesgo innecesario.

Se debe evaluar la respuesta clínica de una manera objetiva para tomar las decisiones correctas. Se deben evaluar la respuesta clínica general, la frecuencia de las evacuaciones, los estudios radiográficos (dilatación y aspecto mucoso), la proteína C reactiva (PCR), la sedimentación globular, etc. Típicamente se evalúa la respuesta al tratamiento el tercer día después de iniciarlo. El índice Oxford recomienda que la colectomía se realice con niveles de PCR > 45 mg/mL y de tres a ocho evacuaciones al día o más de ocho evacuaciones al día en el tercer día del comienzo de la terapia con corticosteroides o ciclosporina (figura 23–5).

A pesar de todo esto, entre 5 y 20% de los pacientes con CUCI requerirán una intervención quirúrgica por falla a la terapia médica. El procedimiento más común es la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal. La complicación a largo plazo más común de este procedimiento es la pouchitis, que se presenta hasta en 40% de los casos.

## Pautas de manejo: enfermedad de Crohn

Igual que ocurre en la CUCI, el tratamiento de los pacientes con EC debe de ser individualizado tomando en cuenta la extensión y la actividad clínica. La herramienta más utilizada en esta enfermedad para la evaluación de la actividad clínica es el CDAI. Sin embargo, lo más importante es combinar las clasificaciones de extensión de la enfermedad (Montreal) con la actividad clínica para elegir la estrategia terapéutica más adecuada. Las opciones en cuanto a medicamento se valoran de acuerdo con el perfil del medicamento, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones extraintestinales (figura 23–6).

### *Inducción de la remisión en enfermedad ileocecal localizada levemente activa*

La budesonida por vía oral en dosis de 9 mg es la primera línea de tratamiento en estos pacientes. Aunque los esteroides convencionales tienen mejores tasas de respuesta, la budesonida cuenta con un mejor perfil bioquí-

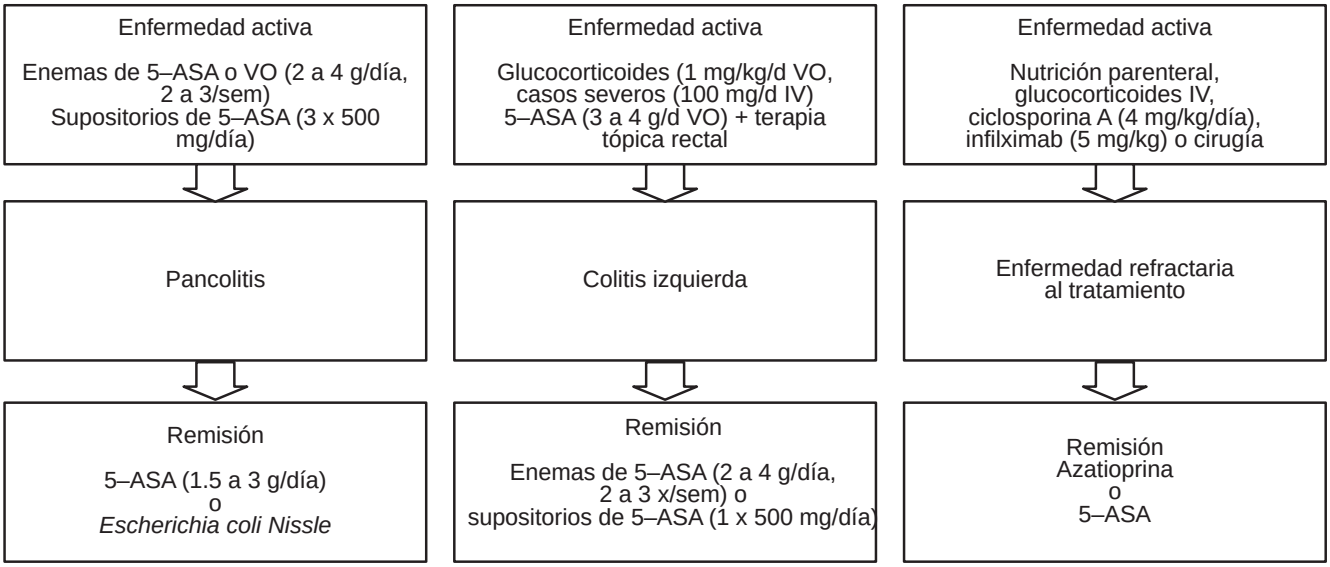



Figura 23–5. Régimen para el tratamiento de la CUCI. Adaptado de Kuhbacher T. Folsch UR: Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(8):1149–1155.

mico y una tasa menor de eventos adversos. El tratamiento con mesalamina requiere un mayor número de estudios para poder ser aceptada de manera universal, así que su uso es limitado. No se recomienda la administración de antibióticos de manera rutinaria. Por último, una estrategia válida en ciertos pacientes seleccionados es la administración de placebo o bien la vigilancia sola.

### *Inducción de la remisión en enfermedad ileocecal localizada moderadamente activa*

En estos pacientes el tratamiento con budesonida o prednisona por vía oral es el estándar de tratamiento. Si bien los efectos adversos son más comunes con la prednisolona, se ha demostrado que en estas circunstancias los pacientes toleran bien el medicamento y el costo es mucho menor. Asimismo, se debe considerar una estrategia adecuada de reducción de dosis para evitar recaídas tempranas. Actualmente no se recomienda la terapia nutricional ni el uso de antibióticos de manera rutinaria o la cirugía en este grupo de pacientes.

Uno de los objetivos principales en la terapia de la EII se enfoca en mantener la remisión sin el uso de esteroides. Para ello se han estudiado terapias con agentes biológicos e inmunomoduladores. La evidencia ha demostrado que el inicio temprano de los agentes biológicos, sobre todo en pacientes dependientes o refractarios a esteroides, se deriva en mejores tasas de remisión. Más aún, un estudio reciente demostró que la terapia combinada con infliximab y AZA es mejor que cualquiera de los dos tratamientos individuales.

### *Inducción a la remisión en enfermedad ileocecal localizada severa*

El consenso sobre la terapia en este grupo de pacientes sigue dando prioridad a la administración de corticosteroides sistémicos. Los esquemas típicos incluyen prednisolona, metilprednisolona e hidrocortisona, con las

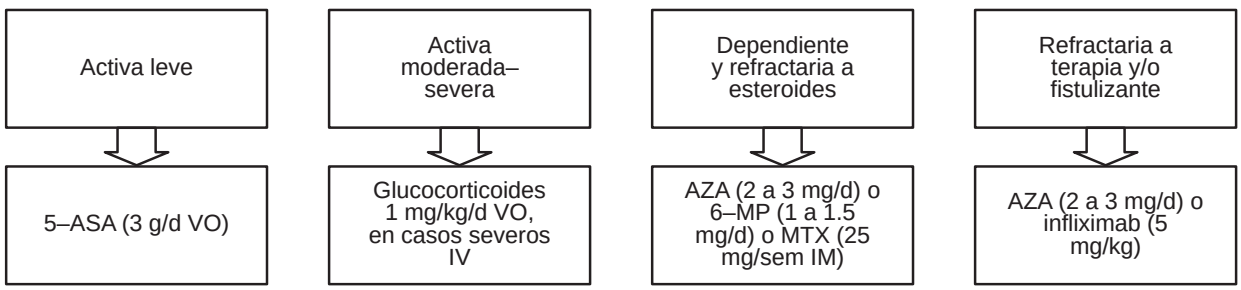



Figura 23–6. Régimen para el tratamiento de la EC. Adaptado de Kunbacher T, Folsch UR: Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(8):1149–1155.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dosis recomendadas para la CUCI severa descritas anteriormente. Si bien recientemente el umbral para decidir utilizar los nuevos agentes biológicos e inmunomoduladores en forma temprana (terapia Top–Down) ha disminuido para incluir una cantidad mayor de pacientes, la conducta actual es utilizarlos después de la falla al tratamiento inicial o en quienes la cirugía no es una opción. A pesar de esto el umbral para considerar el tratamiento quirúrgico es menor que en cualquier otra localización. Los antibióticos se reservan para los pacientes con fiebre, dolor localizado o evidencia radiológica que demuestre un foco infeccioso o un absceso.

### *Inducción a la remisión en enfermedad colónica*

Los corticosteroides sistémicos se mantienen como terapia de primera línea, sobre todo en los pacientes con recaídas infrecuentes pero que han demostrado respuesta a estos medicamentos previamente. La combinación con inmunomoduladores se utiliza sobre todo en los pacientes que han tenido recaídas. Aunque típicamente se ha usado la sulfasalazina en pacientes con enfermedad colónica leve se ha recomendado que, debido a los efectos adversos relativamente frecuentes, se limite a algunos casos de colitis distal, mostrando respuestas moderadas. Como terapia de rescate en pacientes cuyos síntomas no responden a esteroides (con o sin inmunomodulares) se recomiendan la evaluación endoscópica y la administración de agentes biológicos si se demuestra actividad. Si los pacientes no muestran respuesta a estos medicamentos o si pierden la respuesta después de una remisión inicial, se debe considerar la cirugía.

### *Mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn*

Se debe de hacer hincapié en el cese del tabaquismo en estos pacientes. El manejo deberá tomar en cuenta tres aspectos fundamentales:

- El curso de la enfermedad (presentación clínica inicial y frecuencia y gravedad de los ataques).
- La extensión de la enfermedad.
- La respuesta al tratamiento en recaídas previas.

A pesar de esto, en la mayoría de los casos la terapia con AZA es la más implementada. Los pacientes que no toleran la AZA podrán ser considerados para terapia con 6–MP. En los pacientes que no responden a cualquiera de estos dos tratamientos se podrá escalar la dosis, tomando en cuenta el desarrollo de leucopenia que condiciona la suspensión del medicamento. Si esta estrategia no da resultados, se deberá considerar el empleo de metotrexato o agentes biológicos. Hay que recordar que la terapia con tiopurinas en combinación con infliximab ha dado mejores resultados que cualquiera de las terapias individuales. Como se ha enfatizado previamente, los esteroides no tienen cabida en el mantenimiento de la remisión de la EC.

La recomendación en cuanto a la duración de la terapia con AZA es mantenerla hasta durante cuatro años en los pacientes en remisión. No existe un consenso general en cuanto a la duración del tratamiento con metotrexato o agentes biológicos.

### *Enfermedad de Crohn dependiente y refractaria a esteroides*

En pacientes que dependen del consumo de esteroides se deben buscar complicaciones de la enfermedad (fístula, estenosis, etc.) que puedan ser manejadas con cirugía, al mismo tiempo que se deben descartar enfermedades asociadas, como infección por citomegalovirus o por *Clostridium difficile.* Si el paciente no muestra ninguna de las condiciones anteriores, se puede iniciar con azatioprina, 6–MP o metotrexato, con el objetivo de disminuir o suspender los esteroides. Es importante recalcar que estos medicamentos tienen un efecto terapéutico más lento y que hay que esperar al menos entre cuatro y seis semanas para ver los efectos.

En los pacientes con enfermedad refractaria a los esteroides, el infliximab con o sin la adición de tiopurinas y el metotrexato han demostrado su eficacia para inducir y mantener la remisión, sobre todo en la variante fistulizante.

## Tratamiento de la enfermedad de Crohn en situaciones especiales

En los pacientes con EC la intervención quirúrgica se realiza en cerca de 80% en algún momento de la evolución de su padecimiento. La recurrencia posquirúrgica se evalúa de acuerdo con la clínica, los estudios radiográficos, la endoscopia y la evaluación quirúrgica. Tomando en cuenta los criterios endoscópicos, la recurrencia en pacientes sin tratamiento se observa en 65 a 90% de los casos al año y en 80 a 100% a los tres años. La terapia recomendada se lleva a cabo con las tiopurinas, las cuales han demostrado ser más eficaces que la mesalamina o los antibióticos, especialmente en los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la terapia con mesalamina en altas dosis se recomienda en los pacientes con resección ileal aislada. Los antibióticos se utilizan después de la resección ileocecal, pero no son tan bien tolerados.

El tratamiento con antibióticos en el caso de la enfermedad fistulizante perianal se debe instaurar sólo en pa-

cientes sintomáticos, con base en el uso de ciprofloxacina y metronizadol, además del uso de AZA y 6–MP, combinado con cirugía, sobre todo en el caso de fístulas complejas. En caso de no haber respuesta y después de haber descartado un absceso perianal está indicado el uso de agentes biológicos, como infliximab o adalimumab. En pacientes con fístulas rectovesicales o ginecológicas la cirugía es el tratamiento de primera elección.

## COMPLICACIONES

### Megacolon tóxico

El megacolon tóxico es la dilatación aguda del colon, que se origina de la alteración del plexo mientérico. Es una complicación de la CUCI caracterizada por una dilatación no obstructiva severa del colon con signos de toxicidad sistémica.

Se presenta en alrededor de 6% de los pacientes con EII y es más común en la CUCI. Se ha asociado con el uso de enemas de bario, la suspensión rápida de esteroides o aminosalicilatos, el uso de medicamentos, como narcóticos, anticolinérgicos o quimioterapia, y la realización de colonoscopia. El diagnóstico se lleva a cabo por una combinación de criterios clínicos, exámenes de laboratorio y hallazgos radiológicos. El paciente debe cumplir con los criterios de colitis tóxica o severa establecidos por Truelove y Witts. Además de la evidencia radiológica de dilatación del colon > 5 cm (figura 23–7) se deben cumplir al menos tres de los siguientes criterios: temperatura > 38 °C, taquicardia > 90 latidos por minuto, leucocitos > 16 500/mm$^3$ y anemia con hematócrito < 60% de lo normal. Asimismo, el paciente presenta toxicidad con uno de los siguientes signos: deshidratación, alteración del estado mental, anormalidades electrolíticas e hipotensión. En la exploración abdominal el abdomen es hipersensible, con timpanismo y sin peristalsis.

El tratamiento corresponde al de la EII severa. En general, si el cuadro lo permite, se da tratamiento durante 48 h; si hay falla al tratamiento médico, se debe recurrir a la cirugía. Además, es importante el tratamiento de sostén con hidratación agresiva, corrección electrolítica, antibióticos, ayuno y nutrición parenteral. Aproximadamente 50% de los pacientes se recuperan; sin embargo, algunos clínicos recomiendan la colectomía aun en los pacientes que han respondido a la terapia médica, debido al alto porcentaje de recaídas.

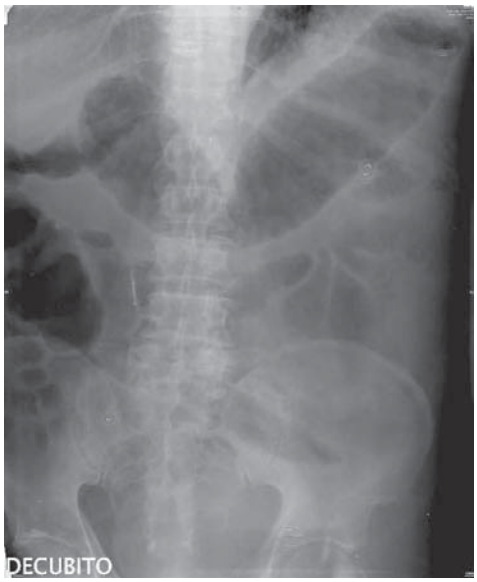



Figura 23–7. Paciente con CUCI y megacolon tóxico. Nótese la dilatación severa del colon con pérdida de las haustras.

### Sangrado

Sólo 6% de los pacientes con CUCI presentan sangrado masivo, que puede poner en peligro la vida. Los métodos endoscópicos no son útiles en este contexto. La colectomía, aunque no es curativa en EC, mejora el pronóstico.

### Absceso

Los abscesos intraabdominales generalmente se observan en el contexto de la EC de tipo fistulizante, con la formación de comunicaciones al mesenterio o al retroperitoneo. En 25% de los pacientes con EC se presentará absceso intraabdominal en algún momento. El cuadro clínico consiste en fiebre, dolor abdominal y leucocitosis. Los pacientes que están en tratamiento con esteroides pueden tener una respuesta inflamatoria alterada y pocos síntomas o ninguno. En el tratamiento se debe resaltar la importancia del drenaje, sea quirúrgico o percutáneo, así como la administración de antibióticos con cobertura amplia contra patógenos intestinales. El cierre del trayecto fistuloso en la mayoría de los casos requerirá el uso de inmunomoduladores o agentes biológicos. Cerca de 50% de los pacientes requerirán cirugía.

### Obstrucción intestinal

El sitio más común de estenosis en los pacientes con EC es el íleon terminal. Inicialmente la estenosis ocurre por inflamación y edema de la pared abdominal, mientras

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que en las etapas tardías ocurre por fibrosis y cicatrización. El cuadro clínico incluye dolor abdominal cólico severo generalizado, distensión abdominal y vómitos. Hasta 13% de las obstrucciones en EC pueden ser gastroduodenales. El tratamiento inicial consiste en ayuno, sonda nasogástrica, hidratación y administración de esteroides. La mayoría de las veces el cuadro se limita y no es necesaria la cirugía. Los pacientes que no responden generalmente tienen enfermedad fibroestenosante y requerirán cirugía.

## Cáncer en la enfermedad inflamatoria intestinal

El riesgo de cáncer colorrectal (CCR) está aumentado en la EII. Se ha descrito que uno de cada cinco pacientes con EII desarrollará CCR. Previamente se creía que los pacientes con CUCI tenían un mayor riesgo; sin embargo, actualmente se acepta que las dos patología presentan el mismo riesgo de desarrollar CCR. En cerca de 50% de los pacientes se presenta en el rectosigmoides. Los factores de riesgo para CCR en CUCI son los siguientes:

- Duración prolongada de la enfermedad con un riesgo de 2% a los 10 años de la enfermedad, de 8% a los 20 años y de 18% a los 30 años después del diagnóstico.
- Extensión de la enfermedad. La mayoría de los tumores se originan en los pacientes con colitis subtotal o pancolitis, considerándose un mayor riesgo en los pacientes con pancolitis, que en los que tienen enfermedad distal a la flexura hepática y proctitis (RR 14.8, 2.8 y 1.7, respectivamente). Sin embargo, se ha demostrado que después de la cuarta década de evolución el riesgo es el mismo, independientemente de la extensión.
- La colangitis esclerosante primaria se ha mencionado como factor de riesgo sobre todo en la CUCI, con un riesgo acumulativo de 9, 31 y 50% a los 10, 20 y 25 años, respectivamente. Asimismo, se ha descrito un incremento de cuatro veces el riesgo de CCR, en comparación con sólo la CUCI.
- El inicio a una edad temprana confiere un riesgo independiente.
- La historia familiar de CCR incrementa el riesgo en estos pacientes hasta entre dos y nueve veces, dependiendo de si el familiar era mayor o menor de 50 años de edad, respectivamente, en el momento del diagnóstico.

Existen recomendaciones para la vigilancia del desarrollo de neoplasias independientes para CUCI y EC llevadas a cabo por múltiples organizaciones. Las recomendaciones más recientes, hechas por la *American Gastroenterological Association*, son las siguientes:

- Todos los pacientes se deben someter a una colonoscopia de vigilancia en un máximo de ocho años desde el inicio de los síntomas que incluya biopsias de todo el colon.
- Los pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa no se consideran en riesgo incrementado y deben de ser manejados de acuerdo con las guías de vigilancia para CCR en la población general.
- Los pacientes con enfermedad extensa o limitada en el lado izquierdo deben ser sometidos a colonoscopia de vigilancia uno o dos años después de la endoscopia inicial. El intervalo no está bien definido, pero se recomienda cada uno a tres años después de dos colonoscopias negativas.
- El número de biopsias no se ha determinado uniformemente, pero se ha recomendado un mínimo de 33 biopsias a lo largo del colon para alcanzar una sensibilidad de 90%, sobre todo en los pacientes con pancolitis. La biopsias se deberán tomar de los cuatro cuadrantes en un intervalo de distancia de 10 cm a lo largo de todo el intestino grueso.
- Los pacientes con colangitis esclerosante primaria deberán ser sometidos a colonoscopia en el momento del diagnóstico y después cada año.
- Idealmente la colonoscopia se deberá realizar cuando la enfermedad está en remisión.

## REFERENCIAS

1. Abraham C, Cho JH: Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:641–650.
2. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344(11):808–814.
3. Bamias G, Nyce M, De la Rue SA, Cominelli F: New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005;143:895–904.
4. Baker WN, Milton–Thompson GJ: The anal lesion as the sole presenting symptom of intestinal Crohn's disease. *Gut* 1971;12(10):865.

5. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM: Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006792.
6. Bernstein CN, Shanahan F: Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57(9):1185–1191.
7. Bernstein CN: Epidemiologic clues to inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(6):495–501.
8. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G *et al.:* European evidence–based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2(1):63–92.
9. Blumberg RS, Saubermann LJ, Strober W: Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. *Curr Opin Immunol* 1999;11(6): 648–56.
10. Blumberg RS, Snapper SB: Inflammatory bowel disease: immunologic considerations & therapeutic implications. En: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R (eds.): *Current diagnosis and treatment: gastroenterology, hepatology and endoscopy.* 2ª ed. EUA, McGraw–Hill, 2012:12–22.
11. Bocker U: Infliximab in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(9):997–1000.
12. Bosques PFJ, Sandoval GER, Martínez VMA, Garza GE, Maldonado GHJ: Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in north–eastern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76(1):34–38.
13. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS: Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(9):1147–1152.
14. Bruce E, Sands, Siegel CA: Chron's colitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.): *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders–Elsevier, 2010:1941–1974.
15. Campieri M: New steroids a new salicylates in inflammatory bowel disease: a critical appraisal. *Gut* 2002;50(Suppl III):iii43–iii46.
16. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P *et al.:* European evidence–based consensus on the diagnosis and management of Crohn disease: special situations. *Gut* 2006;55:36–58.
17. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD: Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8(1):75–82.
18. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(Suppl 5):V1–16.
19. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1–16.
20. Cho JH, Weaver CT: The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133(4):1327–1239.
21. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A *et al.:* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15):1383–1395.
22. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB *et al.:* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.
23. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB *et al.:* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132(2):763–786.
24. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F *et al.:* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227–7236.
25. Danese S, Fiocchi C: Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365(18):1713–1725.
26. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J *et al.:* The second European evidence–based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28–62.
27. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH: AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):746–774,e1–4,e12–e13.
28. Fine KD, Schiller LR: AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116(6):1464–1486.
29. Friedman S, Blumberg RS: Enteropatías inflamatorias. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL *et al.* (eds.): Harrison, principios de medicina interna. 17ª ed: McGraw–Hill, 2008: 1886–1899.
30. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A *et al.:* Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003;278(11):8869–8872.
31. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M *et al.:* Human anti–tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC–I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323–33,quiz 591.
32. Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ *et al.:* Interleukin–23 drives innate and T cell–mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006;203(11):2473–2483.
33. Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S *et al.:* Association of NOD2 leucine–rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):599–603.
34. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutiérrez O, Pons F *et al.:* Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278(8):5509–5512.
35. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010;28:573–621.
36. Konikoff MR, Denson LA: Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(6):524–534.
37. Kornbluth A, Sachar DB: Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3):501–23;quiz 24.
38. Kraus TA, Mayer L: Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(6):692–696.
39. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42(2):97–114.
40. Lennard–Jones JE, Shivananda S: Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC–IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(4): 353–359.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Levine JS, Burakoff R: Chemoprophylaxis of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: current concepts. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(10):1293–1298.
42. Levine JS, Bukaroff R: Inflammatory bowel disease: medical considerations. En: Greenberger NJ, Blumberg RS, Bukaroff R (eds.): *Current diagnosis & treatment: gastroenterology, hepatology & endoscopy.* 2ª ed. EUA, McGraw–Hill, 2012:23–35.
43. Manosa M, García V, Castro L, García BO, Chaparro M *et al.:* Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis* 2011;5(5):397–401.
44. Manosa M, Naves JE, Leal C, Cabre E, Moreno V *et al.:* Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(3):377–378.
45. Manosa M, Naves JE, Leal C, Cabre E, Moreno V *et al.:* Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(3):377–378.
46. Marrero F, Qadeer MA, Lashner BA: Severe complications of inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am* 2008; 92(3):671–86,ix.
47. Meagher S, Yusoff I, Kennedy W, Martel M, Adam V *et al.:* The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (MRCP and ERCP) in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost–effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007;39(3): 222–228.
48. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA: Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(2):135–139.
49. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M *et al.:* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46–54 e42;quiz e30.
50. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I *et al.:* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60(5):571–607.
51. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF *et al.:* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603–606.
52. Osterman MT, Lichtenstein GR: Ulcerative colitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders–Elsevier, 2010:1175–215.
53. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR *et al.:* Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(12): 1296–1309.
54. Pham M, Lemberg DA, Day AS: Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 2008;188(5):304–308.
55. Plevy S: Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004;38(5)(Suppl 1):S51–S56.
56. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29(3): 342–345.
57. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Amadini C, Romagnoli R *et al.:* Review article: monitoring activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):3–6.
58. Rodgers AD, Cummins AG: CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52(9):2063–2068.
59. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M *et al.:* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232–1239.
60. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF *et al.:* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146(12):829–838.
61. Sands BE: From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004;126(6):1518–1532.
62. Sands BE: Crohn's disease: clinical course and complications. En: Targan SR, Shanahan F, Karp LC (eds.): *Inflammatory bowel disease.* 1ª ed. Oxford, Wiley–Blackwell, 2010:228–244.
63. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG *et al.:* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876–885.
64. Sartor RB: Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126(6):1620–1633.
65. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6): 749–753.
66. Shivananda S, Lennard–Jones J, Logan R, Fear N, Price A *et al.:* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Result of the European Collaborative Study on inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;39:690–697.
67. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN *et al.:* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl A):5–36.
68. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K *et al.:* European evidence–based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2(1):1–23.
69. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, Vandervoort M, Mikolainis S *et al.:* Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002;123(1):33–40.
70. Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner FS: Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(4):310–317.
71. Thoreson R, Cullen JJ: Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin N Am* 2007;87(3): 575–585.
72. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA *et al.:* European evidence–based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2008;2(1):24–62.
73. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 955;2(4947): 1041–1048.
74. Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, Julian C, Hanauer SB

*et al.:* Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13 (5):573–579.
75. Urban RC Jr, Cotlier E: Corticosteroid–induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31(2):102–110.
76. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J *et al.:* The second European evidence–based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):7–27.
77. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A *et al.:* The second European evidence–based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):63–101.
78. Wu H, Shen B: Pouchitis and pouch dysfunction. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38(4):651–668.
79. Yamamoto FJK: Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital–based study in a 20–year period (1987–2006). *J Clin Gastroenterol* 2009;43(3):221–224.
80. Zeissig S, Blumberg RS: Host response to bacterial homeostasis. En: Targan SR, Shanahan F, Karp LC (eds.): *Inflammatory bowel disease.* 1ª ed. Oxford, Wiley–Blackwell, 2010:92–118.
81. Zeissig S, Kaser A, Dougan SK, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS: Role of NKT cells in the digestive system. III. Role of NKT cells in intestinal immunity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(6):G1101–G1105.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 24

# Otras colitis: microscópicas, seudomembranosas, posradiación

*Ricardo Santoyo Valenzuela*

## INTRODUCCIÓN

En las postrimerías del siglo XX la colitis amibiana era aún muy frecuente en México y las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn), conocidas como IBD por sus siglas en inglés, empezaban a aumentar en la población. Paralelamente emergía una proliferación de padecimientos y términos que poblaron con rapidez la literatura médica, confundiendo a clínicos y patólogos. En el momento actual se da reconocimiento a un grupo de padecimientos colónicos no infecciosos y no inflamatorios que algunos agrupan como colitis no IBD no infecciosas. La colitis microscópica (CM), que pertenece a este grupo, es una causa frecuente de diarrea acuosa crónica en los adultos. El *Clostridium difficile*, responsable de la colitis seudomembranosa, es la principal causa de diarrea nosocomial en todo el mundo. La colitis posradiación es un problema común en pacientes sometidos a radioterapia por neoplasias abdominopélvicas. Sobre estas tres colopatías versará el presente capítulo.

## COLITIS MICROSCÓPICAS

### Concepto

El término general comprende dos formas de colitis idiopática: la colitis colagenosa (CC) y la colitis linfocítica (CL), que se caracterizan clínicamente por producir diarrea acuosa crónica o recurrente, no sanguinolenta, sin presentar alteraciones macroscópicas en la mucosa del colon, el cual luce normal tanto durante la observación endoscópica como a través de diversos estudios de imagen. Histopatológicamente, en la colitis linfocítica se caracteriza por un aumento de linfocitos intraepiteliales y de células inflamatorias crónicas subepiteliales, y en la colitis colagenosa por un aumento de colágena subepitelial y también de células inflamatorias.

### Historia

En 1976 Freeman y col. por un lado y Lindstrom y su grupo por otro describieron de manera simultánea e independiente la CC, que se caracteriza por depósitos de colágena subepitelial e infiltrado inflamatorio en la mucosa del colon en pacientes con diarrea acuosa crónica. En 1980 Reed y su grupo observaron estas mismas alteraciones histológicas en pacientes que tenían una mucosa macroscópicamente normal y propusieron el término colitis microscópicas (CM). Las características de la colitis linfocítica fueron descritas por Lazenby y su equipo en 1989, y consisten en depósitos de linfocitos intraepiteliales en la mucosa colónica.

### Epidemiología

La incidencia global de la CM en todo el mundo varía entre 1 y 12 por cada 100 000 personas por año, y todos los informes de la literatura aceptan que esta incidencia ha venido aumentando sustancialmente en los últimos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

años. En EUA, por ejemplo, de 1985 a 2001 aumentó de 1.1 a 19.6 por cada 100 000 personas por año. Cosa semejante ha ocurrido en Europa. Un estudio realizado entre 1993 y 1998 informa de un incremento de 6.8 a 11.8 por cada 100 000 personas por año en ese lapso. La razón de este incremento no es clara. ¿Será porque se piensa más en ella? ¿Porque se realizan más biopsias del colon? ¿Porque hay un mayor consumo de medicamentos que causan CM? ¿O quizá porque se trata de un aumento real?

En Latinoamérica son escasos los trabajos sobre el tema. Un estudio realizado en Montevideo (Uruguay) demostró que la CM fue la causa de diarrea crónica en 8% de sus pacientes estudiados, siendo la CL la más frecuente.

En México se acepta que también ha aumentado su incidencia recientemente, pero las cifras exactas no se conocen. En una institución nosocomial de la ciudad de México se presentaron tan sólo 26 casos en 10 años. En otro estudio realizado en la ciudad de San Luis Potosí se informó que 11% de un grupo de pacientes con diarrea crónica tenían CM.

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es mucho más frecuente en el adulto. El promedio varía entre los 53 y los 69 años de edad. En un trabajo se menciona que los adultos mayores tienen entre 10 y 30% más de posibilidades de desarrollar CM que los jóvenes.

La CM es más frecuente en la mujer. En la CC la relación es de 3.1 a 9.1. En la CL la diferencia no es tan grande, pero aún predomina en la mujer.

## Etiología

Las causas de la CM no se conocen con precisión. Actualmente se cree que puede producirse como una respuesta específica de la mucosa del colon a elementos nocivos presentes en la luz del órgano, en sujetos con cierta predisposición genética. Sin embargo, a pesar de algunas evidencias en este sentido, no se han identificado alteraciones genéticas específicas.

### Autoinmunidad

La gran asociación que la CM tiene con enfermedades autoinmunitarias como tiroiditis, enfermedad celiaca, diabetes mellitus, artritis reumatoide, etc., habla de la posibilidad de que la CM sea también una enfermedad con un componente inmunitario.

El hecho de que 61% de un grupo de pacientes con CM estudiados en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición tenían enfermedades del tiroides apoya también esta posibilidad.

Recientemente ha llamado la atención la aparición de CM en pacientes trasplantados de riñón, hígado y páncreas, con mayor prevalencia que en la población general. La respuesta paradójica de estos sujetos bajo tratamiento inmunosupresor es en estos momentos motivo de estudio.

### Tabaco

Hay algunas evidencias de que el tabaquismo pudiera ser un factor de riesgo para desarrollar ambas formas de CM.

### Medicamentos

No hay duda alguna de que varios medicamentos pueden ser capaces de producir CM. Los que representan un mayor riesgo para ello son AINE, IBP, en particular lansoprazol, acarbosa, ranitidina y sertralina; con un riesgo menor: carbamazepina y flutamida, entre otros. La lista de otros medicamentos es muy larga y se tiene menos evidencia que en los mencionados.

### Herbolaria

Especial mención merece el hecho de que diversos productos herbolarios son capaces de producir CM. Cada día aparecen más y más reportes de casos de CM ocasionados por estos productos, de gran demanda en EUA y en varias partes del mundo. Entre los más estudiados figuran *Ephedra sinica*, conocida como Ma Huang y utilizada para bajar de peso y aumentar la energía, y también *Citrus aurantium* y *Esberinen fort*, por mencionar sólo algunos.

### Agentes bacterianos

El hecho de que la diarrea de algunos pacientes con CM mejore con antibióticos apoya la posibilidad de que algunas bacterias pudieran estar implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad. En las heces de pacientes con CM se han aislado *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile*, principalmente.

### Ácidos biliares

La malabsorción de ácidos biliares en sujetos con CM es frecuente, tanto en los que tienen CC como en los que presentan CL. La mejoría de la diarrea con medicamentos como la colestiramina, que atrapa los ácidos biliares,

habla en favor de que la malabsorción de estos compuestos pudiera estar implicada en la etiopatogenia de la enfermedad, al menos en algunos pacientes.

## Mecanismo de diarrea

Aún no se conoce. Se ha demostrado que pudiera estar relacionado con una disminución en la absorción de $Na^+$ y $Cl^-$ y con un aumento en su secreción. También podría haber un componente osmótico, ya que el ayuno mejora la diarrea en algunos pacientes.

## Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son idénticas en las dos formas de CM. El cuadro se caracteriza por diarrea crónica continua o recurrente, con un promedio de duración antes del diagnóstico de 3 a 30 meses, en promedio de cuatro a seis evacuaciones al día, no sanguinolentas, con cierto predominio nocturno, y que mejora en algunos sujetos con el ayuno. Habitualmente no es muy profusa, pero en algunos puede acompañarse de deshidratación leve, fatiga, náusea y pérdida de peso. El otro componente es el dolor abdominal difuso, referido como "inflamación", no muy intenso pero persistente. Aunque no se ha informado de casos de complicaciones mayores, sí hay estudios que han demostrado que la CM puede llegar a afectar de manera significativa la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

Las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas y pueden confundirse con las que presentan los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. De hecho, pueden estar asociadas hasta en 50%, de acuerdo con algunos reportes. En un estudio realizado en México se informó que la CM estaba presente en 18% de los pacientes con síndrome de intestino irritable y predominio de diarrea. Actualmente es recomendable investigar la presencia de CM en mujeres adultas mayores con síndrome de intestino irritable mixto o con predominio de diarrea.

## Asociaciones

Ya se ha mencionado que los pacientes con CM tienen otras enfermedades asociadas o concomitantes, como diabetes mellitus, enfermedades tiroideas, artritis reumatoide, asma y alergias. La incidencia con dichas enfermedades varía en la CL y en la CC según los distintos informes de la literatura, pero pueden estar presentes hasta en 40 a 50% de los enfermos. Mención especial merece la enfermedad celiaca, que según algunos informes se presenta en más de 30% de los sujetos con CM.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la CM es histopatológico. Los datos clínicos pueden ayudar a pensar en ella, pero se requiere toma de biopsias de la mucosa del colon, por más normal que parezca durante la exploración endoscópica. Hay algunas dudas acerca de dónde deban tomarse las biopsias. Algunos mencionan que debe ser del ciego o del ascendente (o de ambos), a pesar de que en esos sitios hay normalmente un mayor número de linfocitos; otros recomiendan o señalan que deben ser del colon transverso, y otros más aseguran que es mejor del izquierdo, ya que si no hay alteraciones histológicas en las biopsias de este segmento se puede estar seguro de que no habrá CM en el resto del órgano. Independientemente del sitio en donde se tomen las muestras, éstas deben ser bien procesadas e interpretadas por un buen patólogo. Algunos han mencionado que el empleo de índigo carmín de 0.2 a 0.5% ayuda a identificar alteraciones mínimas de la mucosa y así se puede hacer una mejor toma de las biopsias en sitios más representativos. La inmunohistoquímica usando CD3 es de gran utilidad para identificar y cuantificar los linfocitos de la mucosa colónica.

### Histopatología

La CL se caracteriza por un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE > 20/100 células epiteliales superficiales colónicas), una mucosa con arquitectura normal con daño superficial del epitelio, caracterizado por pérdida de mucina y aplanamiento de las células columnares, y un infiltrado de células mononucleares inflamatorias en la lámina propia.

La CC se caracteriza por un engrosamiento de la capa de colágena subepitelial (CCS) por debajo de la membrana basal. Este engrosamiento debe ser > 10 μm y sólo puede ser bien evaluado en secciones perpendiculares de las biopsias. Hay además una infiltración de células plasmáticas y linfocitos en la lámina propia. El aplanamiento, la vacuolización y la separación de las células epiteliales son también comunes, al igual que los cuerpos apoptósicos. En la mayoría de los casos el diagnóstico puede hacerse con los elementos ya señalados. Se ha descrito una gran cantidad de subtipos o padecimientos con los que hay que hacer un diagnóstico diferencial;

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los más citados son CM con células gigantes, CL paucicelular, CL de las criptas, CC seudomembranosa y CM con infiltración granulomatosa.

## Historia natural

La historia natural de la CM no ha sido bien definida. La mayoría de las evidencias hablan de que se trata de un problema benigno y de larga evolución. Su curso clínico es variable. Los síntomas son moderados y puede ocurrir la remisión espontánea. Un grupo informó que 85% de los pacientes con CL y 74% de los sujetos con CC presentaron una resolución o una mejoría considerable. Otro estudio de pacientes con CC con seguimiento durante 10 años mostró que después de ese lapso en sólo 48.9% de ellos había desaparecido por completo la diarrea. Otro estudio de seguimiento mostró que en las características histológicas de la CM puede haber cambios que incluso hagan pensar que la CC y la CL sean una misma entidad. También parece haber acuerdo en que la CM no sólo no es un problema premaligno, sino que por el contrario, los pacientes con la enfermedad tienen un riesgo menor de desarrollar adenomas y carcinoma colorrectal.

## Tratamiento

En el algoritmo del tratamiento (figura 24–1) lo primero que hay que hacer es suspender cualquier medicamento que pudiera estar ocasionándola, en particular los AINE y los IBP. De igual forma, deben retirarse elementos de la dieta como cafeína, edulcorantes, leche y derivados lácteos, así como suplementos dietéticos y compuestos herbolarios. Hay varios medicamentos que tienen eficacia en el tratamiento, con distintos niveles de evidencia, y es recomendable iniciar por pasos. En el primer paso se recomiendan los antidiarreicos como la loperamida en dosis de 2 a 16 mg/día y también el subsalicilato de bismuto en dosis de dos a tres tabletas, tres veces al día. Si los síntomas son más severos o no hay respuesta puede optarse por un segundo paso, que sería el uso de esteroides, en particular la budesonida, que no sólo es el medicamento de elección, sino del que se tienen mejores resultados terapéuticos. En dosis de 6 mg/día ha demostrado ser mejor que el placebo en la remisión de los síntomas y en la mejoría histológica. Cuando se logra la mejoría es conveniente reducir la dosis a 3 mg diarios o cada tercer día. Desafortunadamente, la frecuencia de recaídas es alta una vez que se ha suspendido, por lo que podría ser necesario utilizarla por largos periodos, teniendo cuidado desde luego de evitar y detectar los efectos que los esteroides producen a largo plazo. En el tercer paso, para aquellos que no responden o que tienen intolerancia a la budesonida, debe considerarse los aminosalicilatos y los agentes "atrapadores" de ácidos biliares. La sulfasalazina o la mesalamina en dosis de 2 a 4 g/día han demostrado ser útiles en estudios clínicos controlados. La colestiramina en dosis de 4 a 20 g/día también ha demostrado ser útil en controlar la diarrea y otros síntomas, aunque algunos pacientes no la toleran por su textura. Productos semejantes (como el colesevalam) pueden ser más tolerables. En el cuarto paso debe considerarse los siguientes compuestos: prednisona en dosis de 10 a 50 mg/día, azatioprina en dosis de 2 a 2.5 mg/kg, metotrexato, metronidazol, eritromicina y octreótide, entre otros. Todos los compuestos mencionados de este paso tienen un menor nivel de evidencia terapéutica y no están tan respaldados por estudios clínicos controlados. Finalmente el quinto paso, colectomía con ileostomía, está reservado para aquellos casos (por fortuna son los menos) que no hayan respondido a todos los medicamentos descritos.

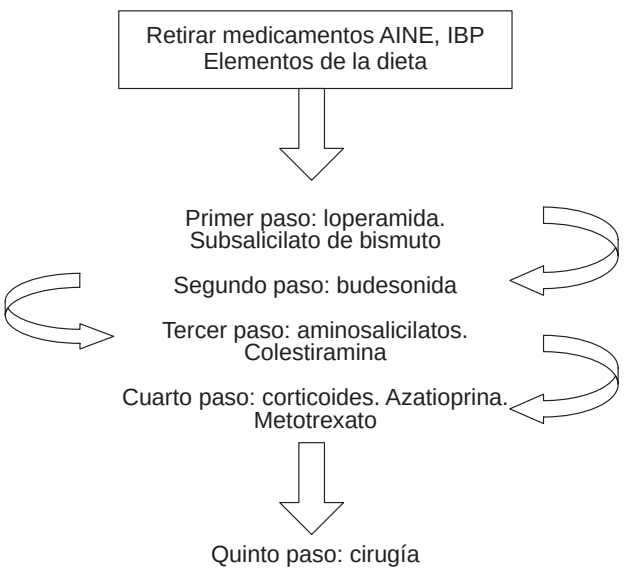



**Figura 24–1.** Algoritmo para el tratamiento de la colitis microscópica.

## COLITIS SEUDOMEMBRANOSA

La colitis seudomembranosa (CPM) es una enfermedad inflamatoria del colon que se caracteriza por placas exudativas amarillentas que semejan membranas y es parte

de un gran espectro de situaciones que produce el *Clostridium difficile* (CD), y que van desde el estado de portador hasta cuadros severos de megacolon tóxico, colitis fulminante y muerte. El CD es un bacilo anaerobio, grampositivo formador de esporas que fue aislado por primera vez en 1935 en la flora fecal de neonatos sanos y apenas en 1978 se le asoció a enfermedad. Tiene gran capacidad patogénica que ejerce principalmente a través de sus dos exotoxinas, A y B. Es la causa más común de diarrea (CDAD) en sujetos hospitalizados en todo el mundo. También es causa de diarrea en la comunidad.

## Epidemiología

El CD es un componente poco común de la flora normal del colon y está presente en de 3 a 5% de sujetos asintomáticos. En EUA el CD es el causante de diarrea en la comunidad, entre 6.9 y 46 casos por cada 100 000 personas por año. Datos procedentes de varios países afirman que de 11 a 28% de los pacientes que tienen infección por CD la adquirieron en la comunidad.

En los últimos años ha logrado una gran relevancia debido a un preocupante incremento en su frecuencia y en su morbimortalidad en todo el orbe. En el Reino Unido, por ejemplo, su incidencia ha aumentado unas 50 veces de 1990 a la fecha. También se ha documentado un aumento de casos en más de 40 estados de EUA, en todas las provincias de Canadá y en numerosos países de Europa. Una de las explicaciones es la aparición de cepas más virulentas del bacilo, en particular la denominada BI/NAP1/027, que produce una tercera toxina binaria que le confiere una gran patogenicidad y una alta resistencia a fluoroquinolonas. De 1999 a 2004 se observó un incremento de 5.7 a 23.7 en la mortalidad por cada millón de habitantes.

## Patogénesis

La patogénesis de la infección por CD requiere las siguientes condiciones:

a. Alteración de la microflora o de la motilidad normal del colon (o de ambas) por antibióticos u otras causas.
b. Ingestión del CD o sus esporas y su colonización en la mucosa del colon.
c. Liberación de sus toxinas A y B en la luz del órgano.
d. Introducción y unión de éstas en los colonocitos.
e. Daño mucoso (colitis).

Los factores del huésped y en particular la respuesta inmunitaria a las toxinas del CD pueden definir si el sujeto permanecerá como portador asintomático o desarrollará colitis.

## Factores de riesgo

Tanto en el adulto como en el niño se han identificado numerosos factores que aumentan el riesgo de desarrollar infección por CD. Entre los relacionados con el paciente sobresalen:

a. Sexo masculino.
b. Edad mayor de 65 años.
c. Raza caucásica.
d. Factores genéticos (polimorfismo –251 A/T para IL–8).
e. Prolongada estancia hospitalaria.
f. Cirugía gastrointestinal previa.
g. Comorbilidades.
h. Desnutrición.
i. Inmunodeficiencias y VIH.
j. Hipoalbuminemia.

Entre las relacionadas con el tratamiento están uso prolongado de antibióticos, en particular clindamicina, cefalosporinas, ampicilina/amoxicilina, macrólidos y quinolonas; agentes antineoplásicos, corticoides e IBP. Estos últimos han sido los más extensamente estudiados y en fecha reciente la FDA ha anunciado que su uso está asociado a un mayor riesgo de contraer infección por CD y de disparar problemas gastrointestinales serios.

## Cuadro clínico

El *Clostridium difficile* se adquiere por vía oral; la colonización ocurre durante o después de la administración de antibióticos, y después de un periodo de incubación de un día a seis semanas los sujetos infectados pueden no sufrir daño alguno, no presentar síntomas y permanecer como portadores asintomáticos, o bien pueden manifestar síntomas leves como diarrea acuosa e indolora y autolimitada, o diarrea más profusa, fiebre, leucocitosis, calambres abdominales, artralgias o cuadros graves con colitis seudomembranosa, manifestaciones sistémicas, fiebre elevada, anorexia, náusea y vómito. En casos todavía más graves puede presentarse colitis fulminante con megacolon tóxico y muerte.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

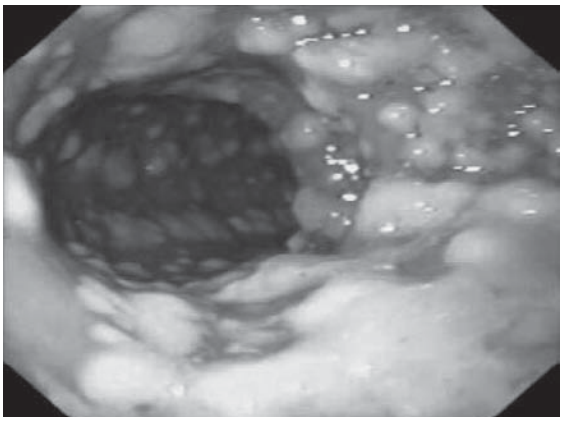


**Figura 24–2.** Imagen de la colitis seudomembranosa.

## Diagnóstico

Para poder hacer un diagnóstico de CDAD los datos clínicos son importantes. Hay que pensar en ella en todo paciente hospitalizado que haya recibido antibióticos, que desarrolle diarrea y fiebre y que presente seudomembranas en la exploración colonoscópica con una imagen (figura 24–2), que es casi patognomónica y consiste en alteración severa de la mucosa que se encuentra sustituida por placas exudativas amarillentas, prominentes y que casi semejan nódulos. La confirmación del diagnóstico se puede hacer mediante la detección de toxinas A y B en heces, de preferencia mediante PCR. La prueba de citotoxicidad de las toxinas es el estándar de oro, ya que detecta cantidades menores de 10 pg de toxina. La mayoría de los laboratorios determinan la presencia de toxinas A y B mediante ELISA o inmunocromatografía. En laboratorios especializados se dispone de técnicas como el PCR de tiempo real y Multiplex, que permiten un diagnóstico rápido y la identificación del genoma de la bacteria, lo cual puede traer grandes ventajas terapéuticas y en particular para adoptar las medidas profilácticas más eficaces.

## Pronóstico

Debido a la alta frecuencia con que algunos sujetos pueden presentar complicaciones serias y mortales de la infección por CD, se ha vuelto imperativo identificar a los individuos en riesgo de desarrollar estas peligrosas eventualidades. Después de analizar los factores que pudieran indicar algunas características distintivas de los pacientes a quienes les fue muy mal se observó que la leucocitosis severa y la elevación de la creatinina, así como algunas alteraciones del colon observadas por TC, son predictores de eventos adversos serios. Los sujetos que presenten estas alteraciones deben recibir cuidados intensivos y posiblemente cirugía temprana.

## Recurrencia

Otra de las características de la CDAD es la alta frecuencia de recurrencias, con índices cada vez más altos en años recientes; pueden presentarse hasta en 20% de los casos o cifras aún mayores. De 2003 a 2004 se observaron en Quebec índices de recurrencias de hasta 47%. Dichas recurrencias pueden ocurrir al cabo de pocos días o varios meses después, y representar un verdadero reto terapéutico. Cuando ocurren estas situaciones es necesario echar mano de recursos que incluyen antibióticos, medidas para restablecer la flora nativa e inmunomoduladores. Hay informes relacionados con el empleo de anticuerpos monoclonales humanos, los cuales pueden ser de utilidad para disminuir la severidad de estas infecciones y evitar las recurrencias. También se ha logrado disminuir el número de recurrencias mediante el empleo de un antibiótico macrocíclico, el OPT–80, en dosis de 200 mg bid por 10 días.

## Tratamiento

Se dispone en la actualidad de diferentes recursos y estrategias (cuadro 24–1) para el manejo inicial y de las recurrencias de la infección por *Clostridium difficile*. En el portador asintomático no hay que dar tratamiento alguno. En los casos con síntomas leves o moderados es necesario retirar los antibióticos, aislar al paciente, corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos existentes, mejorar el estado nutricional y administrar metronidazol o vancomicina, que son los medicamentos de elección. El primero debe usarse por vía oral o intravenosa en dosis de 500 mg tres veces al día, y el segundo en dosis de 250 mg cuatro veces al día. En casos severos pueden usarse ambos.

La falta de respuesta que se tiene con algunos medicamentos y la resistencia que desarrollan algunos sujetos al metronidazol y a la vancomicina han obligado a buscar otros recursos. Tal es el caso de la rifaximina y otros compuestos, como el ácido fusídico, la nitazoxanida y algunos más recientes como la fidaxomicina, que hasta ahora no han demostrado ser superiores al metronidazol ni a la vancomicina. La inmunoglobulina intravenosa puede ser efectiva en algunos casos de diarrea severa y utilizarse en pacientes en quienes no es posible

**Cuadro 24–1. Recursos y estrategias para el tratamiento de la colitis seudomembranosa**

| Grado | Recursos |
|---|---|
| Portador | Ningún tratamiento |
| Medio – moderado | Retirar antibióticos |
| | Hidratación aislamiento |
| | ¿Probióticos? |
| | Metronidazol VO 500 mg x 3 o metronidazol IV 500 mg x 3 o vancomicina 125 mg x 4 |
| Severo | Igual que el anterior |
| | Metronidazol IV + vancomicina VO |
| | Otros antibióticos (rifaximina, fidaxomicina), nitazoxanida |
| | Inmunoglobulina |
| Recurrencias | Inmunomoduladores |
| | Anticuerpos monoclonales |
| | Antibióticos (OPT–80) |
| Fulminante | Trasplante fecal |
| | Cirugía |

la cirugía. Finalmente, y en virtud del comportamiento tan agresivo de *Clostridium difficile* y del incremento de los casos de resistencia a los tratamientos disponibles, se buscan nuevos abordajes terapéuticos. Uno de ellos es el trasplante fecal administrado por enema o por vía transcolonoscópica. Cada día aparecen en la literatura más informes sobre este recurso.

## COLITIS POSRADIACIÓN

Las radiaciones ionizantes utilizadas para el tratamiento de las lesiones malignas abdominopélvicas pueden producir efectos colaterales adversos sobre el aparato gastrointestinal en forma aguda inmediatamente después de una sesión de radioterapia, y manifestarse como diarrea y náusea o en forma crónica meses o años después de un tratamiento, afectando al colon y en particular al rectosigmoides y produciendo ulceraciones, estenosis u obstrucción. La incidencia y la severidad de las lesiones dependen de la dosis total de radiaciones, del tamaño de la fracción de radiación, del volumen, de las técnicas y del uso concomitante de otras modalidades, como quimioterapia y cirugía.

En la actualidad se conocen los mecanismos de las radiaciones para producir el daño sobre la apoptosis y las citocinas.

La colitis y la proctitis posradiación se presentan usualmente de seis meses a cinco años después de la radioterapia y dependen de las dosis de radiación empleadas. En el tratamiento del cáncer testicular la colitis se presentó en 18% de los casos cuando se usó una dosis de 45 Gy y en 37% cuando la dosis utilizada fue de 60 a 63 Gy. En el tratamiento del cáncer rectal la dosis de radiación más comúnmente empleada es de 45 a 54 Gy, mientras que en el de próstata y en el cervical son de 60 a 80 Gy.

### Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependerán del grado y la extensión del daño sobre el órgano. Puede haber una pancolitis, que clínicamente semeja una enfermedad inflamatoria intestinal, con diarrea crónica sanguinolenta y ataque al estado general, o alteraciones limitadas al rectosigmoides, lo más común, que se manifiesta también por diarrea crónica, con sangre, heces escasas, tenesmo y dolor rectal. En ocasiones hay fístulas y estenosis que aumentan los síntomas ya descritos.

### Diagnóstico

El antecedente de una radioterapia (aunque ésta haya sido muchos años antes), la presentación de diarrea con sangre y la identificación endoscópica de una mucosa hiperémica, con telangiectasias, úlceras circunferencia-

**Cuadro 24–2. Algunos de los elementos que se han empleado en el tratamiento de la colitis posradiación**

| Recursos |
|---|
| Dieta de bajo residuo + subsalicilato de bismuto u opiáceos |
| Loperamida o difenoxilato. Anticolinérgicos |
| Aminosalicilatos |
| Colestiramina |
| Esteroides |
| Sucralfato |
| Ácidos grasos de cadena corta |
| Análogos de prostaglandinas |
| Probióticos |
| Inhibidores de la ciclooxigenasa 2, Rho cinasa, TNF–α, IL–11 humana recombinante |
| Nutrición parenteral |
| Oxígeno hiperbárico |
| Control endoscópico de la hemorragia. Dilataciones |
| Cirugía |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

les y sangrado, hacen el diagnóstico. Histológicamente se aprecia endarteritis, mezcla de células inflamatorias que incluyen linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos.

Puede haber criptitis y necrosis epitelial y también atrofia y fibrosis de la capa submucosa.

## Tratamiento

No hay un tratamiento específico ni realmente curativo. Existe una enorme lista de medicamentos y recursos (cuadro 24–2) que se han utilizando para el tratamiento de este problema. Los que han demostrado ser eficaces incluyen la colestiramina, que en dosis de 4 g tres veces al día puede disminuir la diarrea en algunos casos. La dieta baja en fibra combinada con subsalicilato de bismuto u opiáceos puede ayudar a los sujetos con diarrea moderada. También se han estudiado los salicilatos y los inhibidores de prostaglandinas como el misoprostol, pero sus efectos benéficos son limitados. En casos severos se han utilizado los esteroides, también con resultados muy pobres. Igual cosa puede decirse de la sulfasalazina, el glutatión y los antioxidantes. Hay informes escasos de la utilidad del sucralfato en enema en pacientes con proctocolitis no muy severas. Se han realizado numerosos intentos con el empleo de inhibidores de ciclooxigenasa 2, Rho cinasa y compuestos anti IL–6R, aunque con resultados más bien decepcionantes. La endoscopia puede ser útil en la detención de la hemorragia con argón plasma u otros métodos, o para la dilatación de lesiones estenóticas. Finalmente, la cirugía puede resolver de manera parcial algunas complicaciones o situaciones de casos difíciles y rebeldes a los tratamientos y recursos mencionados.

## REFERENCIAS

### Colitis microscópicas


1. Abdo AA, Urbanski SJ, Beck PL: Lymphocytic and collagenous colitis: the emerging entity of microscopic colitis. An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2003;17:425–432.
2. Aceves G: Colitis microscópicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;Supl 1(75):35–37.
3. Beaugerie L, Pardi DS: Review article: drug–induced microscopic colitis–proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:277–284.
4. Bjornbak C, Engel JH, Nielsen L: Microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1225–1234.
5. Capurzo G, Marignani M, Attilia F *et al.:* Lansoprazole–induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective case–series and systematic review of the literature. *Dis Liv Dis* 2011;43:380–385.
6. Carmona S, Álvarez Tostado F *et al.:* La utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:350–354.
7. Carmona SR, Carrera AMA, Pérez ARM: Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:39–45.
8. Chande N, MacDonald J: Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:235–241.
9. Cornaggia M, Leutner M, Mescole C *et al.:* Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: the histology report. *Dis Liv Dis* 2011;43S:S293–S303.
10. Freeman HJ, Weinstein WM, Shnitka TK *et al.:* Watery diarrhea syndrome associated with a lesion of the colonic basement membrane–lamina propria interface. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1976;9:45–49.
11. Geboes K, Villanacci V: Terminology for the diagnosis of colitis. *J Clin Pathol* 2005;58:1133–1134.
12. González N, Guerra L, Sanguinetti A: Prevalence of microscopic colitis in a group of patients from Montevideo, Uruguay. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:216–220.
13. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J *et al.:* Health–related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liv Dis* 2011;43:102–109.
14. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA *et al.:* Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case–control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1124–1128.
15. Koutroubakis IE: Spectrum of non–inflammatory bowel disease and non–infectious colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7277–7279.
16. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM *et al.:* Lymphocytic (microscopic) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20:18–28.
17. Limsuli D: Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:175–181.
18. Lindstrom CG: "Collagenous colitis" with watery diarrhea. A new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87–89.
19. Liszka L, Woszczyk D: Histopathological diagnosis of microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:792–797.
20. Lorenzo Zúñiga L, Moreno V, Boix J: The diagnostic value of colonoscopic biopsies in patients with chronic diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:378–379.
21. Madisch A, Miehlke S, Linder F *et al.:* Collagenous colitis. A ten year follow–up study. *Gastroenterology* 2006;130 (Suppl 2):A–621.
22. Mahan D, Goldblum JR, Xiao SY *et al.:* Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Adv Anat Pathol* 2012;19:28–38.

23. Matuchansky C: Microscopic colitis and disease associations. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:819–820.
24. Miehlke S, Madisch A *et al.:* Long–term follow–up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1115–1119.
25. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J: Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol* 2011;17:1996–2002.
26. Ozdi K, Sahin A, Calhan T *et al.:* The frequency of microscopic and focal active colitis in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2011;11:96–101.
27. Pardi DS: Miscellaneous colitides. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:76–81.
28. Pardi DS, Kelly CP: Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011;140:1155–1165.
29. Read NW, Krejs GJ, Read MG *et al.:* Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264–271.
30. Remes TJM, Azamar JAA: Colitis microscópica: ¿entidad no buscada? En: Torre DA, Sánchez ÁJF, Hernández CJ, Uribe EM (eds.): *Nuevos abordajes clínicos, endoscópicos y quirúrgicos en gastroenterología.* 1ª ed. México, Tentero Comunicación, 2011:199–204.
31. Rubio TA, Martínez SJ, García LJ *et al.:* Microscopic colitides: a single center experience in Mexico. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1031–1036.
32. Sherid M, Ehrenpreis ED: Types of colitis based on histology. *Dis Month* 2011;57:457–489.
33. Solana de Lope J: Colitis microscópica. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:33–34.
34. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA: Prednisolone and budesonide for short– and long–term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta–analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;10:881–890.
35. Suzuki G, Mellander MR, Suzuki A *et al.:* Usefulness of colonoscopic examination with indigo carmine in diagnosing microscopic colitis. *Endoscopy* 2011;43:1100–1104.
36. Temmerman F: Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature. *Dig Dis* 2009;27 (Suppl 1):137–145.
37. Villanacci V, Manenti S, Antonelli E *et al.:* Non–IBD colitides: clinically useful histopathological clues. *Rev Esp Enf Dig* 2011;103:366–372.
38. Wall GC, Schirmer LL, Page MJ: Pharmacotherapy for microscopic colitis. *Pharmacotherapy* 2007;27:425–433.
39. Williams JJ, Beck PL, Andrews CN: Microscopic colitis, a common cause of diarrhea in older adults. *Age Ageing* 2010;39:162–168.
40. Yen EF, Pokhrel B, Du H *et al.:* Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011.
41. Yen EF, Pardi DS: Review article: microscopic colitis–lymphocitic, collagenous and "mast cell" colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:21–32.
42. Yen EF, Pokhrel B, Bianchi LK *et al.:* Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with microscopic colitis. *Dis Dis Sci* 2012;57:161–169.


## Colitis seudomembranosa


43. Abreu MT, Harpaz N: Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:295–301.
44. Akkila PE, Uusitalo SR *et al.:* Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490–496.
45. Bartlett JG, Gerding DN: Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46: S12–S18.
46. Canales SMR, Gil de Gómez BMJ, Vázquez MAM: Colitis pseudomembranosa en atención primaria. *Semergen* 2010;36:593–596.
47. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S *et al.:* Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431–455.
48. Cornely OA, Crook DW, Poirier ER *et al.:* Fidaxomicin *versus* vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and USA: a double–blind, non–inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012.
49. Deshpande A, Pant CH, Pasupuleti V *et al.:* Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta–analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225–233.
50. Efron PA, Mazuski JE: *Clostridium difficile* colitis. *Surg Clin N Am* 2009;89:483–500.
51. Kahanna S, Pardi DS, Aronson SL *et al.:* The epidemiology of community–acquired *Clostridium difficile* infection: a population–based study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:89–95.
52. Kassam Z, Hundai R, Marshall JK *et al.:* Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2012;172:191–193.
53. Kelly CP: Antibiotic–associated diarrhea, pseudomembranous enterocolitis, and *Clostridium difficile*–associated diarrhea and colitis. En: Feldman M (ed.): *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders, 2010:1891–1898.
54. Leffler DA, Lamont TJ: Treatment of *Clostridium difficile*–associated disease. *Gastroenterology* 2009;136:899–1912.
55. Lo Vecchio A, Zacur GM: *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:1–9.
56. Luna RA, Boyanton BL *et al.:* Rapid stool–based diagnosis of *Clostridium difficile* infections by real–time PCR in a children's hospital. *J Clin Microbiol* 2011;49:851–857.
57. Meng X, Zhang H, Tsang TT: A novel Multiplex PCR assay for detection of TCDA, TCDB, TCDC, TCDD and Edu2 genes from *Clostridium difficile* genomic DNA. *Gastroenterology* 2009;877.
58. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H *et al.:* Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*–associated diarrhea in adults (review). *The Cochrane Library* 2011;9:1–22.
59. O'Connor JR: *Clostridium difficile* infection caused by epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009;13: 1913–1924.
60. Poutanen SM: *Clostridium difficile*–associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171:51–58.
61. Santoyo Valenzuela R: Diarrea infecciosa. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74(Supl 1):34–38.
62. Walker SA, Eyre DW, Wyllie DH *et al.:* Characterization of *Clostridium difficile* hospital ward–based transmission using


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

extensive epidemiological data and molecular typing. *Plo S Medicine* 2012;9:1–11.

## Colitis posradiación

63. Andreyev J: Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2008;8:1007–1017.
64. Kountouras J, Zavos CH: Recent advances in the management of radiation colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14: 7289–7301.
65. Nielsen OH, Vainer B, Rask MJ: Non–IBD and noninfectious colitis. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2008:5:28–39.

Capítulo 25

# Colitis isquémica

*Gonzalo Torres Villalobos, Juan Pablo Arroyo, Nashla Hamdan Pérez*

## DEFINICIÓN

La colitis isquémica (CI) es la enfermedad isquémica más común del tracto gastrointestinal; fue descrita por primera vez por Boley y col. El término "colitis isquémica" fue acuñado por Marston y col. y se refiere clásicamente a la enfermedad causada por una alteración no oclusiva en el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al colon que puede generar lesiones reversibles o irreversibles, y que va acompañada de una morbimortalidad elevada sobre todo si no se realizan un diagnóstico y un tratamiento oportunos.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de CI es de aproximadamente 4.5 a 44 casos/100 000 personas por año y es responsable de cerca de 1 de cada 2 000 hospitalizaciones; representa entre 50 y 60% de los casos de isquemia gastrointestinal. Existe un aumento del riesgo en pacientes mayores de 65 años de edad, mujeres y pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; se cree que la incidencia puede ser mayor debido a casos de CI no diagnosticados. Esta patología se ha asociado de manera independiente con diabetes mellitus, dislipidemia, falla cardiaca, enfermedad vascular periférica, tratamiento con digoxina y Aspirina®. También se han descrito como factores de riesgo enfermedad vascular de pequeños vasos, vasculitis, amiloidosis, estados de hipercoagulabilidad, estados de hipoperfusión asociados a falla cardiaca, actividad física extenuante, hipotensión transitoria transoperatoria, choque, obstrucción mecánica del colon (secundaria a tumores, adhesiones, vólvulos o hernias), entre otros. El uso de ciertos medicamentos se ha asociado al desarrollo de CI, en particular el de aquellos que tengan un efecto presor sobre pequeños vasos, además de antibióticos, agentes de quimioterapia, diuréticos, moduladores de serotonina, laxantes y antiinflamatorios no esteroideos.[9] Uno de los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo de CI es la reconstrucción aórtica llevada a cabo en la reparación de aneurismas abdominales después de la cual de 2 a 3% de los pacientes desarrollan CI. Se cree que esto se debe al uso del *cross–clamp* aórtico que se coloca proximal a la arteria mesentérica superior y que conlleva una disminución en la perfusión intestinal durante la reparación aórtica. Se ha descrito una variante de CI que ocurre en corredores extremos, posiblemente debido a una redistribución de flujo durante el ejercicio y una disminución de la perfusión intestinal.

## FISIOPATOLOGÍA

La CI es una inflamación no infecciosa del colon causada por una disminución del aporte sanguíneo en una región específica del colon, por lo general ocasionada por una disminución en la presión de perfusión sistémica o

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 25–1. Agentes etiológicos de la colitis isquémica**

| | |
|---|---|
| Hipoperfusión sistémica | Falla cardiaca |
| | Choque séptico |
| | Choque hipovolémico |
| | Pancreatitis |
| | Cirugía cardiovascular *(bypass* coronario, reparación de aorta) |
| | Anafilaxis |
| Trombosis o embolismo | Hipercoagulabilidad (congénita/adquirida) |
| | Embolismo cardiaco |
| | Émbolo de colesterol |
| Enfermedad de pequeños vasos | Aterosclerosis (diabetes mellitus, HTN, hiperlipidemia) |
| | Vasculitis (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener) |
| | Artritis reumatoide |
| | Radiación |
| | Amiloidosis |
| Iatrógena | Ligadura de arteria mesentérica inferior |
| | Hematoma posCPRE |
| Medicamentos | Antihipertensivos |
| | Digoxina |
| | Cocaína |
| | AINE |
| | Vasopresores |
| | Psicotrópicos |

por una oclusión vascular (macrovascular o microvascular) (cuadro 25–1).

La anatomía vascular del colon hace que ciertas áreas sean más susceptibles a variaciones en la perfusión, en particular aquellas en donde ocurre la transición entre la irrigación dada por la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior (ángulo esplénico del colon o punto de Griffith) y la transición entre la arteria mesentérica inferior y las arterias rectales (unión rectosigmoidea o punto de Sudek). Estas zonas se describen como zonas limítrofes debido a la labilidad teórica del aporte vascular. En particular, el ángulo esplénico es lábil a la falta de perfusión debido a que la arteria marginal de Drummond está ausente en 5% de la población, lo cual puede dejar un área de entre 1.2 y 2.8 $cm^2$ sin vasos rectos. A pesar de las diferencias en irrigación, la CI puede ocurrir en cualquier lugar del colon, aunque 25% de los casos involucran al ángulo esplénico y 75% al colon izquierdo (la incidencia de CI en colon derecho es baja).

Se cree que, más que por una oclusión vascular específica en un vaso sanguíneo, la CI está causada por un compromiso de la perfusión agudo y autolimitado, en el cual el oxígeno es insuficiente para mantener un metabolismo adecuado del colon. Esto puede deberse a que los vasos rectos colónicos son particularmente sensibles al vasoespasmo, en especial ante los incrementos de angiotensina II y otras sustancias vasoactivas.

El espectro clínico de la CI puede ir desde casos subclínicos autolimitados que no requieren tratamiento médico hasta la necrosis con perforación y muerte. Se puede clasificar la CI en colitis isquémica gangrenosa y colitis isquémica no gangrenosa (involucra mucosa y submucosa), y a su vez se puede subdividir también en transitoria o crónica. La forma no gangrenosa constituye cerca de 80 a 85% de los pacientes, es transitoria y reversible en aproximadamente 50% de los casos. La forma gangrenosa involucra el espesor total de la pared colónica, lo que facilita la perforación. La forma crónica puede presentarse como colitis segmentaria crónica o estenosis colónica. En el subtipo transitorio existe afección de la mucosa y submucosa con resolución anatómica y funcional en dos semanas; en el subtipo crónico la afección puede llegar hasta la *muscularis propria* y el tejido afectado es reemplazado por tejido fibrótico, pudiendo ocasionar áreas de estenosis.

Los cambios histológicos asociados a la CI varían dependiendo del tiempo de isquemia. La mucosa del sitio afectado desde el punto de vista macroscópico puede estar edematizada, hemorrágica, friable o ulcerada. Los cambios microscópicos son cambios no específicos que incluyen edema, distorsión de las criptas mucosas, hemorragia mucosa o submucosa, infiltración inflamatoria de la lámina propia, tejido de granulación, tapones plaquetarios y necrosis. En CI no gangrenosa la mucosa se puede ver edematizada, hemorrágica o con necrosis parcial que puede llegar a estar ulcerada.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica varía dependiendo de la causa, el grado de obstrucción vascular, la circulación colateral y la presencia de comorbilidades. La presentación típica incluye dolor abdominal localizado en el cuadrante inferior izquierdo (en la mayoría de los casos), de moderada intensidad, de inicio abrupto, tipo calambre, usualmente acompañado de sensación de evacuar. A la exploración hay dolor a la palpación en la región del colon que se encuentre afectada (por lo general el colon izquierdo o el ángulo esplénico). Se puede asociar a tenesmo y hematoquecia que comienza cerca de las 24 h pos-

teriores al inicio del dolor, sin que se trate de una hemorragia profusa o comprometa el estado hemodinámico del paciente. En caso de existir sangrado rectal, suele ser mínimo. La fiebre es inusual, pero la leucocitosis es común; las anormalidades en los estudios de laboratorio se correlacionan con la severidad de la isquemia. En ocasiones se asocia a íleo con distensión abdominal, anorexia, náusea y vómito. En casos de isquemia severa (CI gangrenosa) puede haber datos de irritación peritoneal junto con acidosis metabólica y en algunos casos choque séptico. Es importante diferenciar entre colitis isquémica e isquemia mesentérica aguda, la cual es más grave y requiere manejo inmediato. Por lo general los pacientes con isquemia mesentérica aguda se presentan con dolor abdominal muy intenso de inicio súbito que no corresponde a los hallazgos en la exploración física, y presentan hematoquecia solamente en fases tardías del evento de isquemia.

## DIAGNÓSTICO

La CI debe ser parte del diagnóstico diferencial en cualquier paciente que se presente con diarrea, hematoquecia o dolor abdominal. Hay que tomar en cuenta factores predisponentes de CI como actividad física extenuante, deshidratación, uso de drogas ilícitas, estados de hipercoagulabilidad, cirugía aórtica, eventos cardiovasculares con hipotensión asociada y lesiones obstructivas del colon. El uso de evaluaciones clínicas seriadas puede ser de utilidad en pacientes con un cuadro poco claro. Los principales diagnósticos diferenciales por considerar son neoplasias, procesos inflamatorios e infecciosos como colitis infecciosa *(Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *E. coli* O157:H7), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis seudomembranosa, diverticulitis y cáncer de colon.[6,9] La presencia de datos de irritación peritoneal a la exploración física constituye una indicación de cirugía de urgencia debido a la posibilidad de perforación, necrosis transmural (gangrena) y colitis fulminante.

Los estudios de laboratorio en este contexto clínico pueden servir para descartar otros diagnósticos; sin embargo, la leucocitosis, amilasa, alfa–GST o marcadores de isquemia como lactato, deshidrogenasa láctica o CPK no son específicos para el diagnóstico de CI. Su elevación se ha asociado con la presencia de isquemia, por lo que su utilidad en fases tempranas de CI es limitada.

Los estudios de imagen (como rayos X de abdomen) tienen cierta utilidad, pero la tomografía axial computarizada (TAC) es, sin lugar a dudas, más útil para el diagnóstico de CI. Las placas simples de abdomen pueden revelar hallazgos no específicos, como engrosamiento de la pared, neumatosis intestinal (aire intramural intestinal), asas intestinales distendidas y edema de mucosa en hasta 21% de los pacientes; sin embargo, su utilidad proviene de la posibilidad de descartar otras patologías, entre ellas una perforación intestinal que requiera manejo urgente. El uso del bario se debe a que ha sido reemplazado por el uso de la colonoscopia, la cual es capaz de obtener una biopsia de ser necesario. El uso del ultrasonido abdominal para el diagnóstico se ve limitado debido a la incidencia de falsos negativos.

La colonoscopia con biopsia se considera el estándar de oro para el diagnóstico de CI, a pesar de que muchas veces los hallazgos son poco específicos y dependen del momento en que se realice el estudio. Por lo general se recomienda una colonoscopia temprana (< 48 h) para poder realizar un diagnóstico adecuado. En estados tempranos de isquemia se pueden ver zonas pequeñas de hemorragia alternando con áreas de mucosa pálida y edematizada. Posteriormente se puede llegar a ver eritema segmentario con o sin sangrado y ulceraciones de la mucosa. En casos de isquemia severa la mucosa se puede ver francamente cianótica, opaca y de coloración gris oscuro. La presencia de seudomembranas en colonoscopia es común y pueden estar presentes incluso si no hay infección por *Clostridium difficile.* El hallazgo de un segmento longitudinal de tejido que esté ulcerado o inflamado es característico pero no específico de CI. Es importante diferenciar entre colitis isquémica y enfermedad inflamatoria intestinal, ya que la presentación clínica y los hallazgos en estudios de imagen de ambas enfermedades son similares. Los hallazgos colonoscópicos que ayudan a diferenciarlas y que se presentan más en CI son alteración segmentaria de la mucosa, transición abrupta entre mucosa normal y mucosa afectada, no involucro rectal y resolución rápida de los hallazgos en colonoscopias seriadas. Es preferible realizar una colonoscopia *vs.* sigmoidoscopia en la mayoría de los pacientes debido a que en 30 a 40% de los casos la CI ocurre proximal al ángulo esplénico, además de que la CI de colon derecho lleva un pronóstico más grave, por lo cual es importante descartar su presencia. Hay que tener un cuidado particular en limitar el uso de insuflación al mínimo durante la colonoscopia, ya que se puede precipitar una perforación.

El uso de la TAC en pacientes con dolor abdominal es primordial y, en pacientes con CI, 89% de ellos pueden tener hallazgos significativos. Los hallazgos más comunes son el engrosamiento de la pared intestinal y la neumatosis intestinal en casos de infarto o isquemia transmural, lo que permite evaluar diagnósticos diferenciales.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El empleo de la angiografía para diagnóstico de CI no se recomienda debido a que en la mayoría de los casos los vasos mesentéricos no presentan ningún tipo de obstrucción.

## TRATAMIENTO

El tratamiento depende del estado clínico del paciente. En un paciente con un cuadro de perforación intestinal y choque séptico se debe dar manejo agresivo con líquidos y antibióticos de amplio espectro y cirugía. El uso de vasopresores es debatido debido a que pueden generar mayor isquemia del colon y complicar aún más el manejo. Los pacientes que ofrecen un reto diagnóstico y terapéutico son los que presentan dolor abdominal leve y hematoquecia con hallazgos inespecíficos de laboratorio y gabinete; es en estos pacientes en quienes el manejo no ha sido definido de manera concluyente. Algunos de estos pacientes pueden evolucionar a regresión y curación espontánea, mientras que otros pueden tener progresión y empeoramiento clínico. Una revisión reciente sugiere que debido a la falta de estudios donde se comparen tratamientos no existe consenso sobre el manejo, excepto en casos asociados a datos de irritación peritoneal, donde el manejo es de preferencia quirúrgico. Hay que tomar en cuenta que la hematoquecia asociada a CI va acompañada de una morbimortalidad mucho mayor que la hematoquecia producida por otros diagnósticos de sangrado colónico. Adicionalmente, un estudio retrospectivo identificó que la mortalidad en pacientes manejados sin cirugía aún es alta, por lo cual la elección de manejo conservador basado en ausencia de evidencia de isquemia en estudios radiológicos no garantiza un resultado favorable. Por todo esto el manejo de los pacientes con probable CI que no presentan inicialmente datos de irritación peritoneal es controvertido. Brandt y col. y Elder y col. proponen el algoritmo diagnóstico y terapéutico para manejar pacientes con CI que se presenta en la figura 25–1.

## CONTROVERSIAS

La definición clásica de colitis isquémica ha sido motivo de debate recientemente debido a la falta de eviden-

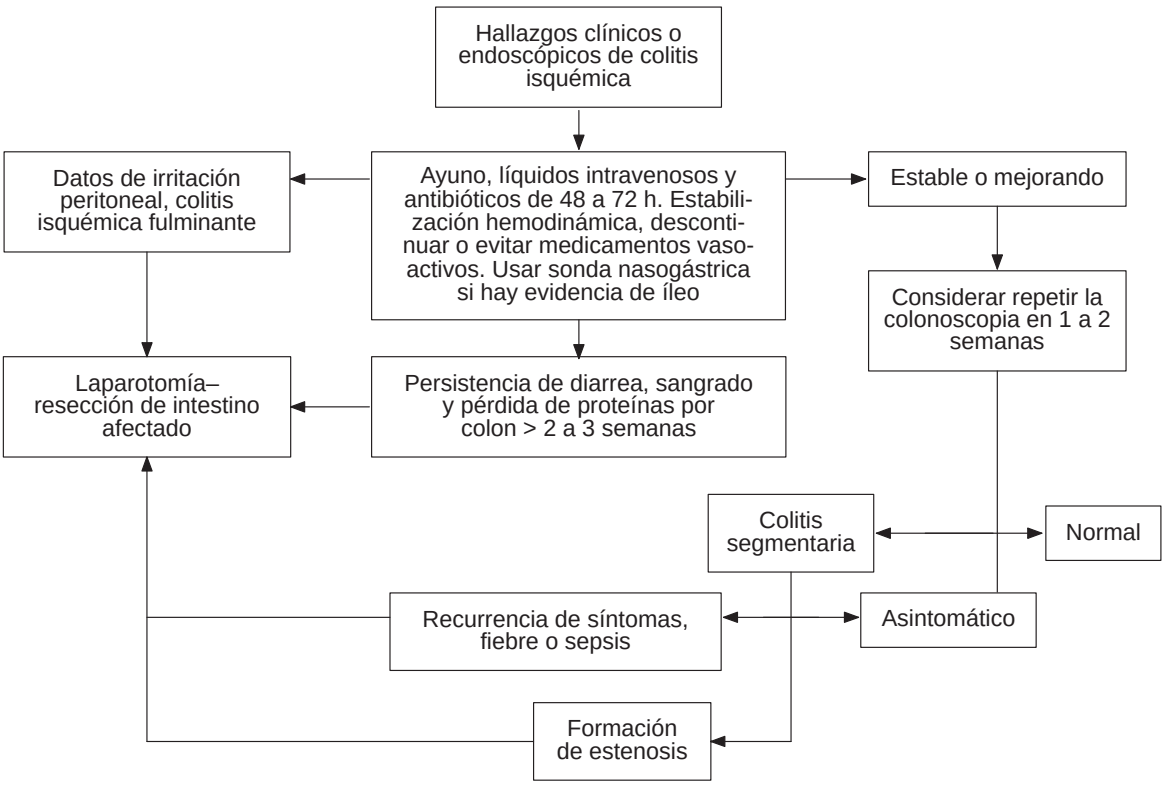



**Figura 25–1.** Manejo de la colitis isquémica.

cia de que la causa sea falta de aporte sanguíneo (transitorio o no). Por ello Carlson propone el término colitis aguda idiopática para lo que hoy se conoce como colitis isquémica, debido a la gran cantidad de cuadros clínicos asociados.

## CONCLUSIONES

La CI es una enfermedad multifactorial grave que parece afectar a personas de más de 65 años de edad y con comorbilidades variadas. La presentación clásica incluye dolor abdominal inespecífico de inicio rápido (mas no súbito, como en la isquemia mesentérica), hematoquecia, diarrea y datos inespecíficos en estudios de imagen. La colonoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico a pesar de que no hay datos patognomónicos de ella.

El manejo depende de la presentación clínica y puede incluir ayuno y antibióticos, así como cirugía urgente, con una morbimortalidad elevada.

## REFERENCIAS


1. Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB: Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology* 1999;211:381–388.
2. Brandt LJ, Boley SJ: AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology* 2000;118:954–968.
3. Brandt LJ, Boley SJ: Colonic ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:203–229.
4. Boley SJ, Schwartz Lash J, Sternill V: Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:53–60.
5. Carlson RM, Madoff RD: Is "ischemic" colitis ischemic? *Dis Colon Rectum* 2011;54:370–373.
6. Chavalitdhamrong D, Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Dulai G *et al.:* Ischemic colitis as a cause of severe hematochezia: risk factors and outcomes compared with other colon diagnoses. *Gastrointest Endosc* 2011;74:852–857.
7. Champagne BJ, Lee EC, Valerian B, Mulhotra N, Mehta M: Incidence of colonic ischemia after repair of ruptured abdominal aortic aneurysm with endograft. *J Am Coll Surg* 2007;204:597–602.
8. Cubiella FJ, Nunez CL, González VE, García GMJ, Alves Pérez MT *et al.:* Risk factors associated with the development of ischemic colitis. *World J Gastroenterol* 2010;16: 4564–4569.
9. Díaz NR, Varcada M, Ogunbiyi OA, Winslet MC: Systematic review on the treatment of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* 2011;13:744–747.
10. Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F: Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* 2009;76:401–409.
11. Flobert C, Cellier C, Berger A, Ngo A, Cuillerier E *et al.:* Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:195–198.
12. Glauser PM, Wermuth P, Cathomas G, Kuhnt E, Kaser SA *et al.:* Ischemic colitis: clinical presentation, localization in relation to risk factors, and long–term results. *World J Surg* 2011;35:2549–2554.
13. Green BT, Tendler DA: Ischemic colitis: a clinical review. *South Med J* 2005;98:217–222.
14. Higgins PD, Davis KJ, Laine L: Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:729–738.
15. Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Theodoropoulou A, Kouroumalis EA: Role of acquired and hereditary thrombotic risk factors in colon ischemia of ambulatory patients. *Gastroenterology* 2001;121:561–565.
16. Longo WE, Vartanian SM, Jacobs DL, Bahadursingh AN, Kaminski DL: Ischemic colitis: spectrum of disease and outcome. *Surgery* 2003;134:624–629.
17. Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC: Ischaemic colitis. *Gut* 1966;7:1–15.
18. Moses FM: Exercise–associated intestinal ischemia. *Curr Sports Med Rep* 2005;4:91–95.
19. Paterno F, Longo WE: The ethiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine. *Radiol Clin N Am* 2008; 46:877–885.
20. Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993;21:S55–S68.
21. Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA: Colonoscopy in ischemic colitis. *Gastrointest Endosc* 1981;27:156–161.
22. Steele SR: Ischemic colitis complicating major vascular surgery. *Surg Clin North Am* 2007;87:1099–1114.
23. Taourrel P, Aufort S, Merigeoud S *et al.:* Imaging of ischemic colitis. *Radiol Clin N Am* 2008;46:909–924.
24. Theodoropoulou A, Koutroubakis IE: Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008;14:7302–7308.
25. Zuckerman GR, Prakash C, Merriman RB, Sawhney MS, DeSchryver Kecskemeti K *et al.:* The colon single–stripe sign and its relationship to ischemic colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2018–2022.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 26

# Síndrome de intestino irritable

*Max Schmulson Wasserman*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal (TFGI) caracterizado por dolor o malestar abdominal y cambios del hábito intestinal, como diarrea, estreñimiento o mixto. A pesar del importante avance en los últimos años en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de este trastorno, ante la falta de marcadores biológicos el diagnóstico se sustenta en la presencia de criterios de consenso basados en síntomas, conocidos como Criterios de Roma, de los cuales lo más actuales son los Criterios de Roma III. Además, debido al carácter multifactorial del SII, no existe una terapia universalmente efectiva. En el presente capítulo se revisarán la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento del SII.

## EPIDEMIOLOGÍA

El SII es uno de los TFGI más frecuentes y junto con la pirosis y la dispepsia funcional constituye 40% de las consultas al gastroenterólogo y 12% de las consultas al médico general.

Se desconoce la incidencia exacta del SII, pero se ha reportado prevalencia de 9 a 22% en EUA y Europa, con una relación mujeres:hombres de 2 a 3:1. En contraste, en la India se ha reportado que el SII es más frecuente en hombres, probablemente porque este sexo tiene mayor acceso a los sistemas de salud.

Estudios recientes en México han determinado una frecuencia de 16% en población abierta con base en un estudio realizado en el estado de Tlaxcala utilizando los Criterios de Roma II, pero que se eleva hasta 35% entre voluntarios de la ciudad de México.[1] Esta divergencia puede deberse precisamente a diferencias poblacionales, o el incremento en voluntarios puede estar relacionado con el estrés de vivir en ciudades sobrepobladas, como es el caso de la ciudad de México. Sin embargo, en el más reciente estudio que el autor ha realizado en el mismo estado de Tlaxcala utilizando los Criterios de Roma III se ha encontrado una frecuencia de SII mucho menor, de sólo 4.4%, y en un subgrupo que contestó al mismo tiempo el Cuestionario Modular de Roma II se encontró una frecuencia de 26% (IC 95%: 18.1 a 35.3), lo cual sugiere diferencias en relación al tipo de instrumento utilizado. Si bien se conoce poco acerca del impacto del SII en México, se sabe que los sujetos que padecen de TFGI reportan mayor número de visitas al médico en comparación con los controles (35.0 *vs.* 17.0%, $p < 0.05$) (es decir, pacientes), y reportan mayor utilización de medicamentos para síntomas gastrointestinales (41.0 *vs.* 22.0%, $p < 0.05$) que los controles que no cumplen criterios para TFGI. Se desconoce la razón exacta por la cual algunos sujetos con TFGI deciden en general buscar atención médica en comparación con los que no consultan (no pacientes), pero se han postulado factores como la presencia y la intensidad del dolor abdominal, factores psicológicos, estrés y eventos traumáticos al inicio de la vida, factores culturales y miedo a padecer cáncer. En el medio mexicano los pacientes reportan que la intensidad del dolor abdominal (78%), el estrés desencadenado por síntomas (60%), la incapacidad o la limitación en las actividades diarias (33%) y el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

temor al cáncer (11%) son los factores por los cuales se busca atención médica.

## FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa exacta del SII, pero en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los factores subyacentes.

### Dieta

Los pacientes con SII usualmente refieren un incremento de sus síntomas en relación con la dieta; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con ningún alimento específico. Es interesante que dietas típicas de diferentes lugares del mundo hayan sido relacionadas con síntomas del SII. Por ejemplo, han sido relacionados con los síntomas las dietas a base de arroz, soya y pescados en Asia; las frutas, verduras y garbanzos del Mediterráneo; las pizzas, pastas y quesos como ricota y mozarella en Italia, así como las dietas a base de carne, papa y vegetales de Europa del Este. En estudios bien controlados el SII se ha relacionado con los denominados FODMAPS (siglas que corresponden a oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables). Se ha demostrado que al introducir fructosa y fructanos en la dieta se incrementan síntomas como la distensión abdominal subjetiva en el SII. En México los pacientes reportan síntomas con alimentos con un alto contenido en grasas, picantes o fuertemente condimentados, seguidos de las leguminosas.

Es importante mencionar ciertas intolerancias alimentarias que se han relacionado con el SII. Por ejemplo, la intolerancia a la lactosa está presente en 6 a 58% de los pacientes; sin embargo, no se ha encontrado diferencia en la frecuencia de malabsorción verdadera a la lactosa entre SII y controles, y las dietas libres de lactosa no mejoran los síntomas del SII. En los países con alta frecuencia de enfermedad celiaca (EC) en la población general (es decir, en aquellos con una frecuencia mayor de 1%) se considera costo–efectivo descartar EC en pacientes con SII. En México existen pocos datos sobre lo que ocurre en la población general en cuanto a la EC, pero parece que las estadísticas generales están por debajo de 1%, por lo cual no se justificaría realizar estudios para descartarla. Por otra parte, recientemente se ha introducido el concepto de SII sensible al gluten, que comprende a pacientes sin EC pero con antigliadinas positivas y mejoría al suspender el gluten de la dieta; en éstos es de utilidad una dieta libre de gluten. Finalmente, en pacientes con alergias a alimentos, definidas como la elevación de IgE o IgG (o ambas), se ha encontrado mayor prevalencia de síntomas compatibles con SII.

### Factores genéticos y hereditarios

Los síntomas del SII parecen ser más frecuentes en familiares de primer grado que en cónyuges de pacientes con SII, así como entre hermanos gemelos, lo que sugiere un factor hereditario relacionado. Desde el punto de vista genético se han descrito diferencias farmacogenéticas o que establecen la variabilidad en la respuesta a los diferentes medicamentos, así como genes relacionados con factores fisiopatológicos subyacentes. Por ejemplo, se han reportado diferencias en el polimorfismo de la proteína transportadora de la serotonina (SERT–P), que constituye el paso limitante en la acción de la serotonina, ya que ésta es recapturada por el SERT. El alelo corto *"s"* se ha asociado con menor recaptura de serotonina. En EUA se ha reportado que el heterocigoto largo–corto *"l/s"* se presenta en 48% de los pacientes con SII, el homocigoto largo en 35% y el homocigoto corto en 17%. A este respecto, en los pacientes con polimorfismo heterocigoto largo–corto se observó menor efectividad del alosetrón (un antagonista 5–HT3 utilizado en pacientes con SII con diarrea) en incrementar el tiempo de tránsito colónico medido por medio de medicina nuclear. Esto puede explicar las diferencias en la respuesta terapéutica a diferentes agentes en diferentes subgrupos de pacientes. También se han estudiado los polimorfismos de IL–10 y TNF–α, mostrando una mayor frecuencia del polimorfismo bajo productor de IL–10 en SII, lo cual determinaría una menor producción de la correspondiente citosina y predispondría a un bajo componente antiinflamatorio en SII. Asimismo, se han estudiado genes relacionados con el SII posinfeccioso (SII–PI), encontrándose una asociación significativa con los genes del receptor *toll–like* (TLR)–9, IL–6 y polimorfismo del gen de la molécula de adhesión E–cadherina 1 como factores de riesgo en este subgrupo.

En México hay algunos datos al respecto. Por ejemplo, en un estudio preliminar se encontró que el alelo "s" del SERT–P fue el más frecuente tanto en SII como en controles, aunque no fue un factor de riesgo para dicho trastorno. Estos hallazgos son similares a los encontrados en un metaanálisis previo realizado con base en estudios de otras partes del mundo.[19,20] Con respecto a los polimorfismos de IL–10 (–1082G/A) y TNF–α (–308G/A),

no se han encontrado diferencias en su frecuencia entre sujetos con SII y controles. Sin embargo, el polimorfismo bajo productor de IL–10 fue más frecuente en SII con diarrea (SII–D) *vs.* estreñimiento (SII–E) y mixto (SII–A/M), 63.6 *vs.* 7.1 *vs.* 33.3%, respectivamente (p = 0.023). Estos datos sugieren una predisposición genética a una regulación inmunitaria anormal en este subgrupo de SII.

## Alteraciones de la motilidad

Inicialmente se consideraba al SII como un trastorno de la motilidad. Por ejemplo, se había informado un aumento de la frecuencia del complejo motor migratorio, así como de contracciones en racimo o ritmo minuto del intestino delgado, las cuales se habían asociado con dolor abdominal. Sin embargo, estos hallazgos sólo fueron reportados por un grupo de investigadores y no han podido ser reproducidos. En cuanto al colon, se ha informado de hipermotilidad en el rectosigmoides con una mayor frecuencia de ondas lentas de 3 ciclos/minuto en SII, pero el hallazgo más consistente parece ser la diferencia en el reflejo gastrocólico. Éste puede ser más retardado al inicio pero más intenso en la fase tardía, o simplemente más intenso al inicio y más prolongado en la fase tardía en los pacientes con SII que en los sujetos sanos. Estudios con tránsito colónico con medicina nuclear en pacientes con distensión abdominal y SII han demostrado una acomodación de gas normal en la porción proximal del colon, pero un retardo en el tránsito del mismo, sugiriendo una alteración de la motilidad proximal del colon en estos pacientes.

## Hipersensibilidad visceral y alteración en la percepción central

Este concepto se derivó de la observación clínica de que los pacientes con SII manifiestan dolor a la palpación del abdomen durante el examen físico y durante la rectosigmoidoscopia. Con estos antecedentes se realizaron varias investigaciones que analizaron el umbral sensitivo a la distensión, confirmándose que los pacientes con SII presentan un menor umbral al dolor y al malestar durante la distensión del recto, colon descendente e intestino delgado, lo que se conoce como hiperalgesia visceral. También se ha reportado que los pacientes con SII son hipervigilantes a las sensaciones viscerales, presentan anomalías en las áreas de referencia somática del dolor y malestar visceral, y desarrollan hiperalgesia rectal en respuesta a la estimulación repetida del sigmoides, probablemente con relación a una falla en los sistemas centrales moduladores del dolor.

Consistente con estos hallazgos, se ha informado de diferencias en la actividad cerebral en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia nuclear magnética funcional (RNMF). La alteración más consistente en SII parece ser una falla en la activación del giro cingulado anterior. Éste está localizado delante de la rodilla del cuerpo calloso, tiene proyecciones a la corteza motora, la amígdala, la sustancia gris periacueductal y los núcleos autonómicos del tallo cerebral, y por lo tanto es un área de integración de funciones motoras y endocrinas y está relacionado con la memoria de experiencias emocionales.

## Neurotransmisores

En esta comunicación bidireccional continua entre el intestino y el cerebro, la cual se transmite a través de la relación del sistema nervioso entérico (SNE) y su relación con las vías extrínsecas y el sistema nervioso autónomo, interviene una serie de neurotransmisores entre los cuales la serotonina tiene un papel fundamental. Dos subtipos de receptores son primordiales en el SII, el 5–HT3 y el 5–HT4. Los primeros se encuentran en neuronas con proyecciones al sistema nervioso central y los segundos se estimulan a través de los receptores 5–HT1P y hacen sinapsis con las fibras del SNE. La estimulación de los receptores 5–HT3 se asocia con un aumento en la secreción y la motilidad del intestino, de ahí que agentes antagonistas de estos receptores mejoren el dolor, el malestar abdominal y la diarrea en el SII. Por otra parte, la estimulación de los receptores 5–HT4 se asocia con el SII–E. Otros receptores de importancia en la sensibilidad visceral son los receptores de colecistocinina (CCK) y kappa–opioides y neurotransmisores como el factor liberador de corticotropina (CRF) y las neurocininas, las cuales están bajo estudio en la actualidad para el desarrollo de agentes farmacológicos dirigidos a esos blancos.

## Infecciones entéricas

Un tercio de los pacientes desarrollan síntomas compatibles con el SII luego de infecciones gastrointestinales agudas, y se ha sugerido que al año siguiente a las gastroenteritis los pacientes presentan hasta 10 veces más probabilidades de desarrollar SII, el denominado SII–PI. Se considera que entre 7 y 31% de los pacientes presentan SII–PI. En México sólo se cuenta hasta el mo-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mento con un pequeño estudio retrospectivo que ha determinado una frecuencia de SII–PI de 5.8%. Sin embargo, un reciente estudio en internet ha reportado una frecuencia de SII–PI en Norteamérica (sin incluir a México) y Europa de 21% en comparación con 12% en el resto del mundo, incluyendo a sujetos de México. Con esto se ha sugerido la teoría de la higiene para el SII, en la cual la exposición a infecciones entéricas en etapas tempranas de la vida podría modular la respuesta inmunitaria del intestino, protegiéndolo contra el desarrollo del SII. En cuanto a parásitos, no se han encontrado diferencias en la prevalencia de éstos entre sujetos con SII *vs.* controles, si bien en México se recomienda descartar su presencia antes de establecer el diagnóstico.

## Sobrepoblación bacteriana del intestino delgado (SIBO)

Entre 10 y 84% de los pacientes con SII tienen SIBO. El problema radica en que el diagnóstico se ha establecido principalmente mediante pruebas de aliento con lactulosa, la cual tiene la limitante de que si hay tránsito intestinal acelerado se puede presentar un pico temprano de $H_2$, que en realidad corresponde a las bacterias del colon, lo cual puede interpretarse erróneamente como SIBO. Asimismo, más de 60% de los controles también presentan prueba de aliento con lactulosa positiva. Por lo tanto, si bien SIBO puede ser un factor asociado con el SII, no se recomienda la utilización de las pruebas de aliento para el diagnóstico de SIBO en SII. Es interesante mencionar que estudios en animales han mostrado también la presencia de SIBO posterior a infecciones gastrointestinales, lo que podría explicar este problema en un subgrupo de pacientes con SII posterior a gastroenteritis.

## Alteraciones en la microbiota

En los últimos años las diferencias en la microbiota han cobrado importancia en el estudio del SII. La disbacteriosis puede producirse como consecuencia de infecciones gastrointestinales o uso de antibióticos, y puede producir o exacerbar los síntomas del SII. Por otra parte, se han encontrado diferencias en la microbiota de sujetos con SII y controles, con disminución de bifidobacterias y lactobacilos en los primeros. El estudio en adultos más importante hasta el momento mediante técnicas moleculares más profundas en muestras de materia fecal con microarreglos filogenéticos y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa ha mostrado un incremento en las *Firmicutes* dado principalmente por un aumento en las especies de *Dorea, Ruminococcus* y *Clostridium*, y una disminución en el número de *Bacteriodetes* dada principalmente por un menor número en especies de *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* en SII en comparación con controles. Simultáneamente, un estudio en niños demostró con técnicas similares una carga bacteriana semejante en SII a controles, pero los primeros presentaron mayor número de proteobacterias, principalmente *Haemophilus parainfluenzae* y especies de *Dorea*, y menor número de *Eubacterias* y *Bacteroides vulgatus.* Estos estudios se consideran clave en la fisiopatología del SII y dichos hallazgos sugieren que en el futuro se pueda analizar la microbiota de cada paciente, y mediante probióticos, prebióticos o antibióticos tratar de normalizarla para mejorar el SII.

## Inflamación de bajo grado

Algunas evidencias han mostrado un aumento en el número de células neuroendocrinas, infiltración de linfocitos CD3 y de mastocitos en la mucosa colónica de pacientes con SII en comparación con controles, lo cual se ha denominado inflamación de bajo grado. En contraste, otros estudios han reportado igual número de células e incluso disminución de mastocitos. Esta inflamación de bajo grado parece más característica de los pacientes con SII–PI y ninguno de los estudios ha comparado pacientes con SII–PI y no PI. Un estudio reciente, el primero en Norteamérica, no encontró diferencias en el infiltrado celular entre SII no PI y controles. Es probable que estas inconsistencias estén relacionadas con diferencias geográficas. Por ejemplo, en México, en sujetos sanos sin criterios para SII, se ha encontrado mayor número de linfocitos intraepiteliales y menor número de mastocitos en mucosa colónica en comparación con sujetos de Gran Bretaña. Los datos anteriores sugieren que la inflamación de bajo grado no es un mecanismo subyacente del SII, pero que puede resultar como consecuencia de insultos luminales como infecciones gastrointestinales (SII–PI), disbacteriosis, alteraciones en la dieta, alergenos o químicos, así como con diferencias poblacionales.

## Alteraciones en la regulación y activación inmunitaria

Por otra parte, también se han encontrado diferencias en las citocinas. Éstas son proteínas de señalización inter-

celular producidas por células inmunitarias como macrófagos, linfocitos, células cebadas y gliales, y su principal función es la regulación de la respuesta inmunitaria. En SII se ha reportado un aumento en las citocinas proinflamatorias en suero como TNF–α, IL–1β e IL–8, entre otras. Sin embargo, el hallazgo más consistente parece ser una disminución de la citosina antiinflamatoria IL–10 en SII. En México se ha reportado que un bajo nivel de IL–10 en suero es un factor de predicción de SII y del sexo femenino, y si bien también se han encontrado mayores niveles de TNF–α, esta última parece estar más relacionada con el índice de masa corporal. Es de anotar, sin embargo, que este desbalance (desequilibrio) en citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias en SII en la población mexicana está más relacionado con el subgrupo de SII–D. Estos hallazgos sugieren una alteración en la regulación o activación inmunitaria en este trastorno, pero se desconoce cuál es su significado en la respuesta inmunitaria del colon, órgano blanco del SII. De hecho, recientemente se ha mostrado una baja expresión del mRNA de IL–10 en biopsias de mucosa colónica en SII, aunque sin diferencias en los niveles circulatorios de IL–10. Otro hallazgo relacionado con la respuesta inmunitaria en el SII es el aumento de la permeabilidad de la mucosa. Ésta puede predisponer a un paso de bacterias y toxinas alergénicas del lumen a la submucosa con la interacción de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) con los receptores TLR en las capas profundas del intestino, desencadenando una reacción inmunitaria y síntomas del SII. Los TLR son la principal línea de defensa del organismo contra patógenos, y recientemente se ha reportado una sobreexpresión de TLR–4 y TLR–5 en biopsias colónicas de mujeres con SII.

Por otro lado, en la búsqueda de marcadores biológicos para el diagnóstico del SII se han estudiado las cromograninas y las secretograninas, proteínas requeridas en las vesículas de células secretoras entéricas que son marcadores de la actividad del sistema neuroendocrino. En SII se han reportado mayores niveles fecales de cromogranina A y secretograninas II y III, las cuales podrían estar relacionadas con la fisiopatología de este trastorno.

## Factores psicosociales

Los pacientes con SII obtienen mayor atención y ganancia secundaria por sus síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales en la infancia, y presentan mayor ausentismo a la escuela y mayor número de visitas al pediatra, lo que desencadena el llamado comportamiento de enfermedad, que consiste en reportar síntomas en exceso para recibir mayor atención. Por su parte, si bien los no pacientes (aquellos que no buscan atención médica por sus síntomas) no son diferentes psicológicamente del resto de la población, varios estudios han informado que entre 42 y 61% de los pacientes con SII presentan diagnósticos psiquiátricos asociados, principalmente depresión y ansiedad. El autor ha encontrado ansiedad en 70% de los pacientes con SII, depresión en 46% y ambos trastornos en 40%.[48] Además, la presencia de estos rasgos se asoció con mayor número de días a la semana con dolor y malestar abdominal. Asimismo, en estudios en población abierta en México la depresión fue significativamente más frecuente entre sujetos con criterios para cualquier TFGI que en controles, y entre pacientes en comparación con los no pacientes.

## Factores traumáticos y estrés

Los pacientes con SII también informan de una relación entre el inicio o la exacerbación de los síntomas con factores de estrés. El estrés, definido como una amenaza aguda de la homeostasis del organismo, puede ser real (físico o interoceptivo, como una infección gastrointestinal) o percibido (psicológico o exteroceptivo). Eventos tales como la pérdida temprana de uno de los padres, o el abuso físico o sexual, son antecedentes más frecuentes entre los pacientes con SII que entre sujetos sanos. En México las mujeres con historia de abuso físico y sexual reportan mayor frecuencia de SII en comparación con las de control (38 *vs.* 18%), además de una fuerte asociación con ansiedad y depresión. Se ha demostrado que el estrés se relaciona con cambios del hábito intestinal, número de síntomas, incapacidad y visitas al médico. Es probable que el CRF tenga un papel en la motilidad colónica a través de los receptores CRF–1. Asimismo, el CRF estimula la liberación periférica de serotonina que actuaría a nivel de los receptores 5–HT3, aumentando la motilidad colónica.

## Modelo multifactorial

Como se ha mostrado, ninguno de los factores anteriores es universal en el SII, por lo cual lo más seguro es que se trate de una enfermedad multifactorial. Es probable que en el futuro el SII sea clasificado con base en la causa subyacente de cada paciente o grupo de pacientes, como por ejemplo SII–PI, SII por SIBO, SII por alteraciones en la sensibilidad visceral, o simplemente se determinen alteraciones en la microbiota que produzcan los síntomas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## CUADRO CLÍNICO

El SII se ha definido clínicamente por la presencia de dolor o malestar del abdomen inferior asociado con cambios del hábito intestinal (diarrea, estreñimiento o mixto). Manning y col. fueron los primeros en establecer seis síntomas que ocurrían con mayor frecuencia en pacientes con SII en comparación con sujetos con síntomas similares de origen orgánico:

1. Dolor que mejora con la evacuación.
2. Aumento en la frecuencia de las evacuaciones asociadas con dolor abdominal.
3. Evacuaciones sueltas asociadas con dolor abdominal.
4. Distensión abdominal.
5. Moco en las evacuaciones.
6. Sensación de evacuación incompleta.

Estudios subsecuentes demostraron que estos criterios tenían una baja sensibilidad y especificidad (58 y 74%, respectivamente). Con base en estos criterios un grupo internacional de expertos desarrolló los criterios de consenso, conocidos como Criterios de Roma. Éstos fueron revisados en 1999 (Criterios de Roma II) y en 2006 (Criterios de Roma III). Los más recientes, Criterios de Roma III, se describen en el cuadro 26–1.

Los pacientes con SII se clasifican, con base en el hábito intestinal predominante, en SII–D, SII–E, SII–M y no clasificable (SII–NC) (cuadro 26–2). En cuanto al malestar abdominal, éste incluye la sensación de distensión abdominal *(bloating)*. Otros síntomas del SII incluyen urgencia para evacuar, moco en las evacuaciones y sensación de evacuación incompleta.

El SII puede presentar además síntomas extraintestinales, como dolor o malestar del abdomen superior, pirosis, dolor torácico, náusea y vómito, así como urgencia urinaria, dispareunia, alteraciones del gusto y del olfato, fatiga, alteraciones del sueño, cefalea y dolores osteomusculares. También se presenta comorbilidad con otros trastornos como la fibromialgia reumática, que se presenta en un tercio de los pacientes. En México este último trastorno tiene una menor prevalencia entre los pacientes con SII. Otras comorbilidades incluyen la migraña, el síndrome de la articulación temporomandibular y la cistitis intersticial.

**Cuadro 26–1. Criterios de ROMA III para síndrome de intestino irritable***

| |
|---|
| Dolor o malestar** abdominal recurrente al menos tres días al mes en los últimos tres meses, asociado con dos o más de los siguientes: |
| 1. Mejora con la evacuación |
| 2. Asociado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones |
| 3. Asociado con cambios en la consistencia o forma de las evacuaciones |

* Los criterios deben llenarse durante los tres meses previos y los síntomas haber comenzado al menos seis meses antes del diagnóstico.

** Como malestar se entiende una sensación desagradable que no es descrita como dolor.

En estudios de investigación sobre fisiopatología y en ensayos clínicos, se recomienda una frecuencia de dolor/malestar al menos de dos días a la semana durante el tamizaje de selección para la inclusión de los sujetos.[2]

**Cuadro 26–2. Clasificación de los subgrupos de síndrome de intestino irritable de acuerdo con el hábito intestinal predominante según los Criterios de Roma III**

| |
|---|
| **SII con estreñimiento (SII–E):** evacuaciones duras o en escíbalos ≥ 25% y sueltas o líquidas en < 25% |
| **SII con diarrea (SII–D):** evacuaciones sueltas o líquidas ≥ 25% y duras o en escíbalos en < 25% |
| **SII mixto (SII–M):** evacuaciones duras o en escíbalos ≥ 25% y sueltas o líquidas en ≥ 25% |
| **SII no clasificable:** anormalidades de la consistencia de las evacuaciones insuficientes para cumplir con los criterios de SII–E, SII–D y SII–M |

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SII se basa en lo que se denomina diagnóstico positivo, es decir, en la presencia de los criterios clínicos de diagnósticos (Roma III). Sólo los criterios de Roma I han sido validados; tienen una sensibilidad de 63%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y uno negativo de 76%.

El examen físico es muy inespecífico y suele ser normal, excepto por la presencia, en un subgrupo de pacientes, de dolor abdominal a la palpación del marco cólico. La presencia de signos de alarma tales como anemia, pérdida de peso, sangrado gastrointestinal o masas palpables que sugieran enfermedad orgánica se puede determinar con una historia clínica y un examen físico completos.

Se debe evitar investigaciones paraclínicas innecesarias, que resultan negativas y sólo incrementan la ansiedad de los pacientes. Sólo se recomiendan estudios

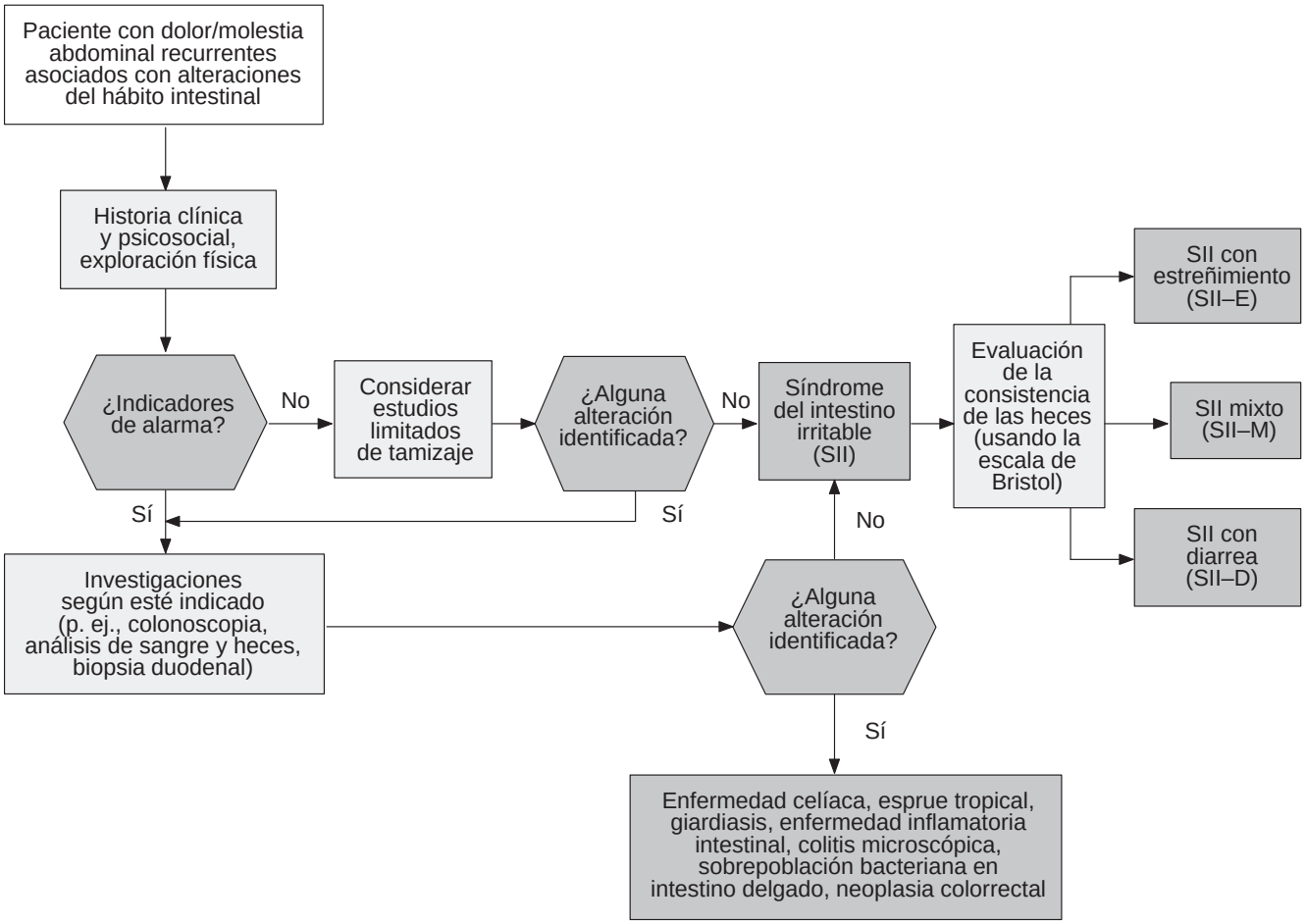



**Figura 26–1.** Algoritmo de diagnóstico de Roma para SII en español. Reproducido con autorización de la Fundación de Roma y de la *Revista de Gastroenterología de México.*[54,55]

diagnósticos limitados. Recientemente la Fundación de Roma ha generado un algoritmo de diagnóstico del SII que fue publicado inicialmente en inglés en el *American Journal of Gastroenterology*[54] y posteriormente se publicó la traducción al español y la adaptación al medio mexicano en la Revista de Gastroenterología de México. En dicho algoritmo se recomienda la realización de exámenes diagnósticos mínimos (figura 26–1). Éstos incluyen biometría hemática y sedimentación globular para descartar anemia o enfermedades inflamatorias; química sanguínea completa y examen general de orina, tiroides, coproparasitoscópicos seriados y sangre oculta en heces, para descartar parásitos y sangrado gastrointestinal. Para excluir lesiones estructurales del colon en pacientes con síntomas leves o en menores de 50 años de edad se recomienda colon por enema y rectosigmoidoscopia flexible. En mayores de 50 años de edad o con cambios en el patrón de los síntomas o síntomas severos se recomienda colonoscopia. Según el algoritmo de Roma, en caso de haber alguna anormalidad en los exámenes previos se recomiendan investigaciones para descartar EC. En el medio mexicano, en cambio, se recomienda descartar esprue tropical. Otros diagnósticos por descartar incluyen giardiasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópica, SIBO y neoplasia colorrectal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se menciona en el algoritmo diagnóstico, se debe hacer un diagnóstico diferencial con enfermedades orgánicas que presenten síntomas similares al SII, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa, Crohn), carcinoma colorrectal, infecciones gastrointestinales (p. ej., *Giardia, Entamoeba histolytica, Yersinia, Strongyloides),* colitis microscópica, síndromes de malabsorción (p. ej., esprue tropical, EC, insufi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciencia pancreática), seudoobstrucción intestinal crónica idiopática, trastornos endocrinos (hipotiroidismo, o hipertiroidismo, diabetes mellitus), tumores endocrinos (p. ej., gastrinoma, VIPoma). Asimismo, se deben descartar efectos secundarios de anticolinérgicos, de medicamentos que causan diarrea, como laxantes, y de antiácidos que contengan magnesio.

En población anglosajona la probabilidad *pretest* en SII de tener enfermedad inflamatoria intestinal se ha reportado en 0.51 a 0.98%, de alteraciones en la tiroides en 6% y de malabsorción a la lactosa en 22 a 26%; todas ellas son similares a lo encontrado en población general. En cambio, la probabilidad *pretest* de tener cáncer de colon fue menor que la frecuencia en la población abierta: 0 a 0.51% *vs.* 4 a 6%. Sin embargo, la probabilidad *pretest* de EC en pacientes con SII–D se reportó en 4.67% en comparación con 0.25 a 0.5% en la población general. En México no se justifica tamizar para EC, ya que la prevalencia en la población general es menor de 1%. En contraste, en una serie de pacientes con SII que consultaron por primera vez se encontró que 64% tenían exámenes de laboratorios anormales. La giardiasis fue el hallazgo más frecuente, seguida de hipotiroidismo, por lo cual se requiere descartar estas patologías.

### Estudios diagnósticos adicionales

Si la evaluación diagnóstica inicial no revela ninguna anormalidad se debe iniciar tratamiento sintomático y reevaluar al paciente de 4 a 12 semanas más tarde. Si no hay mejoría se deben adelantar investigaciones adicionales basadas en el síntoma predominante. En SII–D se recomienda colonoscopia con toma de biopsias y tránsito intestinal para descartar colitis microscópica y enfermedad inflamatoria intestinal, biopsias y aspirado duodenal para descartar enfermedad inflamatoria, giardiasis y SIBO, así como carotenos y pruebas de función pancreática para estudiar malabsorción. En pacientes con SII–E se recomienda tránsito colónico con marcadores radioopacos para descartar inercia colónica, y manometría anorrectal, electromiografía y defecografía para descartar obstrucción funcional del piso pélvico. Hay que recordar que los pacientes con SII–E pueden presentar concomitantemente tránsito colónico lento y disinergia del piso pélvico.

En pacientes con predominio de dolor abdominal se recomienda tránsito intestinal para descartar obstrucción mecánica del intestino delgado. Asimismo, en caso de distensión abdominal se debe descartar seudoobstrucción intestinal crónica idiopática, en la cual es de utilidad la manometría antroduodenal, pero ante la ausencia de este recurso en el medio mexicano es de utilidad el tránsito intestinal, y la manometría esofágica puede ser de ayuda en casos en que exista compromiso de ese órgano. La radiografía simple de abdomen o el ultrasonido abdominal permiten descartar la posibilidad de pancreatitis crónica.

### Evaluación psicológica

Debe reservarse para pacientes considerados como SII grave que, afortunadamente, sólo constituyen 5% de los pacientes. Presentan el mayor compromiso en la calidad de vida y de su desempeño diario por los síntomas y son atendidos en niveles terciarios de atención.

## TRATAMIENTO

No existen medicamentos específicos para el manejo del SII, sobre todo por la falta de un mecanismo universal subyacente, y en la actualidad el tratamiento se basa en el síntoma predominante (estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal) y en la etiología hipotética del trastorno (alteraciones en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, serotonina, SII–PI, alteraciones en la microbiota, modelo biopsicosocial). Por otra parte, el placebo tiene un efecto muy importante en SII, llegando a igualar el efecto de varios medicamentos y de la psicoterapia. En la primera semana de tratamiento se considera que es hasta tres veces más alto que el efecto placebo en otras enfermedades (46 *vs.* 16%).

Sin embargo, el avance en el conocimiento de la enfermedad en los últimos años ha llevado al desarrollo de un importante número de nuevos compuestos. La limitante radica en la falta de variables de desenlace bien validadas para evaluar adecuadamente la respuesta a los tratamientos en estudios clínicos. En la actualidad se llevan a cabo esfuerzos para determinar y validar estas variables, y se han propuesto como variables interinas la mejoría del dolor abdominal además de la consistencia de las evacuaciones en pacientes con SII–D y la frecuencia de las evacuaciones en SII–E. Como variables secundarias se espera una mejoría en aspectos como la calidad de vida de los pacientes.

### Medidas generales, educación y soporte

Inicialmente se debe evaluar el estilo de vida y la dieta como desencadenantes de los síntomas. La falta de ejer-

cicio, un bajo o alto consumo de fibra o alimentos que contengan FODMAPS o la ingesta de cafeína deben ser determinados y en caso necesario habrá que hacer los ajustes necesarios. La educación y el soporte que reafirme el carácter crónico pero benigno de la enfermedad son fundamentales y se consideran la piedra angular del tratamiento. El autor ha informado que estas medidas disminuyen de manera significativa la autopercepción de incapacidad que reportan los pacientes con SII, por lo cual considera que se requiere un mayor seguimiento para valorar el efecto de estas medidas sobre otros factores que afectan el motivo de consulta, como la intensidad y la frecuencia del dolor abdominal, el temor al cáncer y el estrés desencadenado por los síntomas.

## Predominio de dolor y malestar (distensión) abdominal

Los pacientes son capaces de diferenciar el dolor del malestar abdominal; este último incluye la distensión subjetiva, que es uno de los síntomas más incapacitantes y de los más problemáticos para el médico que maneja pacientes con SII. Además, en algunos casos es más frecuente que el dolor abdominal mismo. En una reciente revisión de la literatura que el autor ha llevado a cabo encontró que el tegaserod y el lubiprostone en SII–E, la rifaximina en SII sin estreñimiento, probióticos como el *Bifidobacterium infantis* 35624 y el *Bifidobacterium animalis* DN 0173–10 (estos últimos no disponibles en México), son los únicos agentes que han demostrado efectividad en este síntoma. Más recientemente, en México se ha encontrado que la combinación de bromuro de pinaverio más simeticona se agrega a la lista de estos agentes.

### Antiespasmódicos y miorrelajantes

Su efecto es a través de la inhibición de las contracciones del músculo liso. Una revisión sistemática y metaanálisis han demostrado que son superiores al placebo en la mejoría del dolor abdominal, incluyendo bromuro de cimetropio, bromuro de pinaverio, la hioscina y el bromuro de otilonio, en orden de efectividad. Se recomiendan también durante las agudizaciones del dolor o distensión abdominal. Debido a que el SII es multifactorial, parece lógico utilizar combinaciones terapéuticas dirigidas a diferentes mecanismos subyacentes probables. Recientemente se han introducido dos combinaciones de antiespasmódicos y simeticona. Como ya se mencionó, una combinación diseñada en México incluye 100 mg de bromuro de pinaverio más 300 mg de simeticona, tomados 15 min antes del desayuno y la cena. Un estudio bien controlado que el autor ha llevado a cabo a nivel multicéntrico nacional ha demostrado que esta combinación mejora el dolor y la distensión abdominal subjetiva, así como una reducción en el número de días con este síntoma. Los datos sugieren que su efecto es principalmente sobre la percepción de los síntomas y no sobre el volumen del gas intestinal. La efectividad sobre la distensión abdominal es un gran aporte al manejo de este difícil síntoma. Por otra parte, 60 mg de citrato de alverina más 300 mg de simeticona BID también han mostrado mejorar el dolor abdominal.

### Agonistas 5–HT4

El tegaserod ha demostrado en estudios bien diseñados que mejora la distensión desde el primer día (ver SII–E, más abajo).

### Psicotrópicos

Los antidepresivos también han demostrado efectividad en una reciente revisión sistemática y metaanálisis. La mayoría de los estudios han analizado los tricíclicos y en menor frecuencia los inhibidores de la recaptura de serotonina (SSRI). Entre los tricíclicos la amitriptilina, la imipramina y la desipramina en dosis bajas (25 a 50 mg/día) tienen propiedades de analgesia visceral, con una mejoría global de 89% y remisión total de los síntomas de 61%. Si bien se requieren mayores estudios con estos agentes, constituyen un excelente grupo de medicamentos por sus propiedades sedantes sobre la corteza cerebral y el giro cingulado anterior. Además, pueden ser útiles para el manejo de la diarrea por sus efectos anticolinérgicos.

## Predominio de estreñimiento (SII–E)

### Fibra

La fibra retiene agua permitiendo hidratar la materia fecal, sirve como sustrato para el crecimiento microbiano del colon y reduce el tránsito colónico. Además, los productos de su metabolismo producen energía para los colonocitos. A pesar de que no existe evidencia de que los pacientes con SII consuman menos fibra, es una recomendación de expertos en dosis de 20 a 30 g/día, principalmente en pacientes con SII–E. Suplementos como el *Psyllium*, metilcelulosa y policarbófilo se utilizan comúnmente en SII, pero específicamente la ispaghula es la que ha demostrado mayor efectividad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Procinéticos

Los agonistas de 5–HT4 han demostrado efectividad en SII sin diarrea, en especial el tegaserod, para pacientes con SII–E. Éste mejora la frecuencia y consistencia de las evacuaciones y es efectivo en el control global de la enfermedad. Su efecto es a través de la motilidad, reduciendo el tiempo del tránsito colónico, mejorando la acomodación del sigmoides e incrementando la secreción intestinal. Se utiliza en dosis de 6 mg, 30 min antes del desayuno y de la cena, para obtener una mejor absorción. Sus efectos secundarios más frecuentes son dolor abdominal, diarrea y cefalea. La diarrea es generalmente transitoria, durante los primeros tres días, y no justifica suspender el medicamento a menos que sea persistente o pueda producir deshidratación. Debido a que el tegaserod se ha asociado con un aumento en la probabilidad de eventos vasculares isquémicos, la norma en México indica que sólo se debe utilizar en pacientes menores de 50 años de edad sin factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. El prucalopride, otro agonista 5–HT4 para el estreñimiento crónico, ha sido introducido recientemente en Europa para el manejo del estreñimiento crónico y es un agente potencial para el SII–E. Su ventaja es la ausencia de efectos cardiovasculares. Aún no se encuentra en México, pero se espera que esté disponible a finales de 2012.

### Inhibidores de la recaptura de serotonina

Se han evaluado la paroxetina (10 mg/día), citalopram (20 mg/día) y fluoxetina (20 mg/día) en SII–E. La limitante es que los estudios son muy pequeños y con pocos pacientes, por lo cual no se puede obtener ninguna conclusión. Los efectos secundarios con estos agentes son hiporexia, diarrea y ansiedad, además de náuseas.

### Estimulantes de la secreción

El lubiprostone es un agonista de los canales de cloro ClC–2, que en dosis de 8 μg BID ha mostrado efectividad sobre la mejoría global del SII–E, así como reducción en la consistencia, pujo y grado de estreñimiento de los pacientes. Se considera un agente muy seguro y su efecto secundario más frecuente es la náusea. No se encuentra aún disponible en México, pero es una alternativa terapéutica. Un agente bajo estudio en la actualidad es el linaclotida, un agonista de guanilato ciclasa C (GC–C) que estimula los canales de la fibrosis quística CFTR, también provocando la secreción intestinal. Los estudios han mostrado que 266 μg al día son superiores al placebo en incrementar el número de evacuaciones espontáneas con sensación de evacuado completo, así como en disminuir el dolor abdominal. Otro agente en estudio es el plecanatide, con un mecanismo de acción similar.

## Predominio de diarrea (SII–D)

### Opioides sintéticos

La loperamida aumenta el tiempo de tránsito intestinal, la absorción de agua y electrólitos y el tono del esfínter rectal, mejorando la diarrea, la urgencia para evacuar y la incontinencia fecal. Se recomienda en dosis de 2 a 4 mg hasta cuatro veces al día por periodos cortos de tratamiento y se debe ajustar cuando se añadan otros antidiarreicos. La ventaja sobre otros opioides como el difenoxilato y la codeína es que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

### Secuestradores de ácidos biliares

Si bien no se conoce bien el efecto de las sales biliares en la fisiopatología del SII, agentes como la colestiramina pueden ser eficaces y se reservan como tratamiento de segunda línea. En la actualidad el colesevalam, que tiene un efecto similar, se encuentra en investigación.

### Antagonistas serotoninérgicos (5–HT3)

En 11 estudios controlados bien diseñados estos agentes han demostrado efectividad sobre la mejoría de los síntomas globales del SII–D, principalmente el alosetrón y el cilansetrón. El efecto secundario más frecuente del alosetrón es el estreñimiento, y efectos secundarios como la colitis isquémica provocaron su retiro del mercado, por lo que actualmente está disponible en EUA sólo bajo estrictas medidas de control. Un estudio muy reciente ha analizado el número necesario para causar daño de algunos medicamentos para el SII, ya que la posibilidad de un medicamento de causar efectos secundarios puede ser más importante que su efectividad en una enfermedad que no es letal, como el SII. Se demostró que éste es de 19.4 para el alosetrón.

### Antidepresivos tricíclicos

Se han estudiado la doxepina, la desipramina y la amitriptilina por su efecto anticolinérgico en el manejo de la diarrea. Son una medida muy eficaz. Los efectos secundarios más frecuentes son boca seca, estreñimiento, insomnio, hiporexia y palpitaciones. Estos efectos por

lo general son pasajeros durante las primeras dos semanas de tratamiento. Se recomienda iniciarlos en dosis muy bajas (5 a 6.25 mg/día) e ir ajustando la dosis.

### Antibióticos luminares

La rifaximina es un viejo conocido, novedoso para el manejo del SII sin estreñimiento. Ha demostrado en dos estudios controlados bien diseñados (Target 1 y 2) una mejoría significativa sobre la mejoría de los síntomas globales del SII y la distensión abdominal subjetiva en dosis de 550 mg TID por 14 días. La efectividad parece mantenerse hasta por 12 semanas luego del tratamiento. Una revisión sistemática reciente ha mostrado la eficacia sobre el dolor abdominal con base en cuatro estudios y sobre la consistencia de las evacuaciones en tres estudios, además de la efectividad referida sobre la distensión abdominal. El número necesario para causar daño es de 8 971 sin diferencias con respecto al placebo, lo cual lo hace un agente extremadamente seguro. Su efecto secundario más frecuente es el mal sabor de boca. En México hasta el momento sólo se cuenta con la presentación de comprimidos de 200 mg, por lo cual la recomendación del autor, basada en los estudios previos y en los Target 1 y 2, es de utilizar 400 mg cada 8 h por 14 días mientras se dispone de la presentación de 550 mg. Por otra parte, se requieren estudios que valoren la seguridad por periodos prolongados o tratamientos periódicos.

## Otras opciones terapéuticas

### Probióticos

Los probióticos han sido utilizados debido a su efecto benéfico al modificar la flora bacteriana de la luz intestinal y modular la respuesta inmunitaria. Una revisión sistemática y metaanálisis han demostrado ser superiores al placebo, pero los estudios son heterogéneos y se desconoce la magnitud de la respuesta. Además, existen diferentes especies, lo cual dificulta aún más la situación. Como ya se mencionó, quizá el *Bifidobacterium infantis* 35 624 sea el que cuenta con más evidencias en cuanto a la mejoría del dolor y la distensión abdominal, así como el *Bifidobacterium animalis* DN 0173–10.

### Terapias alternativas

La refractariedad ha llevado a los pacientes con SII a la búsqueda de terapias alternativas hasta en 30% de los casos. Éstas incluyen herbolaria, como la fórmula tibetana de 13 extractos de plantas (Padma®Lax) y otras combinaciones, como el Iberogast®, no disponibles en México. Ambos han mostrado reducir el dolor abdominal y el primero reduce además el tiempo de tránsito intestinal en SII–E. La hipnoterapia parece mejorar la motilidad y regularizar la secreción de serotonina, y ha tomando mucho auge en los últimos años. Se requieren mayores estudios con estas opciones, así como con otras alternativas como el yoga, la meditación y la estimulación eléctrica de los nervios (TENS).

### Psicoterapia

Se debe reservar para pacientes con enfermedad grave en centros terciarios de atención. Se han evaluado múltiples modalidades, como la cognoscitiva–conductual y la psicoterapia dinámica. Un metaanálisis reciente ha mostrado que estas tienen una probabilidad de 25% de que un paciente se beneficie de ellas.

## El futuro del síndrome de intestino irritable

Si bien se ha avanzado de manera significativa en el conocimiento de los factores fisiopatológicos subyacentes en el SII, falta mucho camino por recorrer. Por ejemplo, mayores estudios son necesarios para poder clasificar a los pacientes de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y con base en ellos, los estudios clínicos. Como consecuencia, es imperativa la investigación de marcadores biológicos que ayuden en el diagnóstico. Las nuevas opciones deberán estar dirigidas a subgrupos específicos de pacientes, y quizá las combinaciones de agentes terapéuticos que actúen sobre diferentes blancos pueda ser la respuesta en pacientes con múltiples causas. Por otra parte, es fundamental el desarrollo de variables de desenlace para la evaluación de los agentes terapéuticos en estudios clínicos.

## REFERENCIAS

1. Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M *et al.:* Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:62–88.
2. Bratten JR, Spanier J, Jones MP: Lactulose breath testing

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:958–963.
3. Brint EK, MacSharry J, Fanning A, Shanahan F, Quigley EM: Differential expression of toll–like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:329–336.
4. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ *et al.:* Serotonin–transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea–predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:425–432.
5. Carmona Sánchez R: El valor diagnóstico de la investigación limitada en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2004;69:18–23.
6. Chang L, Adeyemo M, Karagiannidis I *et al.:* Serum and colonic mucosal immune markers in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012;107:262–272.
7. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE: AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108–2131.
8. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF *et al.:* Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation–associated irritable bowel syndrome–results of two randomized, placebo–controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329–341.
9. Eswaran S, Tack J, Chey WD: Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:141–162.
10. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P: Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta–analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279–1286.
11. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM *et al.:* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta–analysis. *Br Med J* 2008;337:a2313.
12. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P: Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta–analysis. *Gut* 2009;58:367–378.
13. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx Orenstein AE *et al.:* Efficacy of 5–HT3 antagonists and 5–HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta–analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1831–1843.
14. Garsed KSJ, Charúa Guindic L, Pérez Tamayo R, Ximénez C *et al.:* Increased intra epithelial lymphocytes and decreased mucosal mast cells in a Mexican population compared to the United Kingdom: effects of childhood living conditions. *Gastroenterology* 2011;140:S533.
15. Gershon MD, Tack J: The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397–414.
16. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV: Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003;52:91–93.
17. Grundmann O, Yoon SL: Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health–care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:691–699.
18. Hernando Harder AC, Serra J, Azpiroz F *et al.:* Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating. *Am J Gastroenterol* 2010;105:876–882.
19. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F: The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643–650.
20. Jones J, Boorman J, Cann P *et al.:* British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47(Suppl 2):ii1–ii19.
21. Larauche M, Kiank C, Tache Y: Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl 7):33–46.
22. Lee BJ, Bak YT: Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:252–266.
23. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ *et al.:* Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121:799–804.
24. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F *et al.:* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–1491.
25. López Colombo A, Bravo González D, Montiel Jarquín A, Méndez Martínez S, Schmulson M: The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population–based study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:8.
26. Martínez GRR, Morales RN, Escobar VC, Pulido D, Farfán LB *et al.:* Genetic susceptibility for a low anti–inflammatory component in IBS Rome II positive subjects in Mexico. *Gastroenterology* 2007;132(Suppl 1).
27. Mayer EA, Collins SM: Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002;122:2032–2048.
28. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD: The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta–analysis. *Am J Gastroenterol* 2011.
29. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ *et al.:* The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325–332.
30. Morgan DR, Cáceres M, Becker Dreps S, Cortés L, Martin CF *et al.:* Irritable bowel syndrome and gastrointestinal parasite burden in a developing nation environment. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:6.
31. MS 25: What other common GI disorders occur in patients with IBS. En: BL (ed.): *Curbside consultation in IBS: 49 clinical questions.* Slack, 2011:127–131.
32. Munakata J, Naliboff B, Harraf F *et al.:* Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55–63.
33. Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S, Jerlstad P, Simren M: Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol* 2012;107:440–447.
34. Ortiz OM, Valdovinos MA, Vargas VF, Schmulson M: Frecuencia de factores desencadenantes extero e interoceptivos en la presentación inicial del síndrome de intestino irritable (SII) en un hospital de tercer nivel en México: ¿baja frecuencia de SII postinfeccioso? *Rev Gastroenterol Méx* 2003; 68(Supl 2):98–99.
35. Ortiz LM, Saz PP, Sebastián DJJ: Irritable bowel syndro-

me immune hypothesis. Part two. The role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:711–717.
36. Pimentel M, Lembo A, Chey WD *et al.:* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
37. Quigley EM: Disturbances of motility and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: biological markers or epiphenomenon. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34: 221–233, vi.
38. Rajilic Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG *et al.:* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792–1801.
39. Rao SLA, Shiff SJ, Shi K, Johnston JM, Schneier H: Efficacy and safety of once daily linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 12–week, randomized, double–blind, placebo–controlled phase 3 trial followed by a 4–week randomized withdrawal period. *Gastroenterology* 2011;140:S138.
40. Rapps N, van Oudenhove L, Enck P, Aziz Q: Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res* 2008;64:599–604.
41. Reséndiz Figueroa FE, Ortiz Garrido OM, Pulido D, Arcila Martínez D, Schmulson M: Impact of the anxiety characteristics and depression on clinical aspects and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:3–10.
42. Remes Troche J, Cid Juárez S, Campos Ramos I *et al.:* Role of physical, psychological and sexual abuse in functional digestive disorders. A case–controls trial. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:209–216.
43. Remes TJM, Vargas JA, Soto PJC, Crespo Y, López AJC *et al.:* Pinaverium bromide plus simethicone is effective on abdominal pain, in a 12–week randomized placebo–controlled trial in IBS. A report from the Mexican IBS–Working Group. *Gastroenterology* 2011;140:M1332.
44. Rodríguez FO, Hernández RJ, Schmulson M: From cytokines to toll–like receptors and beyond–current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:363–373.
45. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR III: The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910–1915.
46. Saito YA: The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:45–67.
47. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA *et al.:* Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1782–1791.
48. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR: Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo–controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765–771.
49. Schmulson M, Ortiz O, Santiago Lomelí M *et al.:* Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24:342–347.
50. Schmulson ML, Mendoza Gómez A, Montiel Jarquín A, Morgan D: The Rome III Adult Questionnaire in Spanish–Mexico has a low sensitivity for identifying IBS and higher sensitivity for uninvestigated dyspepsia. *Gastroenterology* 2012 (abstract).
51. Schmulson MJ, Ortiz Garrido OM, Hinojosa C, Arcila D: A single session of reassurance can acutely improve the self–perception of impairment in patients with IBS. *J Psychosom Res* 2006;61:461–467.
52. Schmulson MCE, Dumitrascu D, Francisconi C, Fukudo S, Sperber A, Rome Foundation International Liason Committee: Is diet related to IBS no matter where you live or what you eat? *World Gastroenterology News* 2011;16:10–13.
53. Schmulson M, Adeyemo M, Gutiérrez Reyes G *et al.:* Differences in gastrointestinal symptoms according to gender in Rome II positive IBS and dyspepsia in a Latin American population. *Am J Gastroenterol* 2010;105:925–932.
54. Schmulson MF, Charúa GL, Gutiérrez RG: Primer estudio en México del polimorfismo de la proteína transportadora de serotonina SERT–P, en sujetos con SII–Roma II *vs.* controles. *Rev Gastroenterol Méx* 2009;74(Supl 2):23.
55. Schmulson M, Chey WD: Editorial: Abnormal immune regulation and low–grade inflammation in IBS: does one size fit all? *Am J Gastroenterol* 2012;107:273–275.
56. Schmulson M, Pulido London D, Rodríguez O *et al.:* Lower serum IL–10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012. En prensa.
57. Schmulson M, Pulido D, Escobar C, Farfán LB, Gutiérrez RG *et al.:* Heartburn and other related symptoms are independent of body mass index in irritable bowel syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:229–233.
58. Schmulson M, Chang L: Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1071–1086.
59. Schmulson MJS, Vargas JA, Sáez A, Crespo Y *et al.:* Can pinaverium bromide plus simethicone improve bloating and objective abdominal distention during a 12–week randomized–clinical trial in IBS? A report from the Mexican IBS–Working Group. *Gastroenterology* 2011;140:M1327.
60. Schmulson M, Noble LA, Valenzuela CV, De Ariño SM, Guillermo DL *et al.:* Gastroenterology diagnosis and treatment guidelines of irritable bowel syndrome; treatment. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:63–70.
61. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M: Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med* 2012;125:381–393.
62. Spiller RC, Thompson WG: Bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010;105:775–785.
63. Spiller RC, Grant Thompson W: Intestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:484–496.
64. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS: Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost–effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1721–1732.
65. Spiller RC: Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662–1671.
66. Spiller RCT, Mearin F, Azpiroz F, Barbara G, Marshall J *et al.:* Incidence and characteristics of postinfectious IBS (PI–IBS): a multinational internet survey. *Gut* 2010;59:A32.
67. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G: Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome–a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183–205.
68. Trentacosti AM, He R, Burke LB, Griebel D, Kennedy DL: Evolution of clinical trials for irritable bowel syndrome: issues in end points and study design. *Am J Gastroenterol* 2010;105:731–735.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

69. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Jansen JB: Meta–analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:979–986.
70. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA: Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1587–1594.
71. Villani AC, Lemire M, Thabane M *et al.:* Genetic risk factors for post–infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138:1502–1513.
72. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P, Bueno L, Andro Delestrain MC: Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome–a randomized, double–blind, placebo–controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31: 615–624.
73. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Quartero AO: Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006442.

Capítulo 27

# Estreñimiento

*José María Remes Troche*

## INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma gastrointestinal común que se presenta en 2 a 20% de la población general. En EUA afecta al menos a 10% de la población y anualmente es responsable de más de 2.5 millones de visitas médicas y de 92 000 hospitalizaciones. Si se considera que a 85% de estos pacientes en algún momento se les prescribe algún laxante, los costos relacionados con este problema son extremadamente altos; por ejemplo, en 1994 alcanzaron la cifra de 840 millones de dólares.

En un estudio más reciente llevado a cabo a lo largo de 15 meses en un sistema de salud de California se reportaron 106 555 consultas por estreñimiento que tuvieron un costo de 3 016 017 dólares (39 dólares por paciente), que generaron compras de medicamentos de prescripción a través de 1 665 recetas y 41 723 compras sin receta equivalentes a 388 780 dólares (5 dólares por paciente). El costo de laboratorio y procedimientos fue de 14 052 503 dólares (183 dólares por paciente). Unos 479 pacientes (0.6%) fueron hospitalizados y el costo generado fue de 1 433 708 dólares (2 993 por cada hospitalización). El costo directo total para todos los pacientes, consultas, medicamentos, estudios y hospitalizaciones fue de 18 891 008 dólares (246 por paciente).

El estreñimiento es un problema cuya prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, en niños que en adultos, en pacientes de edad avanzada que en jóvenes y en personas no anglosajonas. Aunque en la mayoría de los casos el problema tiene una naturaleza leve e intermitente, sin una causa orgánica identificable y que se resuelve exitosamente con modificaciones higiénico–dietéticas (p. ej., ingesta de fibra y ejercicio), existe un pequeño grupo de pacientes que tienen síntomas crónicos y que resultan muy difíciles de tratar. Este grupo de pacientes son los que después de una evaluación y manejo inicial son referidos al gastroenterólogo.

## EPIDEMIOLOGÍA

En general, la prevalencia del estreñimiento crónico depende de los criterios de definición, el tipo de estudio de investigación realizado y el método para la recolección de datos. Si se toma en cuenta la percepción del paciente respecto a esta condición, la prevalencia se estima de manera general entre 1.9 y 27.2%. En México existen tres estudios que han reportado la prevalencia de estreñimiento crónico en población general:

1. En un estudio realizado en población abierta en seis estados de la república (Colima, Oaxaca, Puebla, San Luis Potosí, Tamaulipas y Veracruz) la autopercepción de estreñimiento fue de 34%. Sin embargo, al contestar un cuestionario que incluía los Criterios de Roma III, sólo 21.0% (IC 95% 16.2 a 25.6%) cumplieron con los criterios para estreñimiento funcional, 18.26% (IC 95% 14.5 a 22.6%) los de síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento (SII–E) y 61.24% (IC 95% 56.0 a 55.1%) en realidad no tenían estreñimiento.
2. En otro estudio, hecho a 324 voluntarios de una población universitaria al sur de la ciudad de México, mediante el Cuestionario Modular de Roma

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

II validado para la población mexicana, se reportó la prevalencia de estreñimiento funcional en 18.8% (IC 95% 14.7 a 23.5%) y de disinergia del piso pélvico en 3.1% (IC 95% 1.5 a 5.6%).
3. Finalmente, utilizando el mismo cuestionario de Roma II en un estudio en población abierta del estado de Tlaxcala, basado en una muestra aleatoria de 500 hogares de todo el estado, López Colombo y col. reportaron una prevalencia de estreñimiento funcional de 7.4% (IC 95% 5.3 a 10.1%) y de disinergia del piso pélvico de 2.0% (IC 95% 1.0 a 3.6%).

Con base en estos estudios se ha determinado que la prevalencia estimada de estreñimiento funcional en población mexicana es de 14.4% (IC 95% 12.6 a 16.6%).

Aunque el estreñimiento está presente en ambos sexos y en todos los grupos de edad, afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes. Existe una relación mujeres:varones de 3:1. Esta relación puede variar de acuerdo con los diferentes diagnósticos: en estreñimiento funcional la prevalencia es similar en ambos sexos (mujeres 56% *vs.* hombres 44%), pero la disinergia es más frecuente en mujeres (16.5 *vs.* 5.2%). Respecto a la edad, la mayor frecuencia de estreñimiento funcional se presenta en la cuarta década de la vida (promedio 38 ± 16 años).

## DEFINICIÓN

El término estreñimiento puede tener diferentes significados y variar entre los individuos, ya que depende principalmente de cómo el sujeto percibe su hábito intestinal. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con estreñimiento refieren uno o más de los siguientes síntomas: evacuaciones duras, infrecuentes, que se acompañan de esfuerzo excesivo y sensación de evacuación incompleta. La frecuencia de las evacuaciones es uno de los síntomas que pueden medirse de una forma más objetiva, y con base en ello se ha podido establecer cuál es la frecuencia normal de evacuaciones en la población general. Así pues, el estreñimiento se definiría como el tener menos de tres evacuaciones por semana; sin embargo, muchas personas que entran en esta definición no se consideran estreñidas. Cuando se cuestiona a los pacientes con estreñimiento acerca de esta definición, hasta 50% de los sujetos que dicen estar estreñidos tienen discordancia en su definición comparada con la del médico. Por ejemplo, en un estudio realizado en México en población abierta en 1 041 sujetos se encontró que 60% (n = 619) se consideraban estreñidos si no evacuaban todos los días. El síntoma que mejor define al estreñimiento en la población general mexicana es la sensación de pujo o esfuerzo o ambos para evacuar (47%), seguido de evacuaciones duras (26%) y frecuencia menor de la deseada (8%). Así pues, la evidencia actual sugiere que el esfuerzo para defecar y la consistencia (forma) de las evacuaciones son más importantes. La consistencia de las evacuaciones evaluada mediante la escala de Bristol para la forma de las heces *(Bristol Stool Form Scale,* BSFS) aporta una dimensión objetiva para la observación de la consistencia, ya que se correlaciona bien con los tiempos de tránsito orocecal, siendo éste más acelerado a mayor grado de Bristol (1–7). De esta forma, las evacuaciones de grado 1 (caprinas o en escíbalos) y las de grado 2 (caprinas pero apelotonadas) corresponden a estreñimiento.

La utilización de criterios diagnósticos para la definición de estreñimiento crónico o funcional (Roma) debería facilitar el diagnóstico de esta condición.

Los más recientes criterios diagnósticos de Roma III para el estreñimiento crónico son:

1. Dos o más de los siguientes:
   a. Evacuaciones dificultosas durante al menos 25% de las defecaciones.
   b. Evacuaciones duras o fragmentadas en escíbalos en al menos 25% de las defecaciones.
   c. Sensación de evacuación incompleta en al menos 25% de las defecaciones.
   d. Sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal en al menos 25% de las defecaciones.
   e. Manipulación manual para facilitar la evacuación en al menos 25% de las defecaciones (p. ej., digitación para evacuar, sujeción del piso pélvico).
   f. Menos de tres deposiciones a la semana.
2. Las evacuaciones blandas son raras sin el uso de laxantes.
3. Criterios insuficientes para SII.
4. Los criterios se satisfacen durante los últimos tres meses, pero los síntomas comenzaron cuando menos seis meses antes del diagnóstico.

## FISIOLOGÍA DE LA DEFECACIÓN

El proceso de formación de materia fecal se lleva a cabo en el colon. En este sitio se mezcla, se fermenta y se de-

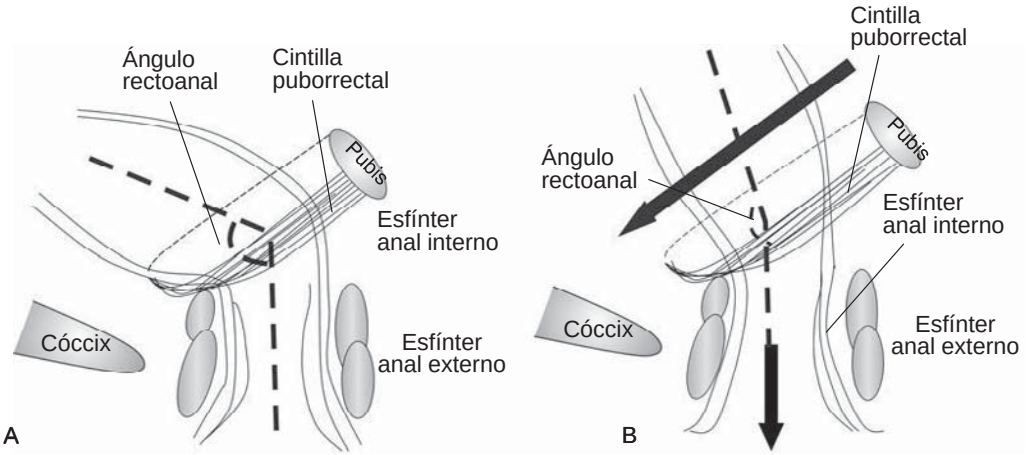



**Figura 27–1.** Mecanismo de la defecación. ***A.*** Uno de los principales mecanismos que mantienen la continencia es la contracción tónica del esfínter anal interno y el músculo o cintilla puborrectal, la cual rodea el ano–recto manteniendo el ángulo anorrectal entre 80 y 100°. ***B.*** Durante la defecación los músculos del piso pélvico (incluyendo la cintilla puborrectal) se relajan, permitiendo que el ángulo anorrectal se corrija y sea de aproximadamente 15°, además de que el perineo desciende entre 1 y 3.5 cm.

seca el material proveniente del intestino delgado. Estas funciones son el resultado de contracciones colónicas que pueden ser de corta o larga duración, segmentarias, retrógradas, propagadas y de gran amplitud. Estas contracciones se producen siguiendo al menos tres patrones diferentes que condicionan la motilidad del colon:

1. El primero consiste en un patrón antiperistáltico único de contracción anular en el colon proximal. Se ha propuesto que este movimiento retrógrado sirve para retardar la progresión del contenido luminal, mezclar adecuadamente y promover el metabolismo microbiano y la absorción de sustancias.
2. El segundo es un patrón de movimientos segmentarios en el colon proximal que consiste en ondas contráctiles intermitentes.
3. El tercero condiciona los llamados "movimientos en masa", que son consecuencia de movimientos contráctiles, intensos y de propulsión a lo largo de una gran área. Estos movimientos ocurren al menos tres veces al día y son responsables de propulsar la materia fecal del colon proximal hacia la región del rectosigmoides.

El siguiente paso (la defecación) consiste en una secuencia de eventos estereotipados que son iniciados por varios reflejos y que posiblemente estén controlados por un centro localizado en el tallo cerebral. Los mecanismos regulatorios básicos están presentes desde el nacimiento, pero el "arte" de controlar la defecación se desarrolla a través del entrenamiento y es controlado por centros corticales superiores. El estímulo para el comienzo de la defecación es la distensión del recto. Esto se puede relacionar con un umbral crítico de distensión del sigmoides y probablemente del colon descendente. Mientras la materia fecal se retenga en el colon sigmoides y el descendente el recto permanece vacío y el individuo no siente ganas de defecar. Una vez que la materia fecal produce distensión rectal y desencadena el deseo de defecar se inicia un reflejo que consiste en la contracción rectal y la relajación del esfínter anal interno al mismo tiempo. Este evento empuja la materia fecal hacia el canal anal; cuando los receptores sensitivos que están localizados a nivel del anodermo perciben la materia fecal, se induce un deseo urgente de defecar que sólo puede ser controlado por una contracción vigorosa del esfínter anal externo. Si el ambiente y las condiciones sociales son favorables, el sujeto adopta la posición en cuclillas, contrae el diafragma y los músculos abdominales, y simultáneamente relaja el esfínter anal externo. Esto causa que el piso pélvico descienda y el ángulo agudo entre el recto y el canal anal se rectifique, facilitando así la expulsión de materia fecal (figura 27–1).

## ETIOLOGÍA Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Aunque la mayoría de las veces el estreñimiento es consecuencia de alteraciones funcionales primarias del colon y el ano–recto, también puede estar relacionado con el uso de medicamentos, con lesiones anatómicas, en-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fermedades metabólicas y neurológicas (estreñimiento secundario). Si se excluye una causa secundaria, se considera que el estreñimiento es primario o idiopático. Éste debe considerarse en esencia un trastorno de la motilidad colorrectal y en la actualidad puede clasificarse en tres subgrupos:

1. Estreñimiento con tránsito colónico lento (inercia colónica).
2. Disfunción del piso pélvico (disinergia del piso pélvico).
3. Estreñimiento con tránsito colónico normal (estreñimiento funcional). Además, puede existir una sobreposición entre estos subgrupos y así, por ejemplo, en un estudio donde se evaluó a más de 1 000 pacientes con estreñimiento idiopático, la forma más prevalente fue el estreñimiento funcional (59%), seguida de la disinergia del piso pélvico (25%), la inercia colónica (13%) y de una combinación de disinergia e inercia colónica (3%).

### Estreñimiento con tránsito colónico lento

Este tipo de estreñimiento, también denominado inercia colónica, se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y se caracteriza por la presencia de evacuaciones con una frecuencia < 3 veces por semana (usualmente 1 o menos), y puede asociarse a inflamación o dolor abdominal y urgencia para defecar, sin ser éstos los síntomas predominantes (incluso pueden estar ausentes). Habitualmente el problema se inicia desde la pubertad y en algunos individuos los factores dietéticos y culturales desempeñan un papel en la génesis de este problema. Sin embargo, se cree que la inercia colónica tiene alteraciones fisiopatológicas reales y se han postulado al menos dos mecanismos:

1. Disminución en el número de las contracciones colónicas propagadas de alta amplitud.
2. Aumento no coordinado de la actividad motora del colon distal, lo que produce una barrera funcional o resistencia al tránsito colónico normal. Algunos hallazgos histopatológicos descritos incluyen alteraciones en el número de neuronas en los plexos mientéricos que expresan la sustancia P (un neurotransmisor excitatorio), disminución en la producción de neurotransmisores inhibitorios como óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo, y disminución en el número de las células intersticiales de Cajal.

### Disfunción del piso pélvico

La disfunción o disinergia del piso pélvico ocasiona un tipo de estreñimiento que algunos autores han denominado obstructivo y que es resultado de alteraciones en los mecanismos de la defecación. Se caracteriza por la incapacidad para evacuar adecuadamente la materia fecal almacenada en el recto aunque el tránsito colónico sea normal. Otros términos que se han utilizado para referirse a este problema son anismo, disquecia, contracción paradójica del piso pélvico, retención rectal funcional, obstrucción rectosigmoidea y síndrome espástico del piso pélvico. La falla para evacuar efectivamente el recto se debe a la incapacidad para coordinar adecuadamente los músculos abdominales y del piso pélvico durante la defecación. Otros factores que contribuyen a este trastorno de la defecación son la presencia de dolor anal secundario a fisuras en la región perianal, intususcepción, rectocele y descenso excesivo del piso pélvico. Algunos pacientes tienen historia de abuso físico o sexual, así como de trastornos de la alimentación.

### Estreñimiento funcional

El subgrupo de estreñimiento más comúnmente visto es el que se presenta en individuos que tienen tránsito colónico normal y en los que no existen alteraciones en los mecanismos de la defecación; se le denomina estreñimiento funcional. Estos pacientes, aunque no tienen alteraciones motoras a nivel colorrectal, creen estar estreñidos, ya que perciben dificultad para evacuar y aumento en la consistencia de las heces. Si el síntoma principal en estos pacientes es inflamación o dolor abdominal (o ambos) que se asocia a alteraciones en la frecuencia y consistencia de las evacuaciones, debe considerarse que se trata de un síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Los que realmente deben clasificarse como pacientes con estreñimiento funcional son aquellos en los que no hay dolor o inflamación pero sí existe percepción alterada de la frecuencia y consistencia en las evacuaciones.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

### Evaluación clínica

El interrogatorio en un paciente con estreñimiento debe dirigirse a evaluar la duración, la gravedad, la natura-

leza del problema y eventos precipitantes. La presencia de estreñimiento desde el nacimiento o la infancia sugiere que existe un problema congénito como la enfermedad de Hirschsprung. Una historia de estreñimiento crónico, recurrente y refractario a tratamiento dietético en una mujer joven debe orientar a un problema funcional, mientras que la presencia de estreñimiento de reciente aparición en un paciente de edad avanzada debe considerarse una señal de alarma y excluirse patología orgánica, como neoplasias colorrectales. Algunas características asociadas a la evacuación pueden sugerir a qué subgrupo de estreñimiento pertenece el paciente. Por ejemplo, los sujetos con disfunción del piso pélvico describen una sensación de bloqueo anal acompañada de un esfuerzo excesivo, que mejora con la realización de maniobras como presionarse el ano o la vagina, y en casos extremos se requiere incluso extracción digital de las heces. Como ya se mencionó, si el síntoma predominante es dolor abdominal asociado a estreñimiento y éste mejora con la evacuación, entonces se trata de un caso de SII.

Los hábitos higiénicos dietéticos de los individuos también deben considerarse. Debe evaluarse la cantidad de líquido y fibra que ingiere el individuo, el número y los horarios en que se toman los alimentos y la actividad física. Por ejemplo, muchos sujetos se "saltan" el desayuno y se sabe que la propulsión colónica primaria ocurre durante la mañana y después del desayuno, de tal manera que estos individuos deprivan al colon de un estímulo muy importante. Finalmente, debe investigarse el consumo de medicamentos y la existencia de comorbilidades que pudieran ocasionar estreñimiento, como diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedades neurológicas, inmovilidad prolongada, hipercalcemia, etc.

Si existen datos de alarma (estreñimiento de reciente aparición, fiebre, anorexia, pérdida de peso o historia familiar de neoplasias gastrointestinales) o si el paciente tiene > 50 años de edad se requiere de una evaluación completa del colon para descartar organicidad, específicamente neoplasias colorrectales. En estos casos se considera que la colonoscopia debe ser el estudio de primera elección, y en caso de no ser factible la realización de este procedimiento se recomienda realizar un colon por enema con doble contraste y rectosigmoidoscopia flexible.

## Exploración física

La exploración anorrectal, que incluye el tacto rectal, es una parte fundamental en la exploración física del paciente con estreñimiento. El tacto rectal es un recurso diagnóstico que permite descartar enfermedades orgánicas y disinergia del piso pélvico. Se recomienda que la exploración anorrectal se realice en decúbito lateral izquierdo e incluya la inspección, la evaluación de la sensibilidad y el tacto propiamente dicho. La inspección de la región perianal se hace para detectar dermatitis, escoriaciones, fisuras, colgajos, hemorroides, prolapsos y tumores. Se debe solicitar al paciente que haga un esfuerzo para defecar y así evaluar si existe un descenso perianal excesivo (mayor de 3 cm). La sensibilidad se debe explorar, con ayuda de un hisopo de algodón, por medio de búsqueda en los cuatro cuadrantes del reflejo anocutáneo que en forma normal produce una contracción enérgica del esfínter anal externo. La ausencia de este reflejo sugiere daño neuronal.

El tacto rectal propiamente dicho se debe realizar (previa colocación de guante y lubricación suficiente) insertando el dedo en el orificio anal para establecer en forma subjetiva la presión en reposo del esfínter anal, la longitud del canal anal, la fuerza del haz puborrectal, la agudeza del ángulo anorrectal, la fuerza de contracción del esfínter y la elevación perineal durante contracción voluntaria. También puede ser útil para detectar la presencia de heces fecales impactadas, las cuales deben ser removidas en forma cuidadosa y gentil siempre que sea posible.

El tacto rectal es un recurso diagnóstico que permite descartar enfermedades orgánicas y disinergia del piso pélvico. Un estudio demostró que la sensibilidad de especificidad del tacto rectal para identificar disinergia en sujetos con estreñimiento crónico fue de 75 y 87% respectivamente, el valor de predicción negativa fue de 97% y el valor de predicción positiva de 37%.

## Pruebas diagnósticas

Estrictamente no existe una prueba considerada el estándar de oro para el diagnóstico de estreñimiento crónico. Se considera que todas las pruebas disponibles son complementarias, ya que evalúan diversos aspectos de la función colorrectal, como su estructura, la motilidad, la sensibilidad y la coordinación rectoanal. En el cuadro 27–1 se listan las pruebas que pueden utilizarse en un sujeto con estreñimiento crónico y el grado de recomendación para cada prueba de acuerdo con la evidencia disponible.

Antes de iniciar el abordaje diagnóstico es recomendable que el paciente complete al menos dos semanas de tratamiento con una dieta rica en fibra (25 g en dosis dividida dos veces al día). Si el paciente no tolera esta cantidad de fibra se recomienda que disminuya la dosis a la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 27–1. Nivel de recomendación de pruebas diagnósticas en el estudio del estreñimiento crónico**

| Prueba diagnóstica | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
|---|---|---|
| Placa simple de abdomen y colon por enema | III | C |
| Sigmoidoscopia y colonoscopia | III | C |
| Tránsito con marcadores | III | C |
| Manometría anorrectal | II | B |
| Prueba de expulsión con balón | II | B |
| Defecografía | II | B |
| Tránsito con gammagrafía | I | A |
| Minicápsulas *(smart pill)* | I | A |
| Manometría colónica | II | B |
| Resonancia magnética del piso pélvico | II | C |

mitad en la primera semana y la vaya incrementando poco a poco hasta alcanzar la dosis sugerida. Sólo aquellos pacientes que sigan haciendo menos de tres evacuaciones por semana después de esta prueba terapéutica deben someterse a estudios fisiológicos colorrectales más avanzados para tratar de establecer la causa del estreñimiento. Se recomienda que todos los pacientes se sometan inicialmente a una evaluación del tránsito colónico.

## Placa simple de abdomen y colon por enema

El estudio radiográfico simple del abdomen tiene una utilidad muy limitada y posiblemente sólo esté indicado en casos de estreñimiento de inicio agudo en donde se sospeche obstrucción. Permite detectar una cantidad excesiva de materia fecal, así como la dilatación del colon cuando ésta existe. El colon por enema podría ayudar a detectar enfermedades orgánicas subyacentes tales como estenosis, neoplasias, megacolon, megarrecto y diverticulosis. Sin embargo, muy pocos estudios han evaluado su utilidad al realizarse en forma sistemática en grupos de enfermos con estreñimiento crónico y no han demostrado beneficio alguno.

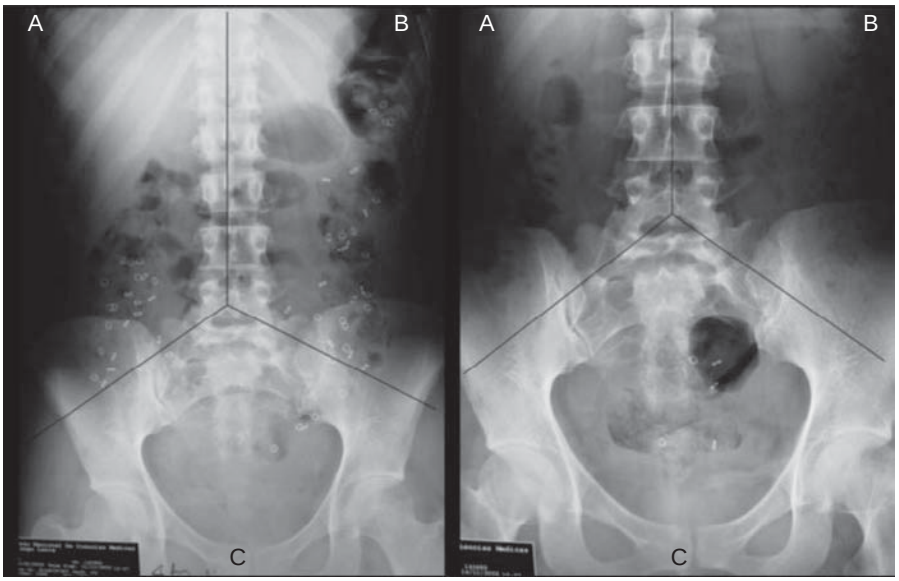
Desafortunadamente, el concepto de "dolicocolon" (definido como un intestino grueso alargado y redundante) como causa de estreñimiento ha persistido hasta el presente. No es raro que se propongan diversos procedimientos quirúrgicos a quienes se les detecta esta variante anatómica, aunque no existe evidencia que avale esta indicación.

## Sigmoidoscopia flexible y colonoscopia

Ambas permiten detectar alteraciones de la mucosa asociadas o no al estreñimiento, tales como melanosis *coli*, divertículos, pólipos y cáncer. Sin embargo, no puede recomendarse el uso rutinario de estudios endoscópicos por la sola presencia de estreñimiento. En un estudio realizado en México en el que se incluyó a más de 900 sujetos asintomáticos a quienes se les realizó sigmoidoscopia flexible se encontró una prevalencia de pólipos de 7.6% (3% de adenomas), pero otros estudios han demostrado que la prevalencia de neoplasias es similar en pacientes con estreñimiento y en sujetos asintomáticos en quienes se realizaron estudios como escrutinio de cáncer colorrectal. Por otro lado, ambos procedimientos son invasivos y la colonoscopia implica altos costos y riesgos de sedación.

## Tránsito colónico con marcadores radioopacos

La evaluación del tiempo de tránsito colónico permite un mejor entendimiento de cómo se mueve la materia fecal a lo largo del colon, y de forma inicial permite situar a qué nivel se encuentra la alteración que está condicionando la baja frecuencia de evacuaciones. La medición del tiempo de tránsito colónico total con marcadores radioopacos es una prueba indispensable en la evaluación del paciente con estreñimiento grave; se basa en medir el tiempo que tarda una sustancia radioopaca en migrar de un segmento intestinal a otro o en desaparecer del cuerpo. Así, el seguimiento del trayecto que realizan los marcadores a través del colon es una manera objetiva de medir el tránsito segmentario o colónico total. Aunque se han descrito varias técnicas, las más utilizadas son la de la cápsula única y la de múltiples cápsulas (bolos múltiples) en días consecutivos. Se ha propuesto que como escrutinio la prueba de una sola cápsula puede ser suficiente. Previo al inicio del estudio el paciente debe interrumpir el uso de laxantes, enemas y fármacos que afecten la motilidad gastrointestinal (p. ej., procinéticos), consumir su dieta habitual, conservar su ritmo de actividad física y tomar entre 6 y 10 g de fibra al día, por lo que se recomienda administrar un suplemento con *Psyllium* dos veces al día. Posteriormente el paciente ingiere una cápsula que contiene 24 marcadores radioopacos de forma anular (Sitzmarks®, Konsyl Pharmaceuticals, Forth Worth, Texas) y 120 h después se le toma una placa simple de abdomen (PSA) que debe incluir los hemidiafragmas y el pubis, para poder visualizar adecuadamente los marcadores. En la PSA se va a contar cuántos marcadores quedan y su localización. Para de-




Día 4 Día 7

| | Colon derecho (VA) | Colon izquierdo (B) | Rectosigmoides (C) | Sumatoria |
|---|---|---|---|---|
| Día 4 | 21 | 28 | 10 | 59 |
| Día 7 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Totales | 21 | 28 | 15 | 64 |

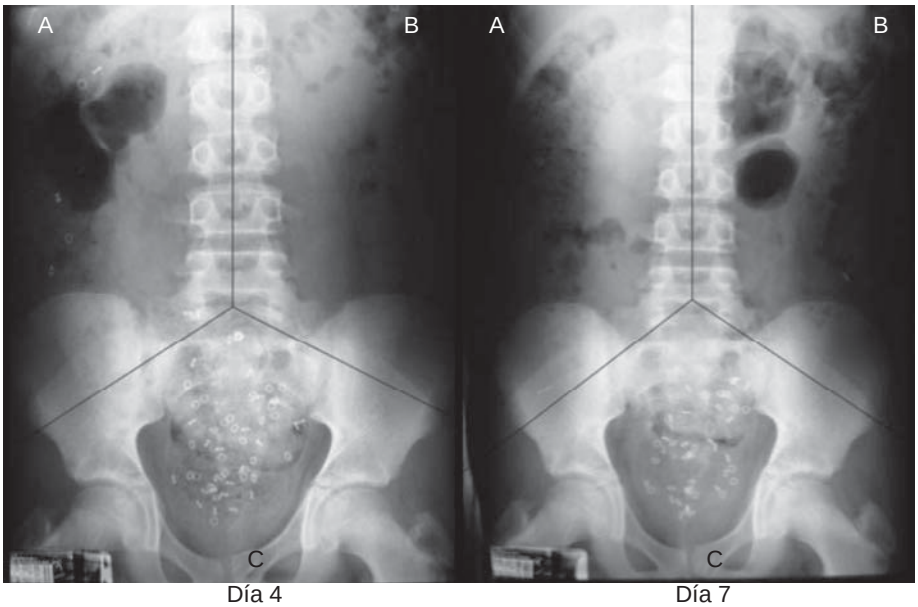
**Figura 27–2.** Estudio con marcadores radioopacos en un sujeto con estreñimiento funcional. El estudio se considera normal, ya que el tiempo total de tránsito colónico es de 64 h, el tiempo de tránsito en colon derecho (A) es de 21 h, en colon izquierdo (B) de 28 h y en rectosigmoides (C) de 15 h.

terminar la localización de los marcadores se trazan tres líneas:

1. Una línea vertical sobre las apófisis espinosas de las vértebras torácicas hasta llegar a la quinta vértebra lumbar (L–5).
2. Una línea horizontal que va desde L–5 hasta la espina iliaca anterosuperior derecha
3. Una línea horizontal que va desde L–5 hasta la espina iliaca anterosuperior izquierda (figura 27–2). Estas tres líneas delimitan tres áreas que corresponden a:
   a. El colon derecho (entre las líneas 1 y 2).
   b. El colon izquierdo (entre las líneas 1 y 3).
   c. El recto sigmoides (por debajo de las líneas 2 y 3). Normalmente al quinto día el sujeto ya debió haber expulsado al menos 80% (19 o más) de los marcadores radioopacos; en otras palabras: tener más de cinco marcadores el quinto día se considera anormal. Si la mayoría de estos marcadores se localizan a lo largo del colon derecho e izquierdo debe considerarse que el problema es inercia colónica; por otra parte, si se localizan en el recto sigmoides el estreñimiento debe clasificarse como obstructivo. Sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes con estreñimiento obstructivo pueden tener un patrón mixto, que consiste en inercia colónica y disfunción del piso pélvico.

En la técnica de múltiples bolos el paciente ingiere durante tres días consecutivos una cápsula con 24 marcadores por la mañana y se le toman PSA al cuarto y al séptimo días. La cuenta y la localización de marcadores por segmento se hacen en ambas placas y se realizan una suma por segmentos y una suma total. Para calcular los resultados se usa una fórmula basada en el principio de curvas de dilución. El método más utilizado es el descrito por Metcalf y modificado por Arhan, en donde el tránsito colónico total = (T/N) (n1 + n2), donde *T* es una constante que representa las 24 h de intervalo entre la ingesta de la última cápsula y la primera placa de abdomen, y *N* es el número de marcadores por cápsula (24) y n1 + n2 es la suma de marcadores en ambas placas. Se considera que normalmente el tránsito colónico total es de 43 a 72 h, el tránsito en colon derecho es de 20 a 38 h, en el colon izquierdo es de 14 a 37 h y en el rectosigmoides de 25 a 45 h. Si en la sumatoria total el paciente tiene más de 72 marcadores el estudio se considera anormal, y de acuerdo con el segmento afectado se clasifica a los pacientes en inercia colónica o estreñimiento obstructivo. En las figuras 27–2 y 27–3 se presentan dos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.




Día 4 Día 7

| | Colon derecho (VA) | Colon izquierdo (B) | Rectosigmoides (C) | Sumatoria |
|---|---|---|---|---|
| Día 4 | 9 | 2 | 55 | 66 |
| Día 7 | 1 | 1 | 41 | 43 |
| Totales | 10 | 3 | 96 | 109 |

**Figura 27–3.** Estudio de marcadores radioopacos en un sujeto con estreñimiento obstructivo. El tiempo total de tránsito colónico es de 109 h (normal de 43 a 72 h) y está condicionado por un retraso evidente en la eliminación de los marcadores a nivel de rectosigmoides: 96 h (normal de 25 a 45 h).

casos de interpretación de estudio de marcadores radioopacos.

En caso de no poder conseguir los marcadores radioopacos comerciales se pueden fabricar cortando una sonda Levin radioopaca de 16 Fr en pequeños cilindros (2 mm), los cuales se colocan dentro de una cápsula de gelatina tamaño 00.

## Prueba de expulsión con balón

Una prueba sencilla y fácil de realizar que permite evaluar a los pacientes con sospecha de disfunción del piso pélvico es la prueba de expulsión con balón. Ésta se realiza introduciendo un globo o balón de látex (se puede utilizar el balón de una sonda de Foley) en el recto, el cual se llena con 50 mL de aire o agua, y se le pide al paciente que lo expulse (idealmente se tiene que realizar en el baño o manteniendo la privacidad del paciente). Si se realiza el estudio en el laboratorio el sujeto tiene que estar en posición de decúbito lateral izquierdo y a la sonda rectal se le aplica un peso de aproximadamente 200 g para ejercer tensión. La mayoría de los individuos expulsan el balón en el primer minuto, de tal manera que si el paciente no puede expulsar el balón en 3 min debe sospecharse estreñimiento obstructivo. Rao y col. fabricaron un dispositivo deformable, lleno de silicón (Fecom), de consistencia similar a la materia fecal, que puede utilizarse en lugar del balón.

## Defecografía

Permite identificar defecación obstructiva, rectocele, intususcepción, prolapso, alteraciones del descenso perineal y megarrecto. Durante esta prueba se le pide al paciente que expulse el material de contraste colocado en el recto mientras se obtienen imágenes mediante fluoroscopia. La prevalencia de anormalidades detectadas por este método varía muchísimo, posiblemente como producto de la metodología inconsistente y los sesgos de interpretación. A pesar de ser el método que mejor detecta defectos como la intususcepción y el rectocele, también tiene desventajas, como la exposición a radiación, la incomodidad para el paciente y la poca disponibilidad. Recientemente se han utilizado otros estudios de imagen, como la resonancia magnética, para evaluar el mecanismo de la defecación, aún con resultados prematuros.

## Manometría anorrectal

La manometría anorrectal (MAR) y la prueba de expulsión de balón son los métodos más útiles para evaluar a los sujetos con disfunción del piso pélvico. La MAR

permite evaluar la presión en reposo del esfínter anal (predominantemente el esfínter anal interno) y la contracción voluntaria máxima del esfínter anal externo, la presencia o ausencia de relajación del esfínter anal interno durante la distensión rectal (reflejo rectoanal inhibitorio), la capacidad del esfínter anal de relajarse durante el pujo y la sensibilidad rectal.

La presencia de una presión basal en reposo elevada y dolor anal debe obligar a la búsqueda de fisura anal, ya que esta condición causa una contracción involuntaria del esfínter anal externo. La ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio sugiere la posibilidad de enfermedad de Hirschsprung, aunque en la mayoría de los pacientes la ausencia del reflejo se debe a que el recto aumenta de tamaño y la distensión rectal inducida por el balón es insuficiente para desencadenar el reflejo. Cuando un individuo puja normalmente existe un aumento de la presión rectal que se coordina con la relajación del esfínter anal externo. La incapacidad para realizar estos movimientos de forma coordinada es uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en los pacientes con disinergia del piso pélvico; puede deberse a alteraciones en la contracción rectal, a contracción paradójica del esfínter o a una inapropiada relajación esfinteriana. Aunque la sensibilidad rectal puede estar aumentada (hiposensibilidad rectal) en pacientes con enfermedades neurológicas o metabólicas como la diabetes mellitus, la mayor parte de las veces se debe a un aumento de la capacidad rectal inducida por la retención prolongada de materia fecal.

### Manometría colónica

El advenimiento de la manometría colónica ambulatoria ha permitido obtener registros más prolongados de la función motora del colon. Estos estudios han detectado patrones colónicos complejos e intermitentes que se modifican con el sueño, la deambulación, la ingesta de alimentos y el estrés. Sin embargo, aunque puede ser un método complementario en el estudio del paciente con estreñimiento, actualmente sólo se utiliza con fines de investigación.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El primer paso en el manejo de los pacientes con estreñimiento es tratar de elucidar cuál es la causa o el mecanismo fisiopatológico asociado, mediante la realización de los estudios previamente comentados. En la figura 27–4 se propone un algoritmo diagnóstico para los pacientes que sufren de estreñimiento crónico.

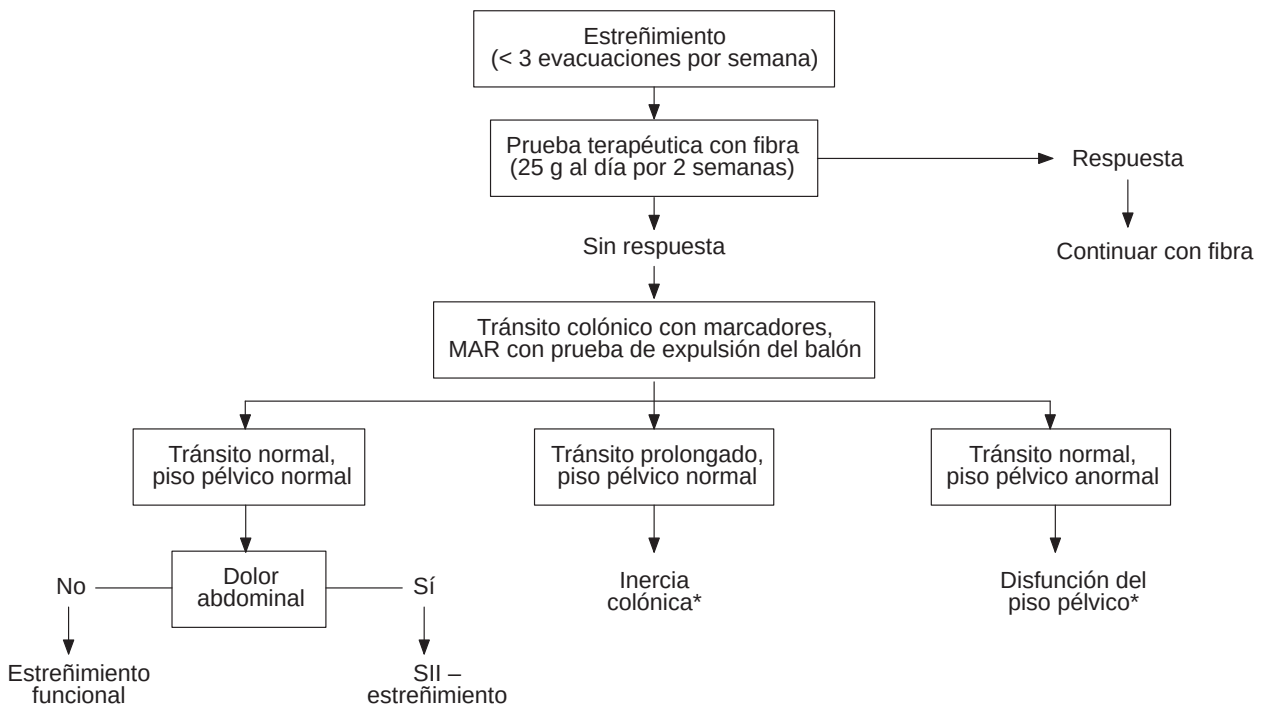



**Figura 27–4.** Algoritmo diagnóstico para la evaluación del estreñimiento. MAR: manometría anorrectal; SII: síndrome de intestino irritable. Considerar que en algunos casos puede existir sobreposición de inercia colónica y disfunción del piso pélvico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 27–2. Nivel de recomendación de la terapia farmacológica en estreñimiento crónico**

| Medicamento | Grado de recomendación | Nivel de evidencia |
|---|---|---|
| • Agentes formadores de bolo | | |
| • *Psyllium plantago* | II | B |
| • Policarbófilo y metilcelulosa | III | C |
| • Laxantes osmóticos | | |
| • Lactulosa | I | B |
| • Sorbitol | III | C |
| • Sales de magnesio | III | C |
| • Polietilenglicol | I | A |
| • Laxantes estimulantes | | |
| • Docusato de sodio | IV | C |
| • Fenolftaleína, picosulfato de sodio, bisacodil | III | C |
| • Aceite ricinoleico | IV | D |
| • Antraquinonas, senna, cáscara sagrada | III | C |
| • Agonistas de los receptores 5–HT4 | | |
| • Tegaserod | I | A |
| • Prucalopride | I | A |
| • Agonistas de los canales de cloro | | |
| • Lubiprostone | I | A |
| • Agonistas de la guanilato ciclasa | | |
| • Linaclotida | I | A |
| • Otros agentes | | |
| • Colchicina | III | C |
| • Misoprostol | III | C |
| • Probióticos | II–III | C |

Como parte de las medidas generales todos los pacientes deben recibir información adecuada respecto a consumo de fibra, ingesta suficiente de líquidos y realización de ejercicio. En todos los pacientes obsesionados con el hecho de que deben evacuar diariamente se debe hacer hincapié en que el patrón normal de evacuaciones puede ser de incluso una evacuación cada tercer día. Respecto a la dieta, se debe recomendar la necesidad de una dieta que incluya al menos entre 20 y 30 g de fibra al día, de ser posible proveniente de fibra natural, y al menos de seis a ocho vasos de agua al día. Debido a que el inicio de la defecación es un reflejo condicionado aprendido, se debe enfatizar que el sujeto establezca un patrón regular de evacuaciones, habitualmente en las primeras 2 h después de levantarse y después del desayuno. A continuación se detallan los medicamentos que pueden utilizarse para el manejo crónico del estreñimiento; en el cuadro 27–2 se enlista su grado de recomendación de acuerdo con las guías de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

## Agentes formadores de bolo

Los agentes formadores de bolo son polímeros orgánicos que interactúan con el agua y tienen la capacidad de retener cantidades extra de agua en la materia fecal. Estos polímeros incluyen fibras dietéticas como el trigo, fibras medicinales como el *Psyllium* y polímeros sintéticos como el policarbófilo y la metilcelulosa. La efectividad de estos agentes para aumentar el peso y las propiedades hidroabsorbentes de la materia fecal depende de la dosis, de su capacidad para escapar del proceso digestivo y de absorción en el intestino delgado, así como de su metabolismo bacteriano en el colon. La fermentación de la fibra por las bacterias colónicas produce ácidos grasos de cadena corta y gas, lo cual puede ocasionar distensión y flatulencia. El *Psyllium* actúa de manera lenta y debe empezarse con dosis bajas, ajustándolas al menos una vez por semana. Se debe tomar con suficiente agua para evitar obstrucción intestinal y no antes de los alimentos, ya que podría retardar el vaciamiento gástrico y reducir el apetito. Un efecto secundario raro es la presencia de reacciones alérgicas, incluyendo asma y anafilaxis. Las contraindicaciones para su uso son obstrucción y suboclusión intestinal, dolor abdominal, náusea, hipersensibilidad, flatulencia, distensión y meteorismo graves.

Entre los polímeros se incluye al policarbófilo y la metilcelulosa. El policarbófilo es un polímero del ácido acrílico que interactúa con cationes divalentes y se gelatiniza en el colon; no es metabolizado por las bacterias

en el colon. La metilcelulosa y la carboximetilcelulosa son formas químicamente alteradas de la celulosa que son resistentes a la fermentación bacteriana. Tanto el policarbófilo como la metilcelulosa se han asociado con un aumento en la frecuencia y el peso del bolo fecal en dosis menores que el *Psyllium:* de 4 a 6 g/día.

## Laxantes osmóticos

Son un grupo de iones o moléculas con actividad osmótica que se absorben en escasa medida en el intestino y que incrementan la secreción de agua hacia la luz intestinal para mantener la isotonicidad con el plasma. Debido a que la osmolalidad es mantenida a 290 mOsm/kg, cada miliosmol del agente osmótico causa retención de aproximadamente 3.5 mL de líquido en el intestino. Los agentes osmóticos incluyen:

a. Sales incompletamente absorbibles, como las sales de magnesio, sulfato y fosfato.
b. Disacáridos pobremente absorbibles, como la lactulosa.
c. Alcoholes de azúcar, como el sorbitol y el manitol.
d. El polietilenglicol 3350 (PEG o macrogol).

De manera global, los laxantes osmóticos aumentan la frecuencia y mejoran la consistencia de las evacuaciones comparados con placebo, aunque la mayor parte de los estudios son de corta duración. A diferencia del resto de los laxantes osmóticos, que son iones y moléculas pequeñas, el PEG 3350 es un polímero orgánico que ejerce su actividad osmótica de manera proporcional al número de monómeros que lo forman, es inerte metabólicamente, no es metabolizado ni degradado por las bacterias colónicas, e interactúa con agua en solución para aumentar la presión osmótica. Existen múltiples estudios que demuestran la efectividad del PEG; aunque la mayor parte de éstos tienen seguimientos menores de seis meses, la efectividad del PEG no parece disminuir después de este tiempo. La dosis recomendada es de 17 g de polietilenglicol diluido en al menos 250 mL de agua.

## Laxantes estimulantes

Los laxantes estimulantes se dividen en:

a. Agentes surfactantes activos, como el docusato y las sales biliares.
b. Los derivados difenilmetanos, como la fenolftaleína, el bisacodil y el picosulfato de sodio.
c. El ácido ricinoleico.
d. Las antraquinonas, como senna y cáscara sagrada.

Los agentes surfactantes son detergentes con efectos modestos sobre el transporte mucoso de iones. El docusato de sodio y el de calcio han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del estreñimiento ocasional. El docusato permite al agua interactuar con las heces sólidas, lo cual las suaviza. Los estudios con docusato han mostrado resultados controversiales. Otro agente surfactante son las sales biliares. Hasta 20% de los pacientes poscolecistectomizados desarrollan diarrea biliar. Si las sales biliares se administran de forma externa se puede superar la capacidad absortiva del íleon de las mismas, y al pasar hacia el colon disminuyen la absorción de agua y electrólitos.

Los difenilmetanos alteran el transporte neto de líquidos y electrólitos y tienen un efecto promotor directo de la motilidad intestinal. La fenolftaleína inhibe la absorción intestinal de agua y tiene efectos sobre prostaglandinas y bombas de sodio–potasio; es absorbida y pasa por la circulación enterohepática, lo cual prolonga su efecto. Fue retirada del mercado estadounidense por estudios en roedores que sugerían carcinogenicidad, aunque ningún estudio epidemiológico respaldó este efecto.

El bisacodil es un éster ácido diacético que es hidrolizado en el intestino delgado por esterasas endógenas a su forma libre. Aunque en estudios previos no controlados con placebo no se había demostrado efecto benéfico en EC, en un estudio reciente doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo en 55 pacientes, el uso de bisacodil 10 mg QD aumentó de manera significativa el número de evacuaciones (1.8 *vs.* 0.95/día, $p = 0.0061$), la consistencia ($p < 0.0001$) y el puntaje de mejoría global *vs.* placebo.

El picosulfato de sodio (PS) es una prodroga que es hidrolizada a su forma libre por enzimas bacterianas, por lo que se vuelve activa en el colon después de que la flora bacteriana la transforma en la misma molécula activa que el bisacodil. Los efectos secundarios más comunes de los difenilmetanos son dolor cólico, meteorismo y desequilibrio hidroelectrolítico, aunque también se han reportado erupciones cutáneas, síndrome de Stevens–Johnson, reacciones parecidas al lupus y enteropatía con pérdida de proteínas.

El aceite de castor o de ricino es hidrolizado por la lipasa pancreática en el intestino delgado a ácido ricinoleico, que inhibe la absorción de agua y estimula la motilidad intestinal. No hay estudios controlados en humanos, por lo que no es posible dar un grado de evidencia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las antraquinonas son partículas derivadas de antracenos tricíclicos, no absorbidas en intestino delgado y activadas en colon por la flora bacteriana. En colon aumentan la motilidad y causan daño a la mucosa, con la consecuente liberación de mediadores, y daño al sistema nervioso entérico. Diferentes plantas producen antraquinonas, incluyendo las del género *Cassia*, que producen senna, la cual contiene senósidos A y B. Otras plantas productoras de antraquinonas son aloe, cáscara y ruibarbo. Este grupo de medicamentos está aprobado por la FDA para el tratamiento del estreñimiento ocasional. Los efectos secundarios establecidos de este grupo de medicamentos son reacciones alérgicas, desequilibrio hidroelectrolítico y melanosis *coli*. La melanosis *coli*, o seudomelanosis *coli*, se debe a depósito de lipofucsina y otros pigmentos en los macrófagos. La mayor parte de los pacientes desarrollan tolerancia, lo que requiere que se aumente la dosis de manera progresiva. Otros efectos reportados en la literatura pero no establecidos epidemiológicamente son el desarrollo de inercia colónica (colon catártico), colitis hemorrágica, cáncer de colon y tumores intestinales y del tracto urinario.

## Agonistas de los receptores 5–HT4

La serotonina (5–hidroxitriptamina) es un neurotransmisor sintetizado, almacenado y liberado casi por completo en el tracto digestivo. La serotonina actúa sobre varios subtipos de receptores del eje cerebro–intestino y media algunas actividades del aparato digestivo.

### Tegaserod

Es un agonista selectivo de receptores de 5–HT4 sin actividad sobre receptores 5–HT3. En EUA ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de SII–C en mujeres y para EC en hombres y mujeres menores de 65 años de edad. Existen muchos ensayos clínicos que apoyan su efectividad y su seguridad. En un estudio en pacientes con EC, con más de 1 300 de ellos con por lo menos seis meses de constipación, la mejoría en el número de evacuaciones completas a las cuatro semanas fue de 41.4, 43.2 y 25.1% con 2 mg, 6 mg y placebo dos veces al día, respectivamente, $p < 0.0001$. Otros estudios confirman estos hallazgos. El medicamento es bien tolerado; en los estudios comparados con placebo el único evento adverso con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fue la diarrea. En marzo de 2007 la Administración de Drogas y Alimentos de EUA (FDA) restringió la comercialización del tegaserod debido al incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Este nexo fue poco claro, por lo que en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) decidió no suspender su comercialización en el país y sólo restringió su uso a pacientes sin riesgo cardiovascular (menores de 55 años de edad, sin hipertensión y sin hipercolesterolemia).

### Prucalopride

Es un agonista de receptores serotoninérgicos 5–HT4 intestinales; es altamente selectivo del receptor 5–HT4, a diferencia de la cisaprida, mostrando por lo menos 150 veces más afinidad por su receptor. A diferencia de otros fármacos de la misma clase, como el tegaserod, el prucalopride tiene menor afinidad por la proteína hERG, que se cree que tiene correlación con los efectos cardiovasculares adversos del tegaserod.

Estudios previos han demostrado que reduce el tiempo de tránsito colónico en condiciones normales y en pacientes con estreñimiento. Tres grandes ensayos controlados y aleatorizados fase III de un total de 1 977 pacientes (1 750 hombres y 227 mujeres) con estreñimiento crónico severo (definido como $\leq$ 2 movimientos voluntarios completos del intestino (SCBM)/semana durante un mínimo de seis meses) confirmaron que, después de 12 semanas de tratamiento, la función intestinal (medida como un aumento de $\geq$ 1 SCBM/semana) mejoró significativamente hasta en 69% de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 2 mg de prucalopride. Además de acelerar el tránsito colónico, el prucalopride ha demostrado acelerar el vaciamiento gástrico y el tránsito del intestino delgado.

Los ensayos fase III también han confirmado que, además de mejorar la función intestinal, el prucalopride mejora significativamente la calidad de vida y alivia una amplia gama de síntomas relacionados con el estreñimiento, incluyendo inflamación, malestar abdominal y dificultad para defecar. Las reacciones adversas más comunes (dolor de cabeza, náuseas, diarrea y dolor abdominal) son leves y desaparecen después del primer día de tratamiento. Respecto a la seguridad, los ensayos no han mostrado diferencias en signos vitales, intervalo QT, ECG o incidencia de arritmias ventriculares o supraventriculares cuando se compara con placebo. Por ejemplo, en un ensayo fase II en 89 pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) con estreñimiento (87.7% de los cuales tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular), no se encontró diferencias entre prucalopride y placebo en los intervalos de tiempo del intervalo QT o QTcF. Los

resultados a largo plazo con prucalopride (24 meses) demuestran que los efectos de satisfacción y alivio con el tratamiento se mantienen de forma prolongada.

## Agonistas de los canales de cloro

Lubiprostone es un ácido graso bicíclico que actúa abriendo el canal de cloro ClC2 de la membrana apical intestinal, lo que aumenta la secreción intestinal de agua. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de grupos paralelos de pacientes con EC, se aleatorizaron a cuatro semanas con 24 μg de lubiprostone o placebo dos veces al día. Los pacientes tratados con lubiprostone reportaron mejoría significativa en la gravedad de la constipación, la consistencia de las evacuaciones y el esfuerzo para evacuar en todas las semanas ($p \leq 0.0171$). En otro estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, a 242 pacientes se les asignó 24 μg de lubiprostone o placebo dos veces al día por cuatro semanas. Los 120 pacientes tratados con lubiprostone reportaron un mayor promedio de evacuaciones espontáneas en la semana 1 en comparación con placebo (5.69 *vs.* 3.46, $p = 0.0001$), efecto que permaneció en las semanas 2, 3 y 4. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náusea (31.7%) y cefalea (11.7%). La náusea fue causa de suspensión del tratamiento en 5% de los pacientes. Hay tres estudios abiertos a largo plazo, uno con 308 pacientes en 24 semanas y otro con 572 pacientes en 48 semanas. La mejoría significativa se reportó para todos los síntomas a todo lo largo del tratamiento ($p < 0.0001$). El lubiprostone aún no está disponible en México.

## Agonistas de la guanilato ciclasa

Linaclotida es un péptido que se une al receptor de la guanilatociclasa tipo C (GC–C) en la superficie de los enterocitos, aumentando la secreción intestinal de agua y electrólitos. En estudios fase II la linaclotida mejoró los síntomas abdominales y produjo mejoría global en pacientes con EC. En dos estudios fase III se incluyeron 1 272 pacientes con EC según Roma II; se aleatorizaron a una dosis diaria de 133 o 266 μg de linaclotida o placebo durante 12 semanas. El porcentaje de respuesta fue significativamente mayor para los pacientes con las dos dosis de linaclotida en comparación con el placebo: la respuesta fue de 16, 21.3 y 6% para 133 μg, 266 μg y placebo, respectivamente, y de 21.2, 19.4 y 3.3%, respectivamente. El evento adverso más común fue diarrea. Este medicamento no está disponible en México.

## Probióticos

Hay datos que demuestran diferencias en la microbiota intestinal entre los voluntarios sanos y los individuos con EC. La administración de *B. lactis* DN–173 010 ha demostrado mejoría en el tiempo de tránsito colónico en población sana y en pacientes constipados. Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y cruzado investigó la eficacia del tratamiento de 70 pacientes con *E. coli* Nissle 1917 o placebo. Después de cuatro semanas hubo una diferencia significativa en el número de evacuaciones por semana en el grupo de tratamiento, con una diferencia promedio de 2.3 evacuaciones/semana (IC 95% 1.7 a 2.9), que aún era significativa a las ocho semanas. Otro estudio de 70 pacientes constipados, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con una bebida con *L. casei Shirota* o placebo por cuatro semanas, mostró una mejoría significativa en la severidad de la constipación ($p < 0.001$) y la consistencia de las heces ($p < 0.001$) con el probiótico.

## Otros agentes

Existen varios medicamentos con otras indicaciones que han sido utilizados para tratar el estreñimiento porque causan diarrea como efecto secundario. Un ejemplo es la colchicina, la cual está indicada para tratar ataques agudos de gota. En un estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado en 16 pacientes con cuatro semanas de seguimiento, la administración de colchicina 0.6 mg TID aumentó la frecuencia, aceleró el tránsito colónico, y redujo el dolor y el meteorismo en pacientes con estreñimiento.

Otro medicamento con indicación diferente es el misoprostol, un análogo semisintético de la prostaglandina E1 que puede utilizarse como gastroprotector en usuarios de AINE y que aumenta la producción de moco gastrointestinal. Un efecto secundario es el desarrollo de diarrea. El misoprostol aumenta la motilidad colónica en respuesta a una comida, sobre todo en colon ascendente.

# TERAPIA DE BIORRETROALIMENTACIÓN

La terapia de biorretroalimentación es el tratamiento de elección para este tipo de estreñimiento; consiste en ree-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ducar los músculos del piso pélvico y el esfínter anal por medio de estímulos visuales y auditivos. El objetivo es enseñar a los pacientes a relajar los músculos del piso pélvico durante el pujo y coordinar esta relajación con maniobras abdominales que favorezcan la defecación. Esta terapia se puede realizar con MAR o electromiografía. Los beneficios de esta terapia parecen mantenerse a largo y plazo y el porcentaje de éxito es cercano a 70%.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En los pacientes que a pesar del tratamiento médico siguen con estreñimiento y en los que hay evidencia de que no tienen disfunción del piso pélvico se puede considerar como última medida el tratamiento quirúrgico. En general se indica en pacientes que después de al menos tres meses de tratamiento médico intensivo no tienen mejoría. Antes de decidir la cirugía es importante establecer que el problema sólo está confinado al colon y que no existe una disfunción neuromuscular intestinal generalizada. Para este propósito se recomienda realizar estudios de vaciamiento gástrico, manometría esofágica y manometría antroduodenal. Las opciones quirúrgicas incluyen colectomía con ileostomía o con ileorrecto anastomosis. El porcentaje de satisfacción posterior a la colectomía varía entre 39 y 100%, y las complicaciones más comunes son obstrucción intestinal, diarrea e incontinencia. Finalmente, los pacientes que tienen rectocele con repercusión clínica deben someterse a corrección quirúrgica.

## CONCLUSIONES

El estreñimiento es un problema muy común y que puede ser consecuencia de alteraciones funcionales primarias del colon y el ano–recto, o estar relacionado con el uso de medicamentos y otras condiciones patológicas. La mayoría de los pacientes responden a medidas higiénico–dietéticas como el consumir fibra y abundantes líquidos, el ejercicio y un patrón intestinal regular. Los pacientes refractarios al tratamiento médico convencional requieren un abordaje diagnóstico especial, a fin de determinar el mecanismo fisiopatológico relacionado. El estudio inicial en estos sujetos debe ser el tránsito colónico con marcadores radioopacos. Los individuos con inercia colónica deben tratarse con medicamentos que incluyan laxantes osmóticos, y más recientemente se ha demostrado que los agonistas 5–HT4 son muy efectivos. En los pacientes con disfunción del piso pélvico el tratamiento de elección es la terapia con biorretroalimentación.

## REFERENCIAS


1. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D *et al.:* Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN–173–010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:104–114.
2. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM: An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999;91:26–32.
3. Barish CF, Drossman D, Johanson JF *et al.:* Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090–1097.
4. Barloon TJ, Lu CC: Diagnostic imaging in the evaluation of constipation in adults. *Am Fam Phys* 1997;56:513–520.
5. Briejer MR, Bosmans JP, van Daele P *et al.:* The *in vitro* pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. *Eur J Pharmacol* 2001;423:71–83.
6. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, McKinzie S: Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5–HT4 agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999;44:682–688.
7. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, Thomforde G *et al.:* Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001;120:354– 360.
8. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L: A placebo–controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344–2354.
9. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R *et al.:* Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double–blind, placebo–controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1256–1261.
10. Camilleri M, van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P *et al.:* Clinical trial: the efficacy of open–label prucalopride treatment in patients with chronic constipation–follow–up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1113–1123.
11. Cash BD, Chey WD: Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1047–1060.
12. Chaussade S, Khayri A, Roche H *et al.:* Determination of total and segmental colonia transit time in constipated pa-

tients. Results in 91 patients with a new simplified method. *Dig Dis Sci* 1989;34:1168–1172.
13. Chaudhary NA, Truelone SC: Human colonic motility: a comparative study of normal subjects, patients with ulcerative colitis and patients with irritable bowel syndrome. Resting pattern of motility. *Gastroenterology* 1961;40:11–17.
14. Cortesini C, Cianchi F, Infantino A, Lise M: Nitric oxide synthase and VIP distribution in enteric nervous system in idiopathic chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1995;40:2450–2455.
15. Diamant NE, Kamm MA, Wald A *et al.:* AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116:735–754.
16. De Maeyer J, Lefebvre R, Schuurkes J: 5–HT4 receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:99–112.
17. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J *et al.:* A randomized, multicenter, placebo–controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102;1436–1441.
18. Drossman DA, Leserman J, Nachman G *et al.:* Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990;113:828–833.
19. Dubois D, Gilet H, Viala Danten M, Tack J: Psychometric performance and clinical meaningfulness of the patient assessment of constipation–quality of life (PAC–QOL) questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009;22:e54–e63.
20. Ehrenpreis ED, Jorge JMN, Schiano TD, Zaitman D, Kane SV: Why colonic marker studies don't measure transit time. *Gastroenterology* 1997;110A:728.
21. Evans RC, Kamm MA, Hinton JM, Lennard Jones JE: The normal range and a simple diagram for recording whole gut transit time. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:15–17.
22. Fleshman JW, Dreznik Z, Cohen E, Fry RD, Kodner IJ: Balloon expulsion test facilitates diagnosis of pelvis floor outlet obstruction due to nonrelaxing puborectalis muscle. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1019–1025.
23. Gerson DE, Lewicki AM *et al.:* The barium enema; evidence for proper utilization. *Radiology* 1979;130:297–301.
24. González GJA, Maldonado GH, Flores RR, Garza GAA: Risk factors for colorectal polyps in a Mexican population. *Rev Gastroenterol Méx* 2010;75:171–176.
25. Hallmann F: Toxicity of commonly used laxatives. *Med Sci Monit* 2000;6:618–628.
26. Harewood GC, Coulie B, Camillero M, Rath HD, Pemberton JH: Descending perineum syndrome: audit of clinical and laboratory features and outcome of pelvic floor retraining. *Am J Gastroenterol* 1999;94:126–130.
27. He CL, Burgart L, Wang L *et al.:* Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow–transit constipation. *Gastroenterology* 2000;118:14–21.
28. Herz MJ, Kahan E, Zalevski S, Aframian R, Kuznitz D *et al.:* Constipation: a different entity for patients and doctors. *Fam Pract* 1996;13:156–159.
29. Heymen S, Jones KR, Scarlett Y, Whitehead WE: Biofeedback treatment of constipation: a critical review. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1208–1217.
30. Johanson JF, Wald A, Tougas G *et al.:* Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double–blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:796–805.
31. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R: Multicenter, 4–week, double–blind, randomized, placebo–controlled trial of lubiprostone, a locally–acting type–2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170–177.
32. Johanson JF, Gargano MA, Holland PC *et al.:* Long–term efficacy of lubiprostone for the treatment of chronic constipation. *Gastroenterol* 2006;130:A317.
33. Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA *et al.:* Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:125–132.
34. Josefson D: US to ban sale of many laxatives over the counter (news). *Br Med J* 1997;315:627.
35. Kamm MA, Muller Lissner S, Talley NJ *et al.:* Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double–blind, placebo–controlled multinational study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:352–372.
36. Kienzle HS, Vix JM, Schuijt C *et al.:* Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double–blind, randomized, placebo–controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1479–1488.
37. Lembo AJ, Kurtz CB, McDougall JE: Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterol* 2010;138:886–895.
38. Lembo A, Schneier H, Lavins BJ *et al.:* Efficacy and safety of once daily linaclotide administered orally for 12–weeks in patients with chronic constipation: results from 2 randomized, double–blind, placebo–controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S53–S54.
39. Leng Peschlow E: Senna and its rational use. *Pharmacology* 1992;44(Suppl 1):1–52.
40. Lewis SJ, Heaton KW: Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920–924.
41. Locke GR III, Pemberton JH, Phillips SF: American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000;119: 1761–1766.
42. López CA, Bravo GD, Corona LA *et al.:* First community–based study of functional gastrointestinal disorders (FGID) in Mexico using the Rome II modular questionnaire [abstract]. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl 2):A508.
43. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F *et al.:* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–1491. Review. Erratum en: *Gastroenterology* 2006;131:688–693.
44. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P *et al.:* Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003;17:655–659.
45. Knowles CH, Scout M, Lunniss PJ: Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg* 1999;230:627–638.
46. Lacy BE, Chey WD: Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:143–152.
47. Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360–1368.
48. Lubiprostone. RU 0211, SPI 0211. *Drugs RD* 2005;6:245–248.
49. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmesiter AR *et al.:* Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92:40–47.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Möllenbrink M, Bruckschen E: Treatment of chronic constipation with physiologic *Escherichia coli* bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the *E. coli* Nissle 1917 strain (Mutaflor). *Med Klin (Munich)* 1994;89:587–593.
51. Müller Lissner S, Kamm MA, Wald A: Multicenter, 4–week, double–blind, randomized, placebo–controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897– 899.
52. Müller Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Swald A: Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232–242.
53. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM: Long–term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997;40:273–279.
54. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L: An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rate, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130–3137.
55. Patriquin H, Martelli H, Devroede G: Barium enema in chronic constipation: is it meaningful? *Gastroenterol* 1978; 75:619–622.
56. Pelsang RE, Rao SSC, Welcher K FECOM: A new artificial stool for assessing defecation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:183–186.
57. Pepin C, Ladabaum U: The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center. *Gastrointest Endosc* 2002;56:325–332.
58. Picard C, Fioramonti J, François A, Robinson T, Neant F *et al.:* Review article: bifidobacteria as probiotic agents–physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:495–512.
59. Pohl D, Tutuian R, Fried M: Pharmacologic treatment of constipation: what is new? *Curr Opin Pharmacol* 2008;8: 724–728.
60. Prather CM: Subtypes of constipation: sorting the confusion. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(Suppl 2):S11–S16.
61. Preston DM, Lennard Jones JE: Severe chronic constipation of young women: "idiopathic slow transit constipation". *Gut* 1986;27:41–48.
62. Probert CSJ, Emmet PM, Cripps HA: Evidence for the ambiguity of the term constipation: the role of irritable bowel syndrome. *Gut* 1994;35:1455–1458.
63. Quigley EMM, Wald A, Fidelholtz J *et al.:* Safety and tolerability of tegaserod in patients with chronic constipation: pooled data from two phase III studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:605–613.
64. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J: Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation–a 12–week, randomized, double–blind, placebo–controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315–328.
65. Rao SSC, Leistikow J, Ackerson K, Hatfield R, Welcher K *et al.:* Colonic motor patterns in healthy humans. A 24–hour ambulatory study. *Gastroenterology* 1998;114:A829.
66. Rao SSC, Sadeghi P, Leistikow J: Colonic pressure activity during spontaneous defecation. *Dig Dis Sci* 1998;A12:1594.
67. Rao SSC: Constipation. En: Rao SSC (ed.): *Gastrointestinal motility. Tests and problem–oriented approach.* Kluwer Academia/Plenum, 1999:42:197–211.
68. Rao SSC, Hatfield R, Leistikow J: Does the rectum generate a pushing force during defecation. *Gastroenterology* 1998;114:A824–A825.
69. Rao SSC: Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:S14–S22.
70. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS: Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1042–1050.
71. Rao SSC: Manometric evaluation of constipation. Part I. *Gastroenterologist* 1996;4:145–154.
72. Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, Ratych RE, Goldsborough DC *et al.:* Physiological test to predict long–term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 1995;90:748–753.
73. Remes TJ, Carmona SR, González GM *et al.:* ¿Qué se entiende por estreñimiento? Un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:321–328.
74. Remes Troche JM, Remes Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, Raña GR, Huerta IF *et al.:* Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. A. Epidemiology (meta–analysis of the prevalence), pathophysiology and classification. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:126–132.
75. Remes Troche JM, Gómez EO, Icaza Chávez ME, Noble LA, López CA *et al.:* Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. C. Medical and surgical treatment. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:141–154.
76. Remes Troche JM, Rao SS: Defecation disorders: neuromuscular aspects and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:291–299.
77. Remes TJM, Carmona SR, Abreu Y *et al.:* Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. B. Diagnostic approach. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:133–140.
78. Remes TJM: Constipation: initial evaluation and diagnostic approach. *Rev Gastroenterol Mex* 2005:70:312–322.
79. Sandler RS, Drossman DA: Bowel habits in young adults not seeking health care. *Dig Dis Sci* 1987;32:841–845.
80. Saito YA, Locke R III, Weaver AL: Diet and functional gastrointestinal disorders: a population–based case–control study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2743–2748.
81. Salminen S, Salminen E: Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;222:45–48.
82. Sarna SK: Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (part one of two). *Dig Dis Sci* 1991;36:827–862.
83. Sarna SK: Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (part two of two). *Dig Dis Sci* 1991;36:998–1018.
84. Savoye Collet C, Koning E, Dacher J: Radiologic evaluation of pelvic floor disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:553–567.
85. Schiller LR: Review article: The therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:749–763.
86. Schmulson M, Ortiz O, Santiago LM, Gutiérrez RG *et al.:* Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24:342–347.
87. Schmulson M, Noble LA, Valenzuela de la Cueva V *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:63–70.
88. Singh G, Lingala V, Wang H *et al.:* Use of health care resources and cost of care for adults with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1053–1058.

89. Soffer EE, Scalabrini P, Wingate DL: Prolonged ambulant monitoring of human colonic motility. *Am J Physiol* 1989; 257:G601–G606.
90. Sonnenberg A, Koch TR: Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606–611.
91. Sonnenberg A, Everhart JE, Brown MD: The economic cost of constipation. En: Kamm MA, Lennard Jones JE (eds.): *Constipation.* Petersfield, Wrightson Biomedical, 1994:19–29.
92. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS *et al.:* Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3530–3540.
93. Stivland T, Camilleri M, Vasallo M *et al.:* Scintigraphic measurements of regional gut transit in severe idiopathic constipation. *Gastroenterology* 1991;101:107–115.
94. Tack J, Müller Lissner S: Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:502–508.
95. Tack J, Ausma J, Kerstens R, Vanderplassche L: Safety and tolerability of prucalopride (Resolor) in patients with chronic constipation: pooled data from three pivotal phase III studies. *Gastroenterology* 2008;134:A–530.
96. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L: Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357–365.
97. Talley NJ: Management of chronic constipation. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:18–24.
98. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS: Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010:8:955–959.
99. Tramonte S, Brad M, Mulrow C *et al.:* The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997;12:15–24.
100. Tzavella K, Riepl RI, Klauser AG *et al.:* Decreased substance P levels in rectal biopsies from patients with slow transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1207–1211.
101. Valdovinos Díaz MA, Schmulson WM: Laboratorio de fisiología anorrectal. En: Takahashi T (ed.): *Colon, recto y ano. Enfermedades medico–quirúrgicas.* México, Editores de Textos Mexicanos, 2003:113–121.
102. Verne GN, Davis RH, Robinson ME *et al.:* Treatment of chronic constipation with colchicines: randomized, double–blind, placebo–controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 112–116.
103. Wald A: Severe constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:432–435.
104. Wong PWK, Kadakia S: How to deal with chronic constipation. A stepwise method for establishing and treating the source of the problem. *Postgrad Med* 1999;106:199–210.
105. Xing JH, Soffer EE: Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201–1209.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 28

# Enfermedad diverticular del colon

*Jorge Pérez Manauta, Ricardo Raña Garibay*

## DEFINICIÓN

Los divertículos del colon son herniaciones adquiridas de la mucosa y la submucosa a través de la capa muscular del colon, que emergen de las zonas más débiles, donde ingresan los vasos sanguíneos hacia la capa muscular, y provocan una deformación de la pared del colon en forma de sacos. La presencia de divertículos en el colon se denomina diverticulosis; la inflamación con microperforación o macroperforación del divertículo se conoce como diverticulitis. Por otro lado, la presencia de síntomas relacionados con la diverticulosis se conoce como enfermedad diverticular.

## FRECUENCIA

La presencia de divertículos en el colon fue reconocida desde los primeros años del siglo XVIII, documentada por el cirujano francés Alexis Littre. De acuerdo con los datos históricos, la prevalencia de divertículos era menos frecuente antes del siglo XIX, pero a partir de entonces se vio incrementada desde la segunda mitad del siglo XIX y la primera del siglo XX en el mundo occidental. En la actualidad la padecen cerca de dos tercios de la población mayor de 85 años de edad y un tercio de la población mayor de 45 años. En EUA y en Europa se ha reportado una incidencia de hasta 65% entre los pacientes de 85 años de edad, mientras que en África prácticamente no se presenta en este grupo etario. Es importante hacer notar que los individuos africanos y asiáticos que padecen diverticulosis colónica casi siempre la presentan en el colon derecho, en especial en el colon ascendente.

La diverticulosis ha sido reportada como hallazgo en material de autopsias entre 6 y 12.5%.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" ha reportado la presencia de divertículos en 4.1% de los estudios radiológicos de colon y en material de autopsias en el mismo hospital en 1.4 % de los caso, cifras que contrastan con lo observado en el Hospital Español de México, en donde se observó una frecuencia de 9.2%.

Esta diferencia ha sido atribuida a las características raciales y socioculturales de las poblaciones estudiadas.

## FACTORES DE RIESGO

### Edad

La diverticulosis es más frecuente en las últimas décadas de la vida, en especial en las personas octogenarias y nonagenarias, donde puede alcanzar una prevalencia de 65%. Por otro lado, en las personas con menos edad la enfermedad es poco frecuente (cuadro 28–1).

### Enfermedad diverticular en pacientes menores de 40 años de edad

La enfermedad diverticular se presenta solamente en 2 a 5% de las personas menores de 40 años de edad, en es-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 28–1. Prevalencia de la enfermedad diverticular**

| | |
|---|---|
| **Por edad** | |
| Edad menor de 40 años | 5% |
| Edad de 60 años | 30% |
| Edad de 80 años | 65% |
| **Por sexo** | |
| Edad < 50 años: más común en el sexo masculino | |
| Edad de 50 a 70 años: leve preponderancia en mujeres | |
| Edad > 70 años: más común en el sexo femenino | |

pecial en el sexo masculino. La obesidad es un factor de riesgo mayor (84 a 96% de los casos) para su presentación, localizándose principalmente en sigmoides.

La historia natural de la enfermedad en este grupo de pacientes se caracteriza por recurrencia y evolución tórpida, por lo que un buen número de ellos requieren cirugía (50% en menores de 40 años sintomáticos *vs.* 30% del total de los pacientes). De ahí que exista controversia acerca de que la enfermedad diverticular sea más virulenta en este grupo etario.

## Dieta

La dieta baja en contenido de fibra predispone a la formación de divertículos. Los trabajos de Burkitt (cirujano irlandés radicado en Uganda) a mediados del decenio de 1960 demostraron que la diferencia del consumo de fibra entre africanos y americanos era la clave de la prevalencia de la enfermedad diverticular, es decir, a menor la cantidad de fibra la enfermedad diverticular aumenta en el mundo occidental, mientras que a mayor cantidad de fibra ingerida su prevalencia disminuye hasta prácticamente desparecer en África. El riesgo relativo de presentar enfermedad diverticular es de 0.58 para los hombres que ingieren poca fibra en su dieta, siendo menos común en los vegetarianos. La fibra insoluble genera la formación de heces más voluminosas, disminuyendo la segmentación colónica. Como resultado, la presión intracolónica, de acuerdo con la ley de Laplace, se mantiene próxima al rango normal durante la peristalsis.

## Otros factores

### Constipación

El aumento del tono de las fibras musculares condiciona un aumento de la presión intraluminal, lo cual facilita la formación de divertículos.

### Obesidad y litiasis vesicular

Se ha descrito una relación entre los divertículos de colon, la obesidad y la litiasis vesicular. Asimismo, se ha observado un aumento de la frecuencia de enfermedad diverticular complicada en los pacientes obesos que fuman o que reciben AINE y acetaminofén, y consumen dietas escasas en fibra. Por otro lado, el consumo de bebidas alcohólicas y café no aumentan su frecuencia.

# FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones que originan la formación de los divertículos pueden ser motoras y estructurales (debilidad de la pared colónica).

## Alteraciones motoras

Mediante estudios manométricos, en pacientes con enfermedad diverticular del colon se ha demostrado un aumento de la actividad motora tanto en condiciones basales como por estímulo de diversos tipos de alimento, así como por la acción farmacológica de la prostigmina y la morfina, las cuales generan actividad motora enérgica en el colon.

Los registros electromiográficos también demuestran la existencia de una alteración mioeléctrica, que consiste en ondas de propulsión muy rápidas que no se observan en otras patologías y que se considera que están relacionadas con el engrosamiento de la capa muscular del colon.

Otro fenómeno observado en estos sujetos es la segmentación, la cual ocurre como resultado de un aumento de la presión intracolónica en ciertas áreas del colon. Ésta representa fuertes contracciones musculares de la pared colónica, generando cámaras individuales de alta presión.

Por otro lado, la dieta con déficit de fibra disminuye el volumen del contenido colónico y, por tanto, el calibre de la luz del colon, favoreciendo la formación de cámaras con alta presión; asimismo, facilita la acción de sustancias que condicionan espasmo muscular en forma refleja y altera la eliminación de ácidos biliares y calcio, que conllevan a la aparición de trastornos motores.

## Alteraciones estructurales. Debilidad de la pared del colon

Al penetrar en la pared intestinal, los vasos rectos crean áreas de debilidad, sobre todo en la zona comprendida

entre la tenia mesentérica y las dos tenias antimesentéricas, a través de las cuales pueden herniarse porciones de la mucosa y submucosa colónicas (cubiertas de serosa), y ocasionar los divertículos.

Esta debilidad en la arquitectura de la pared del colon es debida en parte a los siguientes mecanismos:

- A engrosamiento de la capa muscular circular, acortamiento de la tenia y estrechamiento luminal.
- A aumento del depósito de elastina entre las células musculares y la *Taenia coli.*
- A alteración del colágeno observada en el síndrome de Ehlers–Danlos; el síndrome de Marfan y la enfermedad autosómica dominante de riñón poliquístico conducen a cambios en la estructura de la pared intestinal, que producen una disminución de la resistencia de la pared a la presión intraluminal, lo cual permite la protrusión de los divertículos.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los divertículos son clasificados en dos tipos: verdaderos o falsos. Su diferencia radica en la presencia de las cuatro capas del colon —mucosa, submucosa, muscular y serosa— en los divertículos verdaderos, y sólo mucosa, submucosa y serosa en los falsos, o seudodivertículos. En éstos se incluyen los divertículos del colon.

La mucosa tiene en general un aspecto semejante al de la mucosa normal, aunque tiende a ser menos gruesa. La *muscularis mucosae* habitualmente no tiene alteraciones de importancia.

La submucosa es poco prominente y se encuentra en contacto con la serosa, la cual es engrosada por el aumento del tejido conjuntivo. El contenido de los divertículos en casos sin inflamación es escaso y hay sólo moco y células de descamación. En algunos pacientes se observan colonias bacterianas intrascendentes (figura 28–1).

En los casos de diverticulitis existen fenómenos inflamatorios importantes; aparecen ulceración y necrosis de la mucosa, e infiltración difusa de linfocitos y polimorfonucleares en todas las capas de la pared.

En algunos casos se ha encontrado perforación de todas las capas, con indicios de hemorragia reciente y la presencia de colonias bacterianas y material no celular (figura 28–2).

### Complicaciones

Aunque la mayoría de los casos de diverticulosis colónica cursan sin complicaciones, éstas se presentan entre 5 y 25% de los casos. Las complicaciones más frecuentes son las siguientes.

1. Diverticulitis aguda.
   a. Diverticulitis aguda simple.
   b. Diverticulitis aguda compleja.
      - Perforación.
      - Absceso parietocólico.
      - Peritonitis generalizada.
      - Fístula.
2. Hemorragia.
3. Estenosis.
4. Obstrucción.

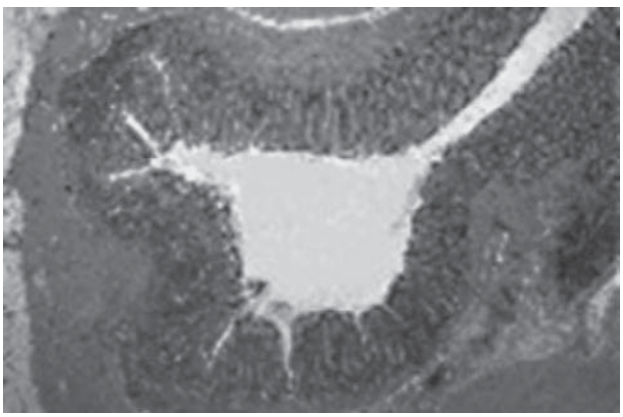


**Figura 28–1.** Muestra histológica de un divertículo colónico. Se observan todas las capas, excepto la muscular.

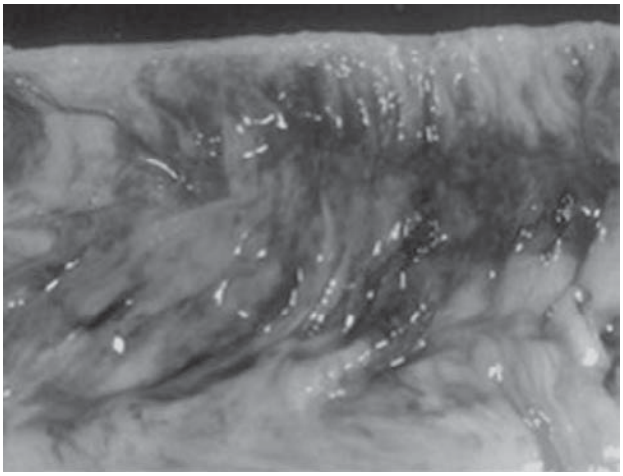


**Figura 28–2.** Áreas de necrosis e inflamación en espécimen con diverticulitis.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Diverticulitis aguda

El término representa un espectro de los cambios inflamatorios que van desde una inflamación local subclínica hasta una peritonitis generalizada con perforación libre.

La fisiopatología de la diverticulitis es la perforación de un divertículo, sea microscópica o macroscópica. El antiguo concepto de obstrucción luminal quizá represente un hecho raro. El aumento de la presión intraluminal o las partículas espesadas de alimentos pueden erosionar la pared diverticular, con la inflamación y necrosis focal resultante, propiciando la microperforación o la macroperforación. La manifestación clínica de la perforación depende del tamaño de ésta y de la respuesta del paciente. La perforación que es limitada por el organismo puede originar la formación de un absceso pericolónico; si el fenómeno no se limita y no es contenido por los tejidos adyacentes, puede favorecer la perforación libre.

### Diverticulitis aguda simple

Es la más frecuente de las complicaciones casi siempre ocurre por obstrucción del cuello de alguno o algunos de los divertículos, la cual ocasiona edema de las paredes del saco e inflamación, produciendo un decremento de la circulación y oxigenación de los tejidos, y finalmente necrosis del divertículo, con formación de microabscesos por cuadros que pueden ser autolimitados y localizados Estos cuadros pueden ser autolimitados y localizados. En algunos pacientes la sospecha de diverticulitis y el manejo oportuno mediante medidas generales y antibióticos pueden limitar el cuadro clínico sin necesidad de cirugía.

### Diverticulitis aguda compleja

Esta variedad de diverticulitis aguda surge cuando el paciente se encuentra inmunocomprometido, ya sea por medicamentos, enfermedades concomitantes o por la edad.

De acuerdo con los trabajos de von Rahden y col., en los consumidores de esteroides existe una correlación estadística entre el uso de estos medicamentos y la diverticulitis complicada, al parecer debido a la sobreexpresión de macrófago CD68+/CD163+ en la lámina propia.

En ocasiones, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años de edad o inmunodeprimidos, la diverticulitis aguda puede dar lugar a complicaciones más graves, como son:

**Cuadro 28–2. Clasificación de Hinchey para perforación de divertículos colónicos**

| Estadio | Definición |
|---|---|
| I | Absceso pericólico contenido |
| II | Absceso distante (retroperitoneal o pélvico) |
| III | Peritonitis generalizada debida a la ruptura de un absceso pericólico o pélvico (no comunicado con la luz colónica debido a oblitera-ción del cuello diverticular por inflamación) |
| IV | Peritonitis fecal debida a la perforación libre de un divertículo (comunicado con la luz colónica) |

#### *Perforación*

Cuando el contenido del saco herniado se vacía en la cavidad peritoneal, inclusive con salida de contenido intestinal, generando un cuadro abdominal agudo habitualmente en la fosa iliaca izquierda, muy semejante al de la apendicitis en el lado derecho.

Afortunadamente la perforación libre es poco frecuente, con presencia hasta en 35% de los casos. Su incidencia es mayor en el paciente con inmunocompromiso. Es de gran utilidad el empleo de la clasificación propuesta por Hinchey para estadificar el grado de perforación colónica (cuadro 28–2).

La perforación libre está asociada con una alta tasa de mortalidad, la cual se puede presentar en 35%. Casi siempre se requiere una intervención quirúrgica urgente (figura 28–3).

#### *Absceso parietocólico*

La formación de un absceso diverticular complicado depende de la capacidad de los tejidos pericólicos para controlar (localizar) la diseminación del proceso infla-

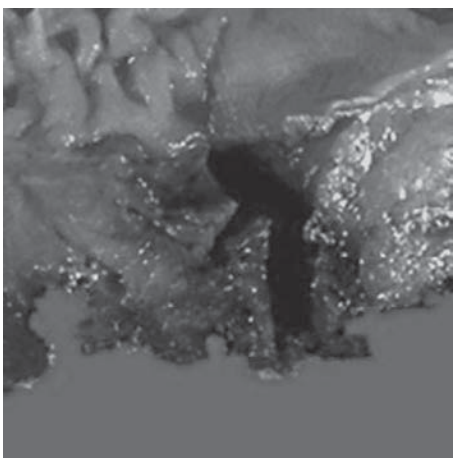


**Figura 28–3.** Diverticulitis perforada con involucro de la grasa pericolónica.

matorio; la diverticulitis representa 23% de los abscesos intraabdominales.

La diseminación limitada de la perforación da lugar a un flemón, mientras que con el avance del cuadro (aunque se mantenga localizado) se crea un absceso.

## Diagnóstico

La mayoría de los pacientes son asintomáticos. En los casos no complicados pueden existir síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable. Debido a la ausencia de sintomatología propia de los divertículos, el diagnóstico de diverticulosis se hace de manera incidental durante estudios de imagen, como colon por enema o tomografía axial computarizada y en estudios de colonoscopia para la búsqueda de otras patologías (cáncer de colon, pólipos, etc.) (figura 28–4).

## Cuadro clínico

La manifestación más frecuente de la diverticulitis consiste en dolor en el cuadrante inferior izquierdo. La fiebre y la leucocitosis son hallazgos importantes pero poco específicos.

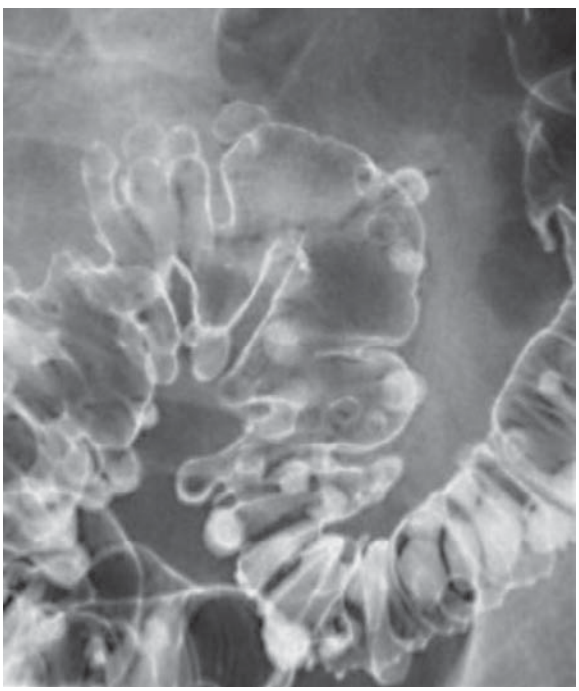


**Figura 28–4.** Diverticulosis de recto sigmoides en paciente asintomático (colon por enema).

## Examen físico

El examen puede aportar relativamente poco, pero con frecuencia revela dolor abdominal. El dolor intenso a la descompresión del abdomen durante la exploración sugiere compromiso peritoneal. Se puede palpar una tumoración. Los síntomas urinarios sugieren la existencia de un flemón pélvico. Sin embargo, el diagnóstico basado únicamente en la clínica sería incorrecto en 33% de los casos.

El diagnóstico diferencial de la diverticulitis incluye cáncer de colon, pielonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis aguda, colitis isquémica, síndrome de colon irritable y enfermedad inflamatoria pélvica.

Los estudios de laboratorio y gabinete son necesarios para descartar la presencia de diverticulitis y la ausencia de otras patologías, como las descritas.

## Radiografía de tórax y radiografía abdominal

En general no se observan hallazgos específicos de enfermedad diverticular; sin embargo, la radiografía abdominal es anormal en 30 a 50% de los pacientes con diverticulitis aguda. Los hallazgos más comunes incluyen:

- Dilatación del intestino delgado y grueso o íleon.
- Obstrucción intestinal.
- Neumoperitoneo en 11% de los pacientes.
- Opacidades de partes blandas sugestivas de abscesos.

## Ultrasonido abdominal

Desde un punto de vista diagnóstico, la tomografía axial computarizada (TAC) es mejor que el ultrasonido abdominal; sin embargo, de acuerdo con la experiencia del radiólogo el diagnóstico se puede hacer con ultrasonido a un menor costo que la TAC (figura 28–5).

## Tomografía axial computarizada

La diverticulitis es considerada como un trastorno de predominio extraluminal, por lo que puede ser evaluada con mayor acuciosidad tanto el intestino como en el mesenterio, con una sensibilidad de 69 a 98% y una especificidad de 75 a 100%. Los hallazgos tomográficos más observados en la diverticulitis aguda incluyen engrosa-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

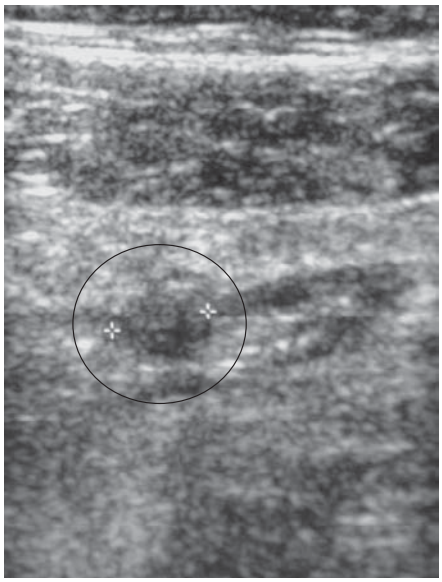


**Figura 28–5.** Absceso diverticular por ultrasonido. En el círculo está el asa intestinal con el absceso (flechas).

miento de la pared intestinal, presencia de grasa mesentérica en franjas y abscesos relacionados (figura 28–6).

En una serie de 42 pacientes con diverticulitis se observaron los siguientes hallazgos tomográficos:

- Grasa pericólica inflamada: 98%.
- Divertículos: 84%.
- Pared intestinal engrosada: 70%.
- Absceso pericólico: 35% (figura 28–5).
- Peritonitis: 16%.
- Fístula: 14%.
- Obstrucción colónica: 12%.

## Otros estudios diagnósticos

### Enema contrastado

El uso de un enema contrastado (a baja presión) en pacientes con cuadro clínico agudo queda fundamentalmente reservado para situaciones en las que el diagnóstico no se puede hacer por ningún otro método diagnóstico.

El enema tiene una sensibilidad de 62 a 94%, con una tasa de falsos negativos de 2 a 15%. El diatrizoato de meglumina es un medio de contraste hiperosmolar que puede ayudar a aliviar una obstrucción parcial en caso de estar presente.

### Resonancia magnética

Aunque en estudios de valoración de la capacidad de diagnóstico de la resonancia magnética se han reportado una sensibilidad de 94% y una especificidad de 87% en diverticulitis aguda, no hay suficiente evidencia científica para recomendar su uso de rutina.

### Rectosigmoidoscopia y colonoscopia

Están relativamente contraindicados en diverticulitis aguda porque aumenta las posibilidades de perforación.

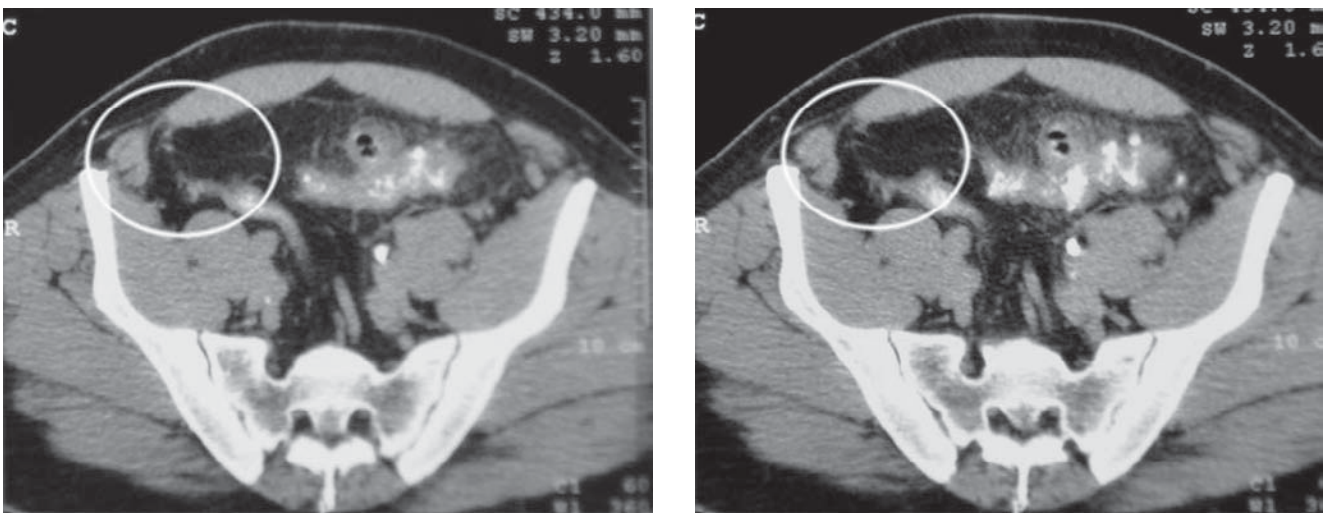


**Figura 28–6.** Absceso pericolónico (círculo) por diverticulitis aguda. Tomografía de abdomen.

## Manejo médico ambulatorio

La mayoría de los pacientes son candidatos a manejo ambulatorio, recomendándose las siguientes medidas:

- Dieta baja en residuos aguda.
- Antibióticos durante 7 a 14 días (amoxicilina/ácido clavulánico, trimetoprim–sulfametoxazol o quinolona más metronidazol durante 7 a 10 días).
- Es importante proteger con antibióticos contra *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis.*

Con ello se espera mejoría entre 48 y 72 h; si ésta no se observa en este lapso, se debe sospechar colección intraabdominal y el paciente debe ser hospitalizado.

## Hospitalización

Se recomienda en los pacientes con signos y síntomas severos (en 1 a 2% de los casos). La conducta a seguir en pacientes con diverticulitis aguda severa que no requieren cirugía de urgencia consiste en hospitalización y empleo de soluciones parenterales y antibióticos contra bacterias aerobias y anaerobias.

Generalmente se incluyen pacientes con diverticulitis leve con inflamación importante, intolerancia a la vía oral, edad mayor de 80 años y presencia de inmunocompromiso, así como con comorbilidades importantes (diabetes mellitus, insuficiencia renal, VIH, quimioterapia, uso crónico de esteroides, etc.); todos ellos deberán responder bien al tratamiento inicial con ayuno, líquidos parenterales y antibióticos de amplio espectro tanto parenterales como por vía oral. Si no hay mejoría, se debe sospechar e investigar la presencia de un flemón o una colección (absceso). Después del ataque agudo de diverticulitis el uso de probióticos, fibra y rifaximina previene las recaídas por lo menos durante el primer año; su existencia implica eventos leves.

## Manejo quirúrgico

Entre 22 y 30% de los individuos que presentan un primer episodio de diverticulitis sufrirán un segundo episodio, pero sólo 1% requerirán cirugía de urgencia. Por otro lado, la mayor incidencia de cuadros de diverticulitis se presenta en pacientes de más de 80 años de edad, por lo que este grupo etario es el que más mortalidad presenta por su alta comorbilidad; la cirugía no se justificaría con base en los episodios de diverticulitis ni en la edad de los pacientes, aunque se ha sugerido que la resección colónica después del cuarto episodio o del segundo en pacientes mayores de 50 años de edad podría implicar un menor número de complicaciones, menos costos y menos colostomías, lo cual no ha sido consistente en otros estudios, aun en paciente menores de 40 años de edad con inmunocompromiso. Es por ello que la necesidad de cirugía electiva después de un episodio agudo se deberá individualizar, ya que es una indicación relativa. La cirugía electiva habitualmente comprende la resección de colon sigmoides luego de haber completado la preparación del intestino, consistente en lavado mecánico y del uso profiláctico de antibióticos.

El procedimiento puede ser realizado por vía abierta o laparoscópica. La inflamación y la formación de cicatriz pueden impedir técnicamente la vía laparoscópica. La intervención quirúrgica de urgencia está indicada si se presenta alguna de las siguientes complicaciones:

- Perforación libre con peritonitis generalizada.
- Obstrucción.
- Absceso sin indicación de drenaje percutáneo.
- Deterioro clínico o ausencia de mejoría ante el manejo conservador.

El procedimiento de Hartmann ha consistido tradicionalmente en la cirugía de urgencia en casos de diverticulitis complicada y severa. Es una cirugía segura, con tasas de mortalidad (menos de 2%) aceptables en manos expertas; su reconstrucción requiere una nueva cirugía.

La resección con anastomosis primaria con o sin lavado peritoneal es el método de elección en la mayoría de los casos seleccionados, reservando el procedimiento de Hartmann para pacientes con compromiso peritoneal, inestabilidad y enfermedad severa. En casos severos, en los que se intenta la resección con anastomosis primaria, se recomienda hacer una ileostomía protectora, lo cual aumenta la seguridad y los resultados.

Otras alternativas son el lavado peritoneal y el drenaje por laparoscopia, los cuales han sido recomendados por su baja tasa de mortalidad y de necesidad de ostomías, menor tasa de infección de la herida y menor tiempo operatorio, además de que no se presenta recurrencia, en comparación con la resección y la anastomosis primaria. Sin embargo, no se puede recomendar de manera general, ya que hacen falta estudios que los avalen.

## Drenaje percutáneo

Los abscesos pequeños responden al tratamiento con antibióticos intravenosos. Cuando el diámetro es mayor

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de 5 cm se recomienda el drenaje percutáneo guiado por TAC, en combinación con antibióticos; las series publicadas reportan mejores resultados en la morbimortalidad de los pacientes que la cirugía.

### Medidas preventivas

Es recomendable incrementar en consumo de fibras y el residuo en la dieta. A los pacientes con constipación, además de la dieta, se le deberá proporcionar fibra adicional, de preferencia en medicamentos formadores de bolo fecal *(Psillium plantago).*

## FÍSTULA INTESTINAL

Las fístulas ocurren en 2% de los pacientes con enfermedad diverticular complicada. Se forman a partir de un proceso inflamatorio local que produce un absceso que se descomprime espontáneamente, perforándose hacia una víscera adyacente o a través de la piel. Habitualmente hay sólo un trayecto fistuloso, pero en 8% de los pacientes se pueden encontrar varios.

Las fístulas son más frecuentes en los hombres que en las mujeres (2:1), en los pacientes con antecedentes de cirugía abdominal y en los pacientes con inmunocompromiso.

De acuerdo con el trayecto y los órganos involucrados, las fístulas se dividen en diferentes tipos:

- Colovesical: 65%.
- Colovaginal: 25%.
- Colocutánea: 5%.
- Coloentérica: 5%.

El diagnóstico puede requerir múltiples exámenes médicos, como TAC, enema baritado, colposcopia, cistoscopia o fistulografía, entre los más frecuentes.

Un estudio de Yale dividió las fístulas intraabdominales de la siguiente manera:

- Fístulas secundarias a enfermedad diverticular (pacientes de mayor edad con neumaturia).
- Fístulas secundarias a neoplasmas (fecaluria, síntomas digestivos y hematuria).
- Fístulas secundarias enfermedad de Crohn (pacientes más jóvenes, dolor, masa abdominal y neumaturia).

## HEMORRAGIA

Se estima que 15% de los pacientes con diverticulosis sangrarán en algún momento de su vida.

Ocasionalmente alguno de los vasos arteriales o venosos del cuello del divertículo llega a erosionarse y se puede presentar sangrado en forma de rectorragia, habitualmente de pequeña magnitud; sin embargo, la enfermedad diverticular sigue siendo la causa más común de sangrado digestivo bajo masivo, responsable de 30 a 50% de los casos. El sangrado casi siempre es abrupto, indoloro y de gran volumen, por lo que se requiere transfusión sanguínea de emergencia. En estos casos se debe establecer siempre el diagnóstico diferencial con otro tipo de patología más frecuente.

A pesar de esto, el sangrado se detiene espontáneamente en 70 a 80% de los casos. Se ha demostrado que los AINE aumentan el riesgo de sangrado en la enfermedad diverticular.

### Fisiopatogenia

A medida que el divertículo se hernia a través de la capa muscular, los vasos penetran dicha capa, extendiéndose sobre la cúpula del divertículo. Con esta configuración los vasos quedan separados de la luz intestinal sólo por un recubrimiento mucoso fino. De esta manera, la arteria queda expuesta a lesión del contenido luminal, ocurriendo el sangrado.

El examen histológico de estos vasos rotos revela una arquitectura acorde con esta teoría del sangrado diverticular. La ruptura asimétrica de los vasos rectos que revisten el divertículo ocurre hacia la luz del divertículo, a nivel de su cúpula, sobre el margen antimesentérico. Los factores de lesión en el interior de la luz del colon producen un daño simétrico en la cara luminal del vaso recto subyacente, provocando debilidad en un segmento de la arteria y predisponiéndola a que se rompa hacia la luz. La ruptura se acompaña de engrosamiento excéntrico de la íntima de los vasos y adelgazamiento de la media próximo al punto de sangrado. En este proceso se observa una notable ausencia de inflamación (diverticulitis).

A pesar de que la relación anatómica entre los vasos que penetran y los divertículos es similar en los lados derecho e izquierdo del colon, entre 49 y 90% de los pacientes que sangran lo hacen por el lado derecho. De los pacientes que presentan un episodio inicial de sangrado, 30% evolucionan hacia un segundo sangrado, de los cuales 50% tendrán un tercer sangrado. Entre 30 y 40%

de los casos no se identifica la fuente de sangrado. Los intentos por localizar el área de hemorragia incluyen:

### Angiografía selectiva

Para que sea efectiva se requiere que la velocidad mínima del sangrado sea de 1.0 a 1.3 mL/min. Esta modalidad tiene la ventaja de que permite la terapia intervencionista mediante la aplicación de vasopresina y somatostatina, así como realizar embolización de las arterias que irrigan el sitio de la ruptura y marcar del área con azul de metileno para una investigación ulterior.

### Barrido con radioisótopos

Puede detectar un sangrado de hasta 0.1 mL/min. Se pueden usar varios tipos de isótopos, incluyendo coloide de azufre marcado con tecnecio 99m y glóbulos rojos marcados, los cuales tienen una vida media circulante más prolongada.

El estudio se puede repetir hasta 24 a 36 h. La exactitud de los estudios de sangrado varía ampliamente entre 24 y 91%.

### Colonoscopia

Se prefiere reservar la práctica de este estudio para el sangrado autolimitado. En los pacientes con un sangrado moderado detenido es seguro realizar una colonoscopia dentro de 12 a 24 h. En pacientes con sangrado menos grave la colonoscopia es una opción razonable como procedimiento ambulatorio.

Este procedimiento continúa siendo una importante herramienta para excluir cualquier tipo de lesión (32%) y el carcinoma de colon (19%) como fuente de sangrado. Varios autores han propuesto la colonoscopia de emergencia después de un lavado agresivo de intestino.

La intervención terapéutica mediante una inyección local de epinefrina o un esclerosante, o termocoagulación de los divertículos específicos que han sido identificados como los responsables del sangrado pueden llevar a una disminución de la repetición del sangrado en la fase temprana. La presencia de otros divertículos y su inherente propensión a sangrar hacen poco probable que la intervención endoscópica aguda tenga efecto sobre las tasas globales de sangrado a largo plazo.

### Cirugía de urgencia por sangrado

La cirugía de urgencia por sangrado de origen diverticular controla el sangrado sólo en 90% de los pacientes. Las indicaciones para intervención quirúrgica urgente incluyen:

- Inestabilidad hemodinámica que no responde a las técnicas convencionales de reanimación.
- Transfusión sanguínea > 2 000 mL (alrededor de 6 unidades).
- Hemorragia recurrente masiva.

## ESTENOSIS

La mayoría de las ocasiones se presenta en pacientes que han tenido varios brotes de diverticulitis. En ellos, el proceso es cicatricial y posterior a la inflamación de los tejidos del colon, que puede ser completa e incompleta. Este cuadro requiere un diagnóstico oportuno y resolución quirúrgica.

## OBSTRUCCIÓN

La obstrucción colónica completa por enfermedad diverticular es relativamente rara y causa cerca de 10% de las obstrucciones del intestino grueso. La obstrucción parcial es un hallazgo más común, que se produce como resultado de una combinación de edema, espasmo intestinal y cambios inflamatorios crónicos.

La diverticulitis aguda puede llevar a una obstrucción parcial del intestino a causa del edema (colónico, o pericolónico) o a compresión debida a un absceso.

La fibrosis progresiva recurrente o la estrechez del intestino, o ambas, pueden producir un alto grado de obstrucción o una obstrucción completa (a menudo es difícil distinguir entre una estrechez inducida por un divertículo y un neoplasma, pero es importante hacer dicha distinción).

## PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con enfermedad diverticular del colon es bueno para la vida y su funcionamiento. Con el tratamiento médico y el quirúrgico se logra la mayoría de las veces el control de la enfermedad y la mortalidad por las complicaciones, como perforación, estenosis o hemorragia, la cual es realmente escasa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS


1. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Willett WC, Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston: Use of acetaminophen and nonsteroidal anti–inflammatory drugs: a prospective study and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Arch Fam Med* 1998;7(3):255–260.
2. Aguste L, Barrero E, Wise L: Surgical management of perforated colonic diverticulitis. *Arch Surg* 1985;120:450–452.
3. Anderson DN, Driver CP, Davidson AI, Keenan RA: Diverticular disease in patients under 50 years of age. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42:102–104.
4. Annibale B, Lahner E, Maconi G, Usai P, Marchi S *et al.:* Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a multicenter Italian survey. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1151–1159.
5. Bahadursingh AM, Virgo KS, Kaminski DL, Longo WE: Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. *Am J Surg* 2003;186:696.
6. Bassotti G, Battaglia E, Spinozzi F *et al.:* Twenty–four hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease: evidence for abnormal motility and propulsive activity. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1814.
7. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M *et al.:* Meta–analysis: long–term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902–910.
8. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, Sciannameo F, Audisio RA: Elective sigmoid colectomy for diverticular disease. Laparoscopic *vs.* open surgery: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:671–683.
9. Chandra V, Nelson H, Russell D *et al.:* Impact of primary resection on the outcome of patients with perforated diverticulitis. *Arch Surg* 2004;139:1221–1224.
10. Charúa GL, Mazza OD, Orduña TD, Orozco ZH, Peniche GL *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. Cuadro clínico y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Méx* 2008;73:261–264.
11. Chia JG, Wilde CC, Ngoi SS, Goh PM, Ong CL: Trends of diverticular disease of the large bowel in a newly developed country. *Dis Colon Rectum* 1991;34:498–450.
12. Collins, D, Winter DC: Elective resection for diverticular disease: an evidence–based review. *World J Surg* 2008;32: 429–2433.
13. David GG, Al–Sarira AA, Willmott S, Cade D, Corless DJ *et al.:* Hartmann's procedure in England. *Colorectal Dis* 2009;11:308–312.
14. Elta GH: Urgent colonoscopy for acute lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:402.
15. Ford J, Camilleri M, Wiste JA *et al.:* Difference in colonia tone and phasic response to a meal in the transverse and sigmoid human colon. *Gut* 1995;37:264–269.
16. Gostout CJ, Wang KK, Ahlquist DA, Clain JE, Hughes RW *et al.:* Acute gastrointestinal bleeding: experience of a specialized management team. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:260–267.
17. Heise CP: Epidemiology and pathogenesis of diverticular disease. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1309–1311.
18. Hernández GA, Abdo FJ, Brito LP, de la Torre BA, Marín PR *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. Cuadro clínico y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Méx* 2008;73:258–260.
19. Herverhagen JT, Sitter H, Zielke A, Klose KJ: Prospective evaluation of the value of magnetic resonance imaging in suspected acute sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1810–1815.
20. Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, Bosiak MA: Computed tomography in the evaluation of diverticulitis. *Radiology* 1984;152:491–495.
21. Humes DJ, Solaymani Dodaran M, Fleming KM, Simpson J, Spiller RC *et al.:* Population–based study of perforated diverticular disease incidence and associated mortality. *Gastroenterology* 2009;136:1198–1205.
22. Humes D, Smith JK, Spiller RC: Colonic diverticular disease. *Am Fam Phys* 2011;84:1163–1166.
23. Ince M, Stocchi L, Khomvilai S, Kwon DS, Hammel JP *et al.:* Morbidity and mortality of the Hartmann procedure for diverticular disease over 18 years in a single institution. *Colorectal Dis* 2012;14:492–498.
24. Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, Matsuoka T, Matsuzaki Y: Therapeutic barium enema for bleeding colonic diverticula: four case series and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:6413–6417.
25. Käser SA, Glauser PM, Basilicata G, Müller DA, Maurer CA: Timing of rectosigmoid resection for diverticular disease: the patient's view. *Colorectal Dis* 2012;14:111–116.
26. Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA, van der Peet DL, Meijerink WJ *et al.:* Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg* 2010;251: 670–674.
27. Konvolinka CW: Acute diverticulitis under the age of forty. *Am J Surg* 1994;167:562–565.
28. Makela JT, Kiviniemi, HO, Laitinen ST: Expectrum of disease and outcome among patients with acute diverticulitis. *Digest Surg* 2010;27:190–196.
29. Miyaso H, Iwakawa K, Kitada K, Kimura Y, Isoda K *et al.:* Analysis of surgical outcomes of diverticular disease of the colon. *Acta Medica Okayama* 2012;66:299–305.
30. Myers E, Hurley M, O'Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I *et al.:* Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg* 2008;95:97–101.
31. Mimura T, Bateman AC, Lee RL *et al.:* Up–regulation of collagen and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in colonic diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 2004;47:371.
32. Nair P, Mayberry JF: Vegetarianism, dietary fibre and gastrointestinal disease. *Dig Dis* 1994;12:17–85.
33. Painter NS, Burkitt DP: Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol* 1975;4:3–21.
34. Parks TG: Natural history of diverticular disease of the colon: a review of 521 cases. *Br Med J* 1969;4:639–645.
35. Pérez MJ, Noble LA: Enfermedad diverticular (aspectos médicos). En: Peláez CM *et al.: Colon, recto y ano.* 1ª ed. México, JGH, 2000:352.
36. Pérez MJ, Raña GR: Enfermedad diverticular. En: *Gastro-*

*enterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:231–242.
37. Raña GR, Méndez GT, Sanjurjo GJ, Huerta IF, Amaya ET: Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. Etiología, fisiopatología, epidemiología: en México y el mundo. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:357–258.
38. Ridgway PF, Latif A, Shabbir J *et al.:* Randomized controlled trial of oral *vs.* intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis* 2009;11:941–946.
39. Rodkey GV, Welch CE: Changing patterns in the surgical treatment of diverticular disease. *Am Surg* 1984;200:466–478.
40. Siddiqui MRS, Sajid MS, Khatri K, Cheek E, Baig MK: Elective open *vs.* laparoscopic sigmoid colectomy for diverticular disease: a meta–analysis with the Sigma Trial. *World J Surg* 2010;34:2883–2901.
41. Touzios JG, Dozois EJ: Diverticulosis and acute diverticulitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:513–518.
42. Trenti L, Biondo S, Golda T *et al.:* Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann's procedure or primary anastomosis? *Int J Colorectal Dis* 2011;26:377–384.
43. Unlü C, Daniels L, Vrouenraets, B, Boermeester MA: Systematic review of medical therapy to prevent recurrent diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1131–1136.
44. Von Rahden HA, Kircher S, Thiery S *et al.:* Association of steroid use with complicated sigmoid diverticulitis: potential role of activated CD68+/CD163+ macrophages: Langenbecks. *Arch Surg* 2011;13:1158–1161.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 29

# Íleo y obstrucción intestinal

*Humberto Hurtado Andrade, Ángel Fernando Rodríguez Villanueva*

## INTRODUCCIÓN

La obstrucción intestinal constituye un problema médico y quirúrgico común; es uno de los motivos más frecuentes de ingreso en los servicios de cirugía por dolor abdominal agudo y una causa importante de mortalidad, además de que los costos de atención son elevados. Se puede deber a una gran cantidad de causas y ocurre cuando el contenido del tubo digestivo no puede progresar en sentido distal por una compresión intestinal intrínseca o extrínseca (obstrucción mecánica) o por parálisis gastrointestinal (obstrucción no mecánica que se manifiesta como íleo o como seudoobstrucción).

El íleon del intestino delgado es la zona más común de obstrucción intestinal y ocurre después de la mayoría de las intervenciones quirúrgicas abdominales, en respuesta a padecimientos extraabdominales agudos o en procesos inflamatorios intraabdominales. La obstrucción intestinal mecánica es menos frecuente que el íleo y en 90% de los casos puede ser secundaria a adherencias, hernias o cáncer, y es más frecuente en el intestino delgado (de 85 a 90%) que en el colon. La obstrucción mecánica del colon constituye entre 10 y 15% de todos los casos de obstrucción mecánica, y la mayoría ocurren como consecuencia de carcinoma, diverticulitis o *volvulus.*

La seudoobstrucción colónica aguda se presenta con más frecuencia en el periodo posoperatorio o bien es debida a otra enfermedad médica aguda.

Cabe mencionar que en ocasiones el tratamiento quirúrgico es inapropiado debido a la confusión de obstrucción intestinal mecánica completa con obstrucción mecánica parcial o con seudoobstrucción, lo cual aumenta la morbilidad y la mortalidad.

El manejo de la obstrucción intestinal mecánica o funcional sigue siendo motivo de gran controversia y no existen estrategias uniformes de tratamiento médico o relacionadas con las indicaciones y el momento más adecuado para realizar una operación. Sin embargo, los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, el mayor conocimiento de las alteraciones en los líquidos y electrólitos, la mayor capacidad para corregir sus cambios, los nuevos estudios de imagen —como la enteroclisis con tomografía—, el uso de sondas para descompresión intestinal, los antimicrobianos, los cuidados intensivos y las técnicas de invasión mínima han reducido la mortalidad debida a la obstrucción intestinal, la cual aún es de 5 a 10%.

## EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, la causa más común de obstrucción intestinal la constituyen las adherencias posoperatorias, Se calcula que 90% de los pacientes que se someten a laparotomía tienen riesgo de desarrollar adherencias intraperitoneales. La incidencia de reingresos relacionados con adherencias es de 5 a 20%.

En la mayoría de los pacientes la obstrucción intestinal constituye un solo evento que se resuelve con tratamiento médico, en tanto que entre 5 y 10% de los casos es necesario realizar una intervención quirúrgica. Sólo una minoría de los pacientes (de 5 a 15%) sufren un segundo periodo de obstrucción del intestino delgado y todavía menos tienen ataques subsecuentes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En algunos países en vías de desarrollo la causa más frecuente son las hernias externas estranguladas, en tanto que en los países en los que se realizan hernioplastias oportunamente la causa más común son las adherencias posoperatorias.

## ETIOPATOGENIA

Las causas más comunes de obstrucción intestinal mecánica son las adherencias (50%), las hernias (15%) y las neoplasias (15%). Las adherencias son la causa más frecuente—60 a 70%— de obstrucción del intestino delgado. La obstrucción del intestino grueso es más frecuente en el lado izquierdo por carcinoma, enfermedad diverticular o *volvulus.* Las causas más frecuentes de íleo son sepsis, inflamación intraperitoneal, trauma, cólico ureteral, lesiones torácicas, desnutrición, alteraciones metabólicas y fármacos.

Por otra parte, las adherencias se han implicado en 15 a 40% de los casos de infertilidad o de dolor abdominal crónico, aunque este tema sigue siendo controversial. Asimismo, las adherencias hacen las reoperaciones más difíciles, aumentan el tiempo de cirugía, incrementan el riesgo de lesión intestinal iatrogénica y hacen la cirugía laparoscópica más difícil o imposible.

Es conveniente considerar que los factores de riesgo más importantes para la formación de adherencias posoperatorias son el tipo de cirugía y la extensión del daño peritoneal. Las operaciones del colon y el recto, principalmente la colectomía total con anastomosis de reservorio ileoanal, las cirugías ginecológicas y la colectomía abierta, tienen mayor riesgo de problemas relacionados con adherencias que las cirugías del intestino delgado, el apéndice o la vesícula biliar.

El tránsito intestinal puede resultar comprometido por causas físicas extraluminales —adherencias—, causas físicas parietales —neoplasias— y causas físicas intraluminales —cuerpos extraños.

Si se ocluye la luz pero se conserva el riego sanguíneo, la oclusión es mecánica simple, pero si se altera la circulación, se presenta estrangulación, la cual puede llegar a la perforación. En el íleo se interrumpe el tránsito intestinal por ausencia del peristaltismo, dilatación o estasis.

La obstrucción del intestino grueso es más frecuente en el lado izquierdo (70%) y puede ser causada principalmente por carcinoma (de 50 a 70%), *volvulus* (de 15 a 25%) o enfermedad diverticular (de 5 a 10%).

El íleo es una de las formas más frecuentes de obstrucción intestinal y constituye un riesgo posoperatorio de la cirugía abdominal, sobre todo durante los primeros tres a cuatro días. Las causas más comunes son la sepsis, los procesos inflamatorios intraperitoneales, el trauma abdominal, el cólico ureteral y las lesiones torácicas. Las alteraciones en la composición química del medio interno también desempeñan un papel importante, así como algunos fármacos y diversos padecimientos.

La seudoobstrucción intestinal crónica es una afección rara y difícil de diagnosticar, debido a que puede simular una obstrucción intestinal mecánica en la que no hay una etiología aparente definida. Incluye variedades familiares y no familiares, y casi siempre se manifiesta después de una intervención quirúrgica.

## CLASIFICACIÓN

La obstrucción intestinal se puede clasificar de acuerdo con su etiología, localización, presencia o ausencia de compromiso vascular, grado de interferencia con el tránsito intestinal y su fisiopatología.

De acuerdo con su etiología se clasifica en:

1. Mecánica, causada por una oclusión de la luz del intestino intrínseca, extrínseca o intraluminal.
2. No mecánica o funcional, resultante de una causa neuromuscular o vascular (cuadro 29–1). Según su localización se clasifica en alta, cuando afecta el intestino delgado proximal, y en baja, cuando ocurre en el intestino delgado distal o en el colon.

Dependiendo de la existencia de complicación (compromiso vascular intestinal) se clasifica en obstrucción simple, obstrucción en asa cerrada y obstrucción con estrangulación (cuadro 29–2). En la obstrucción simple existe sólo interferencia de la libre progresión del contenido intestinal, sin compromiso vascular de la pared intestinal. En la obstrucción en asa cerrada ambos extremos de un segmento intestinal están ocluidos (por adherencias, *volvulus,* hernias incarceradas u obstrucción de colon con válvula ileocecal competente) y la obstrucción con estrangulación ocurre cuando hay un compromiso vascular importante que provoca necrosis y posible perforación intestinal.

Según el grado de interferencia del tránsito intestinal, la obstrucción puede ser incompleta (también llamada suboclusión) y completa, cuando el paso del contenido intestinal está impedido en su totalidad.

**Cuadro 29–1. Etiología de la obstrucción intestinal**

1. **Lesiones intrínsecas**
   a. Congénitas (atresia, estenosis, agenesia)
   b. Inflamatorias (Crohn, bacteriana, enteritis por radiación)
   c. Neoplasias (malignas, benignas, primarias, metastásicas)
   d. Intususcepción
   e. Traumáticas y tóxicas (hematomas, estenosis por cáusticos)
2. **Lesiones extrínsecas**
   a. Hernias (internas, externas)
   b. Adherencias
   c. Bandas congénitas
   d. *Volvulus*
   e. Masas compresivas (tumores, abscesos, hematomas)
3. **Cuerpos intraluminales**
   a. Extraños (ingeridos o insertados)
   b. Cálculos
   c. Bezoares
   d. Heces
   e. Bario
   f. Meconio
   g. Parásitos intestinales
4. **Trastornos neuromusculares**
   a. Íleo paralítico (o adinámico)
   b. Íleo espástico
   c. Segmentos intestinales agangliónicos
   d. Seudoobstrucción idiopática
5. **Oclusión vascular**
   a. Arterial (embolia, aterosclerosis)
   b. Venosa (estados de bajo flujo)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la obstrucción intestinal se puede catalogar como:

1. Obstrucción mecánica simple.
2. Obstrucción mecánica complicada con estrangulación.
3. Obstrucción en asa cerrada.
4. Obstrucción colónica.

**Cuadro 29–2. Tipos de obstrucción intestinal**

I. Obstrucción intestinal simple
   a. De intestino delgado alto
   b. De intestino delgado bajo
   c. Colónica
II. Obstrucción en asa cerrada
III. Obstrucción con estrangulación

5. Íleo paralítico.
6. Seudoobstrucción intestinal.

## FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones que pueden ocurrir como consecuencia de una obstrucción intestinal son sumamente variables.

En la obstrucción mecánica alta el principal líquido perdido por los vómitos es el jugo gástrico, con mayor pérdida de cloro que de sodio; se presenta alcalosis con aumento del bicarbonato plasmático. Posteriormente se hace manifiesto un aumento de la concentración de hemoglobina y de hematócrito, con oliguria y aumento del nitrógeno no ureico en la sangre. En los casos de obstrucción alta las pérdidas de agua y de electrólitos pueden ser la causa de la muerte, debido a que la parte proximal del tubo digestivo elimina de 7 a 10 L de líquido rico en electrólitos cada día (cuadro 29–3).

En la obstrucción intestinal baja, la distensión ocurre de inmediato y la acumulación masiva de líquidos en el intestino origina pérdidas de agua y de productos químicos. Por otra parte, la distensión se debe principalmente al acúmulo de gases, los cuales provienen de cuatro fuentes principales:

1. El aire deglutido, el cual es el factor más importante, ya que de 70 a 75% del gas intestinal proviene de la deglución.
2. La interacción química entre el ácido clorhídrico gástrico y los carbonatos de las secreciones biliares y pancreáticas, que puede producir hasta 6 L de bióxido de carbono al día; sin embargo, la mayor parte del bióxido de carbono se absorbe y no aparece en el intestino distal.
3. Fermentación bacteriana de sustancias, como los carbohidratos.

**Cuadro 29–3. Recambio de agua en un hombre de 70 kg de peso (mL por 24 h)**

| Órgano | Mínimo | Máximo |
|---|---|---|
| Glándulas salivales | 500 | 1 500 |
| Estómago | 1 000 | 2 400 |
| Pared intestinal | 700 | 3 000 |
| Páncreas | 700 | 1 000 |
| Hígado (bilis) | 100 | 400 |
| Linfa | 700 | 1 500 |
| Total recuperado | 3 700 | 9 800 |

Fuente: Adolph EF, según Wangensteen OH: *Intestinal obstructions.* 3ª ed. Springfield, Charles C. Thomas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. Difusión de gases de la sangre hacia la luz intestinal y viceversa.

Por otro lado, el nitrógeno constituye cerca de 70% del contenido gaseoso y se absorbe lentamente, mientras que el oxígeno y el bióxido de carbono sólo lo sustituyen en cantidades mínimas. En un individuo sano, 99% del gas intestinal está formado por nitrógeno, oxígeno, hidrógeno, bióxido de carbono y metano.

Aunque en la obstrucción mecánica simple no ocurren trastornos importantes del riego vascular, se pueden presentar algunas alteraciones de la irrigación parietal del intestino. La localización, el grado y el tiempo de evolución de la obstrucción son determinantes de las alteraciones fisiológicas, de tal modo que el aumento de la presión intraluminal del intestino puede ocasionar cambios importantes. Las presiones varían de 4 a 14 $cmH_2O$, con aumentos ocasionales hasta de 20 $cmH_2O$, lo cual produce cambios en la pared intestinal que van desde hemorragias petequiales con enrojecimiento hasta la necrosis franca. Los vasos del mesenterio proximal a la obstrucción pueden también dilatarse y secuestrar parte del volumen sanguíneo, con lo cual el intestino se edematiza de manera importante, se acorta y adquiere mayor peso. Sin embargo, la causa principal de la pérdida de líquido extracelular es el paso de líquido a la luz intestinal con disminución importante de la resorción. Algunos investigadores han observado una pérdida de 36% del volumen plasmático entre cuatro y seis horas después de una obstrucción baja, con disminución de la mitad del volumen plasmático después de 18 a 24 h y de la proteína plasmática circulante total de 10 a 30%, fenómenos que ocurren con bastante rapidez.

La simple distensión intestinal puede provocar la pérdida de grandes volúmenes de líquido y electrólitos hacia la luz del intestino que, a medida que aumenta la secreción disminuye la absorción, con lo que se perpetua el círculo vicioso. Con la progresión de la distensión intestinal se pueden observar otras anormalidades: la motilidad del intestino disminuye progresivamente, la mecánica ventilatoria y la cardiaca se interfieren por la presión infradiafragmática, la presión venosa de las extremidades inferiores puede elevarse, las resistencias vasculares periféricas aumentan, el volumen circulante y el gasto cardiaco disminuyen, el gasto urinario se reduce y los productos nitrogenados se incrementan.

La dilatación intestinal ocasionada por el líquido y el gas acumulados producen inflamación local y reflejos neuroendocrinos que aumentan la actividad propulsiva para tratar de vencer la obstrucción; posteriormente la motilidad disminuye conforme se fatiga la musculatura intestinal. Asimismo, la dilatación intestinal compromete gravemente la perfusión vascular cuando la presión intraluminal alcanza cifras similares a las de la presión diastólica y cesa cuando la presión intraluminal llega a cifras de la presión sistólica. Por otra parte, la obstrucción venosa causa aumento de la trasudación de líquido intraluminal y edema intramural. La mucosa intestinal es muy sensible a la isquemia, debido a su perfusión por parte de arterias terminales y su alta actividad metabólica.

Por otra parte, en la obstrucción en asa cerrada un segmento de intestino está ocluido en dos puntos, uno proximal y otro distal, como ocurre en las hernias incarceradas y los *volvulus*. Cuando ocurre una obstrucción de colon con válvula ileocecal competente se presenta obstrucción en asa cerrada. En cualquier caso, ante este tipo de obstrucción el intestino se dilata rápidamente debido a la falta de salida proximal y distal del líquido y gas acumulados, se presenta isquemia de la mucosa, la cual es exacerbada por la compresión que estrangula los vasos mesentéricos, produciendo necrosis y perforación.

Los efectos sobre el mismo intestino son también progresivos, hasta que producen finalmente infarto, perforación, peritonitis, choque séptico y la muerte.

Una vez que se establece la obstrucción, ocurre una proliferación microbiana en el segmento de intestino proximal a aquélla, en tanto que por debajo de la obstrucción la flora permanece sin cambios, de manera que en seis horas de obstrucción aguda las concentraciones microbianas exceden los 10 millones de microorganismos/g de contenido intestinal. Los microorganismos colonizadores predominantes incluyen clostridios, coliformes, levaduras y estreptococos aerobios y anaerobios, además de los gramnegativos hospitalarios.

Cuando la función de barrera de la mucosa intestinal se afecta, como ocurre en la obstrucción intestinal con estrangulación, las bacterias intraluminales y las toxinas invaden al huésped. A este fenómeno de migración de bacterias a través de la pared intestinal e invasión del huésped se le denomina translocación bacteriana, la cual puede ser promovida en las siguientes situaciones:

1. Alteración de la permeabilidad de la mucosa intestinal.
2. Disminución de las defensas del huésped.
3. Aumento del número de bacterias en la luz intestinal.

En la obstrucción con estrangulación se altera la irrigación vascular del intestino y la causa de la muerte son los eventos dentro de la misma asa, la peritonitis y las repercusiones sistémicas; cuando la estrangulación es por obstrucción venosa, se pierde sangre y plasma hacia la luz intestinal, se presenta estado de choque y el tiempo entre la estrangulación y la muerte es inversamente proporcional a la extensión del asa estrangulada.

La obstrucción de colon produce menos trastornos de líquidos y de electrólitos que la obstrucción de intestino delgado. Los pacientes con válvula ileocecal competente presentan una obstrucción en asa cerrada, en la cual aumenta rápidamente la distensión, cuya progresión puede conducir a la perforación y tener consecuencias catastróficas. La causa más frecuente de obstrucción con estrangulación del colon es el *volvulus*, que puede afectar el sigmoides, el ciego o el colon transverso.

Por otra parte, en el íleo adinámico, las secreciones del estómago y del tubo digestivo alto suelen disminuir durante el primero o los dos siguientes días posteriores a una intervención quirúrgica. Sin embargo, ante íleo prolongado, cuanto más se distiende el intestino, más intensa es la parálisis refleja, con un aumento de la secreción intraluminal de líquido y una disminución de la reabsorción. La motilidad intestinal queda sujeta a múltiples factores que actúan sobre los mecanismos de inervación. Se considera que el íleo posoperatorio se relaciona con la hiperactividad neuronal simpática intestinal. Otras alteraciones del íleo, como el desequilibrio hidroelectrolítico, son similares a las de la obstrucción mecánica, pero no ocurren contracciones intestinales violentas y, por lo tanto, no hay dolor cólico.

Aunque la patogénesis del íleo posoperatorio sigue siendo un enigma, se ha atribuido a algunos factores, como desequilibrio en el sistema nervioso autónomo, alteraciones del sistema nervioso entérico, acción de hormonas y neuropéptidos, inflamación y efectos de la analgesia y de medicamentos narcóticos.

Finalmente, en la seudoobstrucción de colon, la hipocalemia (por abajo de 2.5 mEq/L) y la hipomagnesemia causan alteraciones en el músculo liso, las cuales producen un íleo prolongado, lo cual se debe también a la inhibición de los nervios parasimpáticos sacros más que a la inhibición del sistema nervioso simpático.

## CUADRO CLÍNICO

La historia clínica cuidadosa constituye el elemento más valioso para el diagnóstico de cualquiera de las variedades de obstrucción intestinal. Los síntomas más importantes en un paciente con obstrucción intestinal mecánica completa son el dolor, los vómitos y la obstipación. El dolor es el dato más característico y quizá el primer síntoma que experimenta el paciente; puede ser intenso desde un principio y casi siempre es episódico y de tipo cólico. Cuando el dolor se hace constante y más intenso se debe pensar en la posibilidad de una estrangulación o perforación y una peritonitis.

El vómito biliar frecuente es el síntoma fundamental de la obstrucción intestinal alta simple (sin compromiso vascular); el dolor es intermitente y disminuye con los vómitos, no hay distensión abdominal o es poco acentuada, los ruidos intestinales están disminuidos o ausentes, y en la exploración general es posible observar datos de deshidratación. En la obstrucción pilórica completa los vómitos no contienen bilis, no existe distensión abdominal y hay silencio abdominal.

En la obstrucción baja de intestino delgado también se presentan dolor de tipo cólico y un aumento de los ruidos intestinales de timbre metálico o peristalsis de lucha (que coincide con la auscultación); la distensión es mayor y se presentan vómitos, los cuales pueden tener un aspecto porráceo, mientras que en la obstrucción intestinal mecánica baja y simple de colon los vómitos son variables, la distensión es marcada y progresiva, y el dolor es constante y generalizado.

En la obstrucción intestinal mecánica complicada con estrangulación, los síntomas suelen ser los mismos de la obstrucción simple, pero más intensos desde el principio y con un rápido ataque al estado general; el dolor casi siempre es continuo y persistente entre los periodos de cólico, el cual se hace cada vez más intenso y constante. El vómito suele ser también más intenso y temprano. Quizá el signo físico más claro sea el dolor intenso a la palpación profunda abdominal y la presencia de dolor a la descompresión, el cual no es notable en la obstrucción simple o en el íleo no causado por peritonitis. La presencia de rigidez abdominal debe hacer pensar, además de la presencia de estrangulación, en una posible perforación intestinal. Asimismo, se presentan signos generales de toxiinfección severa, con fiebre y taquicardia, o datos de peritonitis y choque séptico. Por desgracia, no existen parámetros clínicos o radiológicos que sean sensibles, específicos, predictivos de estrangulación y, por lo tanto, seguros para el tratamiento definitivo, aunque la presencia de leucocitosis, fiebre, taquicardia y datos de irritación peritoneal son muy sugestivos, y su presencia indica el tratamiento quirúrgico temprano.

En general, en el íleo no hay dolor de tipo cólico, pero sí obstipación, distensión abdominal, timpanismo y ruidos intestinales aislados y poco frecuentes o un franco silencio abdominal.

Los análisis de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, amilasa, electrólitos, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de coagulación y gasometría) son de gran ayuda para identificar las repercusiones generales de la obs-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

trucción intestinal y para establecer el tratamiento específico para cada caso. Los estudios de laboratorio pueden ser normales en las etapas iniciales de la obstrucción intestinal, debido a que aún no se establecen suficientes cambios fisiológicos. El hematócrito, la diuresis horaria y la presión venosa central son indicadores confiables de los cambios en el volumen plasmático durante el ingreso del paciente, los cuales hay que vigilar para evaluar la respuesta al tratamiento de reposición de líquidos. Además, la cuenta de glóbulos rojos y el hematócrito reflejan la pérdida de sangre que se puede observar en la estrangulación intestinal, los procesos inflamatorios o las neoplasias. La cifra de leucocitos, la cuenta diferencial y el número de bandas son indicadores importantes de infección, perforación y necrosis; aunque la leucocitosis se puede observar tempranamente en estos procesos, la leucopenia puede observarse como resultado de sepsis grave o de un estado inmunitario deprimido.

Los estudios de imagen son de gran valor para el estudio del paciente con obstrucción intestinal. En todos los casos debe tomarse una radiografía de tórax. El examen radiológico del abdomen en dos posiciones —en decúbito y de pie— constituye el elemento inicial de mayor valor en el diagnóstico, después de la historia clínica. En los pacientes que no se pueden poner de pie se tomará una radiografía en decúbito con incidencia tangencial o con el paciente en posición lateral. Cuando ocurre una obstrucción intestinal, el gas se separa del líquido y se detecta rápidamente en las radiografías. Poco después aparecen los niveles de líquido y aire, los cuales casi siempre son diagnósticos de obstrucción intestinal. Las radiografías deben incluir los diafragmas para investigar la presencia de aire libre subsecuente a una ruptura de víscera hueca (figuras 29–1 y 29–2).

El intestino delgado distendido por aire se distingue del colon por el menor diámetro de las asas distendidas, su localización central, la disposición en escalera y la presencia de válvulas conniventes, en contraste con las haustraciones del colon. La distensión masiva del intestino delgado suele ser difícil de distinguir de la obstrucción del colon. Cuando en el estudio original no es posible establecer un diagnóstico de seguridad se recomienda tomar radiografías subsecuentes, que son útiles también para evaluar la respuesta al tratamiento.

Cuando la distensión está limitada al intestino delgado, el nivel de la obstrucción puede determinarse de una manera aproximada por la longitud del intestino distendido y si el paciente tiene colocada una sonda larga, puede instilarse medio de contraste hidrosoluble para estudiar localización y la naturaleza de la obstrucción.

Si la distensión se localiza exclusivamente en el colon, se puede suponer que se trata de una obstrucción con válvula ileocecal competente, lo que implica una obstrucción en asa cerrada; en otras ocasiones la distensión localizada de un segmento del colon puede indicar la presencia de *volvulus* (figura 29–3). Si la localización

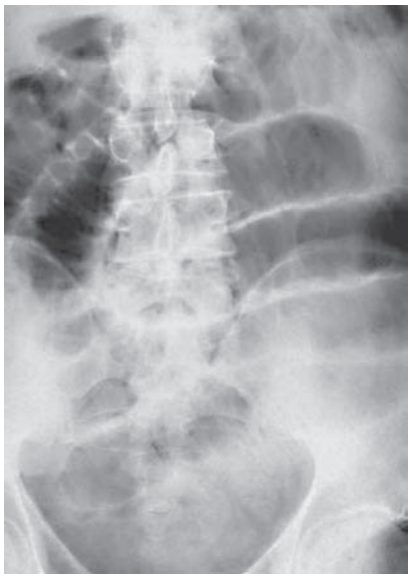


**Figura 29–1.** Radiografía simple de abdomen que muestra numerosas asas de intestino delgado distendidas, con edema de la pared y ausencia de aire en el colon por obstrucción intestinal mecánica completa.



**Figura 29–2.** Radiografía simple de abdomen que muestra dilatación acentuada de todo el colon, algunas asas de intestino delgado distendidas de distribución difusa y niveles hidroaéreos por obstrucción baja del colon causada por un adenocarcinoma.

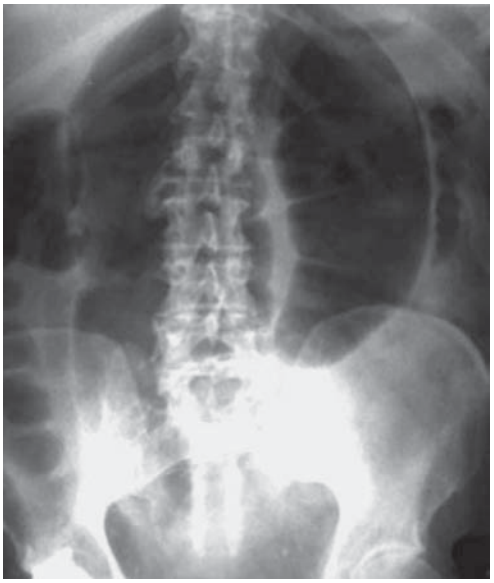


**Figura 29–3.** Radiografía simple de abdomen que muestra una gran dilatación del colon sigmoides por *volvulus.*



**Figura 29–4.** Radiografía simple de abdomen que muestra distensión generalizada de asas de intestino delgado y de colon, pliegues prominentes y edema de la pared intestinal, correspondientes a íleo funcional.

de la obstrucción o su etiología son dudosas, se puede realizar un enema baritado de colon.

La obstrucción intestinal mecánica se distingue del íleo por el tipo de distensión observada en las radiografías. Cuando ésta afecta sólo una porción del intestino delgado o del grueso se debe pensar en una obstrucción mecánica, pero se debe sospechar la presencia de un problema paralítico cuando la afección es difusa (figura 29–4).

El uso de bario, sea en series de intestino delgado o como enteroclisis, es cada vez más útil en el estudio de la obstrucción de intestino delgado, sobre todo si el diagnóstico es dudoso.

El estudio contrastado estándar tiene algunas limitaciones, pero el estudio de intestino delgado con doble contraste (enteroclisis) es capaz de demostrar la obstrucción por adherencias con una alta confiabilidad, aunque el diagnóstico diferencial entre adherencias, metástasis y enteritis por radiación es más difícil. El estudio de intestino delgado con medio de contraste se indica para los pacientes en quienes la radiografía simple de abdomen no es concluyente, cuando la obstrucción se asocia con un problema clínico grave (cáncer, cirugía previa por enfermedad inflamatoria o enteritis por radiación), cuando hay dificultades para lograr el paso de una sonda larga, para los pacientes en tratamiento conservador por obstrucción debida a adherencias y para los pacientes asintomáticos con posibles cuadros suboclusivos previos por adherencias.

Algunos autores consideran que la enteroclisis ha mejorado el diagnóstico preoperatorio de obstrucción intestinal y que sus únicas contraindicaciones son la sospecha de perforación o la alta sospecha de obstrucción de colon, en la cual se optaría por un enema baritado; siempre que se trate de investigar una causa extraintestinal la enteroclisis debe hacerse con tomografía.

El uso del bario en la enteroclisis tiene inconvenientes, por lo que se prefiere realizar el estudio del intestino delgado con un medio hidrosoluble, para lo cual se administran 100 mL del medio de contraste a través de sonda nasogástrica o por vía oral, y se toman radiografías en un periodo de 4 a 24 h. Si el medio de contraste llega al ciego, se considera que la afección es una obstrucción parcial del intestino delgado y que hay una alta probabilidad de que se resuelva con tratamiento conservador (figura 29–5). Por el contrario, si el medio de contraste no llega al ciego se considera que la obstrucción es completa y es más probable que se requiera una cirugía.

El diagnóstico radiológico de estrangulación es muy difícil. Puede sospecharse cuando se encuentra una imagen seudotumoral, que consiste en un segmento de intestino lleno de líquido, sobre todo cuando el intestino proximal está dilatado; otro signo sugestivo es el de imagen en grano de café, que consiste en un asa fija, localizada, dilatada y distendida por gas. La perforación intestinal se sospecha por la presencia de aire libre subdiafragmático en la posición erecta o en vecindad al peritoneo parietal en la radiografía con incidencia lateral.

Ante la sospecha de una obstrucción de colon se debe realizar un estudio baritado del colon, el cual se con-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 29–5.** Estudio del tránsito intestinal con medio de contraste hidrosoluble realizado en el posoperatorio, en el cual se observan asas de intestino delgado distendidas y paso del medio de contraste a la totalidad del colon después de cuatro horas de iniciado el estudio, lo cual descarta obstrucción intestinal mecánica.



**Figura 29–6.** Radiografía simple de abdomen tomada cuatro días después de una laparotomía exploradora con liberación de adherencias, que muestra distensión importante de múltiples asas de intestino delgado con válvulas prominentes, edema de la pared intestinal y aire en diversos segmentos del colon, correspondientes a íleo funcional.

traindica cuando existen datos de irritación peritoneal o se cree que hay una perforación.

Cuando se trata de íleo funcional, los estudios radiológicos muestran abundante gas distribuido difusamente en el intestino delgado y en el colon (figuras 29–5 y 29–6), pero otras veces tienen una distribución segmentaria en el área afectada por el íleo. En los casos dudosos se administra medio de contraste hidrosoluble, el cual puede avanzar hasta el ciego en unas cuatro horas, sin mostrar sitio de obstrucción mecánica; en los casos de obstrucción dudosa del colon se recurre a la colonoscopia o al estudio baritado de colon.

Las características clínicas del íleo adinámico aislado de colon (seudoobstrucción) son similares a las que se presentan en la obstrucción mecánica. Es importante señalar que la perforación del ciego llega a ocurrir en el íleo cuando el ciego mide de 9 a 12 cm de diámetro aunque no exista obstrucción mecánica.

Otros métodos de estudio de la obstrucción intestinal, como el ultrasonido, son de utilidad limitada debido a la distensión de las asas intestinales, aunque en algunos casos orientan a la presencia de un proceso inflamatorio, como en el caso de una colecistitis aguda o un absceso. La tomografía axial computarizada ha sido de utilidad para determinar el sitio y el nivel de la obstrucción (figura 29–7), y algunas investigaciones han demostrado que la resonancia magnética nuclear es mejor que la tomografía.

Los estudios gammagráficos, basados en la inyección endovenosa de leucocitos autólogos marcados con tecnecio 99m, han tenido buenos resultados en estudios de investigación experimental y ofrecen el atractivo de aplicación práctica clínica, debido a que se realizan en unas cuantas horas, no son invasivos, implican dosis bajas de radiación y pueden hacerse en la cama del paciente con un aparato portátil; por desgracia, no se ha determinado su confiabilidad clínica en la identificación preoperatoria del intestino isquémico o infartado.

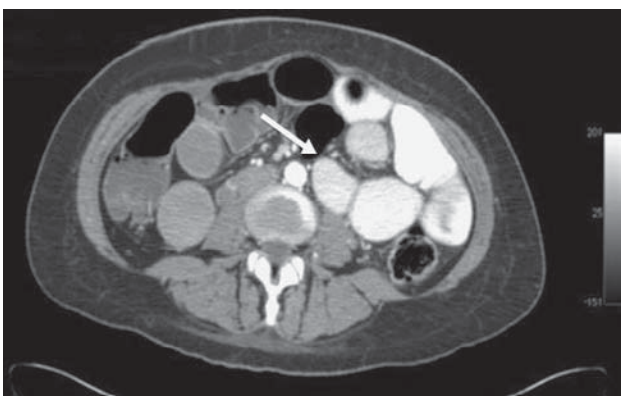


**Figura 29–7.** Tomografía axial computarizada de abdomen contrastada que muestra adherencia (flecha) en un paciente con obstrucción intestinal mecánica de intestino delgado.

## TRATAMIENTO

En todo paciente en el que se sospecha o se ha comprobado que tiene una obstrucción intestinal de cualquier tipo, el tratamiento inicial es médico y cuanto más se retrasen el diagnóstico y el tratamiento, mayor será la mortalidad.

Los principales objetivos del tratamiento son:

1. La corrección del desequilibrio hidroelectrolítico.
2. La corrección y la eliminación de la obstrucción.
3. La descompresión del intestino.

Con frecuencia se requiere corregir las alteraciones en los líquidos y los electrólitos antes de tomar la decisión de someter a cirugía a un paciente, y en ocasiones se recomiendan medidas especiales, como la administración preoperatoria de antimicrobianos o la nutrición parenteral de los pacientes que cursan con íleo paralítico prolongado.

En todos los casos se debe colocar una sonda nasogástrica de Levin para aspirar el estómago y evitar el vómito y el peligro de broncoaspiración. Algunos autores sostienen que son más recomendables las sondas nasointestinales largas (Cantor, Kaslow, Miller–Abbott o de Dennis) debido a que son más efectivas para descomprimir las obstrucciones del intestino delgado; sin embargo, no hay pruebas convincentes de este concepto y con frecuencia da lugar a complicaciones. Por estas razones, hay que considerar que la sonda nasogástrica es, en general, superior a las sondas nasointestinales y que el uso de estas últimas no debe ser rutinario, sino restringirse a situaciones especiales.

Cuando se trata de una obstrucción mecánica simple y las condiciones generales del paciente son buenas, una decisión prudente quizá sea la intervención quirúrgica temprana para aliviar la obstrucción y evitar el riesgo de estrangulación.

La decisión de no operar requiere una evaluación muy cuidadosa. Mientras eso ocurre, se deben llevar a cabo otras medidas terapéuticas, por lo cual se insiste, por un lado, en no operar a todos los pacientes (para evitar la cirugía en algunos en los que se hubiera resuelto la obstrucción con tratamiento conservador) y, por otro, en considerar que el retraso en la cirugía en los casos complicados aumenta notablemente la morbimortalidad.

Existen varias situaciones en las cuales se recomienda un tratamiento conservador:

1. Obstrucción parcial del intestino delgado.
2. Múltiples cuadros previos de obstrucción del intestino delgado.
3. Obstrucción del intestino delgado posoperatoria temprana.
4. Enfermedad inflamatoria intestinal.
5. Radioterapia previa.
6. Carcinoma recurrente o metastásico.

En todos los casos se debe llevar cabo una vigilancia estrecha, para que a la menor sospecha de estrangulación el paciente sea sometido a una cirugía de urgencia.

El paciente con obstrucción intestinal incompleta y sin datos de complicación puede tratarse con mayor seguridad con descompresión nasogástrica que con cirugía temprana.

En el caso de una obstrucción intestinal simple con antecedente de operaciones abdominales previas se recomienda el tratamiento conservador con descompresión intestinal, debido a que existen al menos 20% de probabilidades de que el problema se resuelva de esta manera; sin embargo, es poco probable que el problema ceda si no ha habido una buena respuesta entre 24 y 48 h de tratamiento y siempre se debe tener en mente el riesgo de estrangulación, la cual es posible si se presentan los siguientes signos:

1. Dolor constante y de intensidad progresiva.
2. Masa abdominal palpable.
3. Fiebre y leucocitosis.
4. Datos de irritación peritoneal.
5. Acidosis.
6. Deshidrogenasa láctica elevada.
7. Amilasa sérica elevada.

En el paciente sin antecedentes de cirugía abdominal previa existen pocas posibilidades de que la obstrucción se resuelva con tratamiento conservador y el riesgo de estrangulación es más alto, debido a que las hernias internas constituyen una de las causas comunes de obstrucción oculta, por lo que no se recomienda el tratamiento médico prolongado en la obstrucción de intestino delgado sin cirugía previa.

Cuando la obstrucción ocurre en el posoperatorio temprano se dificulta la evaluación de los datos clínicos y radiológicos de un cuadro de íleo funcional, debido al propio dolor posoperatorio, el uso de medicamentos y la distensión provocada por la cirugía. En estas condiciones se recomienda sostener el tratamiento de descompresión intestinal durante 7 a 10 días, pero si la obstrucción no cede, deben realizarse estudios que ayuden a precisar el sitio y la naturaleza de la obstrucción, para tomar entonces una decisión entre continuar con descompresión intestinal o realizar una laparotomía explo-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

radora. Se debe mencionar que la variedad más grave de obstrucción intestinal posoperatoria es la que se presenta después de que el paciente vuelve a usar la vía oral y cuando se presentan manifestaciones clínicas y radiológicas de obstrucción mecánica completa, debidas a la frecuente evolución hacia la estrangulación, la cual condiciona una mortalidad elevada.

En la enfermedad de Crohn la obstrucción intestinal puede ser crónica, por la fibrosis en el intestino afectado, o aguda, por la reacción inflamatoria. En este padecimiento se deben considerar algunos factores para evaluar el tratamiento:

1. La obstrucción puede ser provocada por un absceso.
2. La afección de un segmento adyacente de intestino puede condicionar la aparición de obstrucción en asa cerrada.
3. El riesgo de carcinoma.
4. El tratamiento médico propio de la enfermedad de Crohn puede enmascarar los datos clínicos.

Por estas razones, los pacientes deben estar estrechamente vigilados y la falla al tratamiento médico debe considerarse como una indicación de tratamiento quirúrgico. Es importante considerar que 60 a 70% de los pacientes que tienen buena respuesta al tratamiento médico inicial llegan a requerir cirugía en un lapso de 15 años de evolución y que 40 a 50% tienen una recurrencia de la enteritis regional a los 15 años de la resección intestinal.

En los pacientes que han recibido radioterapia con anterioridad el tratamiento inicial es conservador y resuelve alrededor de la mitad de los casos. La falta de respuesta al tratamiento médico indica cirugía, aunque ésta es difícil por la fibrosis intestinal, el riesgo de fallas en la cicatrización y las dehiscencias por la vasculitis concomitante, a pesar de que el intestino tenga un aspecto macroscópico normal.

Los pacientes con cáncer metastásico como causa de obstrucción intestinal presentan dificultades especiales de diagnóstico y de tratamiento. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con enfermedad neoplásica intraabdominal recurrente no se curarán, pero de cualquier manera se recomienda el tratamiento quirúrgico, debido a que muchos de ellos pueden mejorar de la obstrucción, aunque sea con un procedimiento paliativo, y también porque la obstrucción puede ser ocasionada por una causa no maligna.

La descompresión por colonoscopia puede ser útil en algunos casos de *volvulus* de sigmoides, intususcepción o cáncer colorrectal; en esta última situación puede recurrirse a la colocación de una prótesis metálica expandible como medida paliativa temporal o definitiva.

Los tipos de intervenciones que se pueden realizar en un paciente con obstrucción intestinal dependen de la naturaleza de la obstrucción y de las condiciones generales del paciente, y pueden ser las siguientes:

1. Operaciones en las que no se requiere abrir el intestino, como en los casos de liberación de adherencias, manipulación y reducción de invaginación, reducción de hernia incarcerada, eliminación de un cuerpo extraño extraluminal, etc.
2. Enterotomía para eliminar la obstrucción por obturación y extraer un cálculo biliar, bezoar, etc.
3. Resección intestinal que incluya el segmento obstruido o estrangulado con la técnica convencional o por laparoscopia.
4. Derivaciones intestinales para desviar de la obstrucción el contenido intestinal.
5. Estomas proximales a la obstrucción (colostomía transversa, etc.).

La técnica operatoria que se debe realizar en una obstrucción intestinal mecánica no complicada depende de las condiciones generales del paciente y de los hallazgos transoperatorios. En la obstrucción por adherencias se recomienda realizar una incisión sobre la cicatriz anterior, más que realizar una nueva. Se debe tener especial cuidado al abrir el peritoneo para evitar ocasionar alguna perforación en el intestino, para lo cual se recomienda extender la incisión hacia arriba o hacia abajo, donde las adherencias pueden ser menores, de manera que el intestino pueda liberarse con mayor facilidad y seguridad. Si el tiempo transcurrido desde la operación anterior es corto, las adherencias laxas pueden seccionarse con facilidad mediante compresión digital, pero cuando son firmes la disección debe ser muy cuidadosa y toma más tiempo. En estas condiciones, la disección se inicia en las zonas en las que hay menos adherencias y en diferentes áreas del intestino hasta acercarse a la parte con adherencias más firmes, donde es posible que el intestino esté completamente englobado. Cuando en la intervención quirúrgica se encuentran sólo una o algunas bandas adherenciales, hay que dividirlas y no hacer nada más.

En las partes en las que el intestino está aglutinado y obstruido por estar en una zona de adherencias muy firmes en las que no puede liberarse hay que hacer una resección y una anastomosis terminoterminal y no una derivación.

En los casos en que ya han ocurrido cambios circulatorios en el intestino debido a una obstrucción a veces resulta difícil determinar la extensión de la isquemia.

Como consecuencia, se han descrito diversos métodos de ayuda para el diagnóstico transoperatorio de la viabilidad intestinal, tales como el uso transoperatorio de ultrasonido Doppler, fluoresceína intravenosa y examen mediante luz ultravioleta, para determinar cuáles porciones del intestino se deben resecar.

Una vez presentada la estrangulación se debe realizar la operació lo más tempranamente posible con el paciente estabilizado, para hacer la resección de todo el intestino afectado, con restauración o no de la continuidad del tubo digestivo mediante una anastomosis dependiendo de las condiciones generales del paciente, de la viabilidad del intestino remanente y de si hay peritonitis. Cuando los bordes de sección del intestino son de viabilidad dudosa está contraindicado realizar una anastomosis, por lo que se deberán exteriorizar los extremos del intestino a manera de estomas, aunque este procedimiento no es recomendable en las lesiones altas de intestino delgado por la pérdida masiva de líquidos y electrólitos por la yeyunostomía terminal.

Una complicación después de una resección intestinal extensa es el síndrome de intestino corto, en el cual el intestino remanente es insuficiente para una adecuada digestión y absorción de alimentos y líquidos[10] y aunque la función de absorción del intestino no siempre se correlaciona con la longitud del intestino residual, el síndrome de intestino corto se define anatómicamente como menos de 30% de la longitud intestinal normal (menos de 75 cm en los niños y menos de 200 cm en los adultos). La incapacidad para absorber nutrientes, líquidos y electrólitos eventualmente da lugar a deficiencias clínicas; si el aumento del consumo oral no es suficiente para compensar esta malabsorción, se requerirá apoyo con nutrición parenteral.

Por otra parte, el tratamiento del íleo (paralítico o adinámico) está dirigido esencialmente a la supresión de la causa primaria. Es de fundamental importancia corregir el desequilibrio hidroelectrolítico e instalar la aspiración nasogástrica con una sonda de Levin.

En el tratamiento del íleo funcional se han empleado una gran cantidad de agentes farmacológicos. Los antiinflamatorios no esteroideos han sido de utilidad en estudios clínicos y experimentales, en los cuales se ha demostrado una disminución de la náusea y el vómito, y una mejoría del tránsito intestinal. Algunos clínicos han empleado laxantes y han observado una disminución en la estancia hospitalaria. Los tranquilizantes antagonistas de receptores alfa–adrenérgicos, como la clorpromacina o el trifluperidol, se han utilizado también con algún éxito, pero su combinación con antidepresivos y antiparkinsonianos es peligrosa. Aunque la prostaglandina E2 parece aumentar el tránsito intestinal y colónico, se requieren estudios que validen su utilidad. El cloruro de edrofonio y el cloruro de betanecol, empleados para inducir la inhibición adrenérgica y la activación colinérgica, han demostrado una mejoría del íleo posoperatorio en algunos estudios, pero sus efectos adversos limitan su uso. La neostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, aumenta la motilidad colónica en el posoperatorio inmediato después de la cirugía colorrectal; aunque estos resultados son alentadores, se deben realizar estudios para investigar su utilidad en el íleo paralítico. El hidrocloruro de metoclopramida es un agente procinético que actúa como agonista colinérgico y como antagonista de la dopamina con resultados variables en diversos estudios y sin un efecto significativo en el tratamiento del íleo posoperatorio. La eritromicina, un antibiótico macrólido, es un agonista de los receptores de la motilina que no ha mostrado utilidad en el íleo posoperatorio. La cisaprida es un agonista de la serotonina que facilita la liberación de acetilcolina, pero no ha demostrado una utilidad estadísticamente significativa, además de que tiene efectos colaterales importantes. El octreótide es un análogo de la somatostatina que acorta la duración del íleo de intestino delgado y de colon en los perros, pero aún no se han probado sus beneficios en los seres humanos.

Algunos estudios han demostrado que mascar chicle constituye un tratamiento simple y efectivo para el íleo posoperatorio, lo cual se ha atribuido al efecto de comida ficticia, que causa una estimulación colinérgica del tubo digestivo y a su vez la liberación de gastrina, polipéptido pancreático y neurotensina, que ejercen un efecto sobre la motilidad gastrointestinal, pero se requieren más investigaciones.[11] Por otra parte, Lobo y col. demostraron que los pacientes que se someten a una restricción de líquidos (2 L de agua o menos y 77 mmol de sodio por día) en el posoperatorio tienen íleo de menor duración y una estancia hospitalaria más corta que los que reciben volúmenes de líquidos estándar, y concluyeron que un balance positivo de agua y sal que aumente 3 kg de peso corporal retarda el tránsito intestinal y prolonga la hospitalización.Finalmente, los pacientes con íleo pueden requerir una intervención quirúrgica para drenar un absceso o eliminar un proceso inflamatorio, y así poder resolver el problema motor intestinal.La seudoobstrucción intestinal crónica siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial si no se demuestra una causa mecánica.[12] El tratamiento de primera elección de la seudoobstrucción colónica ha sido la descompresión mediante colonoscopia,[13] la cual se puede repetir en caso de que haya recurrencia y ofrece también la ventaja de que permite la visualización del colon para descartar un problema obstructivo causante de la dilata-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción cecal, con lo que se evitaría también la necesidad de un estudio baritado. Sin embargo, si no se logra la descompresión con colonoscopia y persiste la dilatación cecal, o ésta es mayor de 12 cm, el paciente deberá ser sometido a una cecostomía descompresiva.

## PREVENCIÓN DE LA FORMACIÓN DE ADHERENCIAS

Dada la morbilidad y mortalidad que ocasionan las adherencias, se han investigado diversos métodos para evitar los depósitos de fibrina y, por lo tanto, la formación de adherencias. Por desgracia, los resultados alentadores obtenidos de la investigación experimental de estos intentos terapéuticos no han ofrecido la utilidad clínica esperada.

Existe un acuerdo unánime acerca de que algunas medidas transoperatorias empleadas por el cirujano sí son útiles para prevenir la formación de adherencias, tales como el manejo cuidadoso de los tejidos, el empleo de suturas de material y calibre adecuados, la eliminación de cuerpos extraños (como el talco de los guantes o los alimentos y jugos digestivos que pasan a la cavidad peritoneal después de una perforación visceral), la hemostasia cuidadosa, la evasión de daños y despulimientos peritoneales, el recubrimiento de las zonas peritoneales cruentas con epiplón o peritoneo, la reposición intestinal cuidadosa y el uso racional de drenajes.

Siempre que se realice una operación por obstrucción debida a adherencias masivas o por recurrencia se debe llevar a cabo un procedimiento para tratar de evitar que se presente una obstrucción subsecuente, ya que las reintervenciones quirúrgicas por obstrucción intestinal secundaria a adherencias ocasionan problemas graves a los pacientes y serias dificultades técnicas a los cirujanos.

Diversos estudios han demostrado que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de adherencias es el tipo de cirugía y el grado de daño peritoneal. Las operaciones abiertas de colon y recto (especialmente la colectomía total y la anastomosis ileoanal con reservorio), así como las intervenciones ginecológicas tienen mayor riesgo de problemas relacionados con adherencias que las de intestino delgado, apéndice o vesícula biliar.

Cabe mencionar también que las operaciones laparoscópicas, con excepción de la apendicectomía, tienen menor riesgo de desarrollo de adherencias que las intervenciones abiertas, lo cual ha disminuido también las rehospitalizaciones por adherencias (cuadro 29–4). Se han utilizado diversos materiales, como barreras mecánicas, para prevenir la formación de adherencias al evitar el contacto en los primeros días. De este modo, se han investigado clínica y experimentalmente materiales como películas o geles bioabsorbibles, membranas sólidas o agentes líquidos. Una buena parte de la investigación se ha hecho en cirugía ginecológica debido a que es común que se haga una laparoscopia después de la cirugía inicial, lo cual permite la evaluación de la eficacia de los agentes terapéuticos en la reducción de las adherencias. Los agentes que han demostrado una disminución de la formación de adherencias son la película de ácido hialurónico/carboximetil celulosa (Seprafilm®), que ha sido efectiva en cirugía electiva colorrectal y ginecológica; la celulosa regenerada oxidada (Inter-

**Cuadro 29–4. Incidencia de reingresos por adherencias según el procedimiento quirúrgico**[20]

| Cirugía | Número de pacientes | Reingresos por adherencias |
|---|---|---|
| Apendicectomía abierta | 266 695 | 3 663 (1.4%) |
| Apendicectomía laparoscópica | 4 445 | 57 (1.3%) |
| Colecistectomía abierta | 141 | 10 (7.1%) |
| Colecistectomía laparoscópica | 7 103 | 11 (0.2%) |
| Colectomía abierta | 121 085 | 11 491 (9.5%) |
| Colectomía laparoscópica | 930 | 40 (4.3%) |
| Anastomosis del reservorio ileoanal | 5 268 | 1 018 (19.3%) |
| Procedimientos ginecológicos | 38 751 | 4 297 (11.1%) |
| Histerectomía abierta | 20 377 | 3 182 (15.6%) |
| Histerectomía laparoscópica | 303 | 0 (0%) |
| Cirugía anexial abierta | 4 621 | 1 105 (23.9%) |
| Cirugía anexial laparoscópica | 470 | 0% |
| Operación cesárea | 12 980 | 10 (0.1%) |
| Incidencia global | 446 331 | 20 635 (4.6%) |

ceed®), que es efectiva en cirugía ginecológica; y la solución de icodextrina a 4% (Adept®), que es útil en cirugía ginecológica.

Entre los principales métodos quirúrgicos que se han utilizado para prevenir la recurrencia de adherencias se encuentran la lisis de adherencias con plicatura intestinal mediante suturas de la pared intestinal, la lisis de adherencias con plicatura transmesentérica y la lisis de adherencias con ferulización intraluminal.

El primer procedimiento para prevenir la recurrencia de obstrucción intestinal fue la operación de Noble descrita en 1934, que consistió esencialmente en la liberación de todas las adherencias intestinales, la eliminación de todas las angulaciones del intestino y la colocación de las asas en forma paralela mediante un surjete continuo o puntos separados, para dejarlo en una posición fija y evitar así su angulación y la reobstrucción.[14,15] Este procedimiento ha caído en desuso por el riesgo del desarrollo de abscesos y fístulas intestinales, íleo persistente, suboclusiones posoperatorias, dolor posoperatorio persistente en ocasiones por años y por la gran dificultad que implica una reoperación, debido a la presencia de adherencias masivas.

En 1969 Child y Phillips presentaron su experiencia con una nueva técnica, que incluyó la fijación del intestino mediante suturas transmesentéricas; esta operación fue llamada más tarde "plicatura transmesentérica", y consiste en la colocación de tres grandes suturas a través del mesenterio dobladas cada una sobre sí misma, para que al anudarse fijen el intestino de una manera ordenada.

McCarthy y Scharf (1965) y McCarthy (1975) publicaron una modificación de la operación de Childs–Phillips que simplificó la colocación de las suturas mediante sólo tres pasos de la sutura (no seis como en la operación original), para fijar el mesenterio al anudar cada sutura con la contigua, después de cortar el asa de cada una de ellas. Esta operación se ejecuta en poco tiempo —alrededor de 15 min—, la formación de fístulas es rara, la recurrencia de obstrucción es mínima y no se recomienda en presencia de peritonitis generalizada aguda (cuadro 29–4).

Otros procedimientos alternativos para la prevención de recurrencia de obstrucción intestinal por adherencias son los de intubación intestinal, indicados en los pacientes con distensión intestinal masiva o con perforación intestinal o peritonitis, para proteger la anastomosis intestinal o cuando la obstrucción se debe a carcinomatosis. En general no se recomienda el uso de sondas largas por la nariz, por las dificultades que implica su paso a través del duodeno hasta el intestino delgado, pero sobre todo por el riesgo de complicaciones respiratorias, ya que se requiere que la intubación se mantenga al menos durante dos semanas.

Otro método de intubación intestinal consiste en pasar la sonda por gastrostomía. Este método tiene algunos inconvenientes, como la dificultad para pasar el tubo al intestino delgado y el riesgo de una fístula gástrica posoperatoria. Por esto, algunos autores recomiendan pasar el tubo a través de una doble jareta al yeyuno proximal y suturar éste a la pared abdominal anterior, de modo que la yeyunostomía sea de tipo Whitzel y se evite el riesgo de una fístula yeyunal cuando se retire la sonda. Otras ventajas de este procedimiento es que permite la descompresión intestinal desde el transoperatorio, lo cual facilita la sutura de la pared abdominal y disminuye el riesgo de eventración o evisceración, para permitir la alimentación enteral después de retirar parcialmente la sonda, además de que se puede realizar en pacientes con peritonitis o perforación.

Los resultados de la intubación intestinal han sido también favorables, aunque algunos autores han observado casos de obstrucción a nivel de la yeyunostomía o fuga persistente por el orificio de la yeyunostomía después de retirar la sonda. No obstante, a la fecha persiste una gran controversia acerca de cuál de los procedimientos mencionados se debe utilizar: la plicatura transmesentérica o la intubación intestinal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS


1. Asao T, Kuwano H, Nakamura J, Moringa N, Hirayama I *et al.:* Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg* 2002;195:30–32.
2. Asbasi AA: Myxedema ileus: A form of intestinal pseudo–obstruction. *JAMA* 1975;234:181–183.
3. Barron J, Fallis LS: The Noble plication operation for chronic recurring intestinal obstruction. *Arch Surg* 1955;71: 518.
4. Beall DP, Fortman BJ, Lawler BC, Regan F: Imaging bowel obstruction: a comparison between FAST magnetic resonance imaging and helical computed tomography. *Clin Radiol* 2002;57:719.
5. Becerril PR, León LG, Méndez SLM, Valle IE: Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática: a propósito de un caso. *Cir Ciruj* 1989;56:52–55.
6. Berg RD: Translocation of indigenous bacteria from the intestinal tract. Human intestinal microflora. En: Hentges DJ

(ed.): *Health and disease*. New York, Academic Press, 1983.
7. Bishop RF, Allcock EA: Bacterial flora of the intestine in acute intestinal obstruction. *Br Med J* 1960;1:766; *Gastroenterology* 1986;15:745–762.
8. Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, Gaddis M, Pemberton B *et al.:* Effect of erythromycin on postoperative ileus. *Am J Gastroenterol* 1993;88:208–211.
9. Brolin RE: Partial small bowel obstruction. *Surgery* 1984; 95:131–137.
10. Brolin R, Crasna M, Mast B: Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1987;206:126–133.
11. Caroline DF, Herlinger H, Laufer I, Kressel HY, Levine AS: Small bowel enema in the diagnosis of adhesive obstructions. *Am J Roentgenol* 1984;142:1133–1139.
12. Cheape JD, Wexner SD, James K, Jagelman DG: Does metoclopramide reduce the length of ileus after colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1991;34:437–441.
13. Childs WA, Phillips R: Experience with intestinal plication and a proposed modification. *Ann Surg* 1969;152:258–265.
14. Chilimindris CP, Stonesifer GL: Complications associated with the Baker tube gastrostomy. *Am Surg* 1978;44:707–711.
15. Choi HK, Chu KW, Law WL: Therapeutic value of gastrografin in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2002;236:1–6.
16. Close MB, Christensen NM: Transmesenteric small bowel plication or intraluminal tube stenting. Indications and contraindications. *Am J Surg* 1979;138:89–96.
17. Cohn I Jr, Bornside GH: Imbalance of the normal microbial flora: influence of strangulation obstruction upon the bacterial ecology of the small intestine. *Am J Dig Dis* 1965;10: 873–882.
18. Cohn I: Intestinal obstruction. En: Berk JE (ed.): *Gastroenterology.* 4ª ed. Vol. 3. Toronto, W. B. Saunders, 1985:2056.
19. Cooke M, Sande MA: Diagnosis and outcome of bowel infarction on an acute medical service. *Am J Med* 1983;75: 984–992.
20. Cullen JJ, Eagon JC, Kelly KA: Gastrointestinal peptide hormones during postoperative ileus: effect of octreotide. *Dig Dis Sci* 1994;39:1179–1184.
21. Davis SE, Sperling L: Obstructions of the small intestine. *Arch Surg* 1969; 99:424–426.
22. De Winter BY, Boeckxstaens GE, de Man JG, Moreels TG, Herman AG *et al.:* Differential effect of indomethacin and ketorolac on postoperative ileus in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;344:71–76.
23. Dean DM, Kelvin FM, Rowe MG, Bender GN, Rouch DM: Small–bowel obstruction: optimizing radiologic investigation and nonsurgical management. *Radiology* 2001;218:39–46.
24. Douglas DD, Morrissey JF: A new technique for rapid endoscope–assisted intubation of the small intestine. *Arch Surg* 1978;113:196–198.
25. Dubois A, Henry DP, Kopin IJ: Plasma catecholamines and postoperative gastric emptying and small intestinal propulsion in the rat. *Gastroenterology* 1975;68:466–469.
26. Dubois A, Weiss VK, Kopin IJ: Postoperative ileus in the rat: Physiopathology, etiology and treatment. *Ann Surg* 1973; 178:781–786.
27. Ehrmantraut W, Sardi A: Laparoscopy–assisted small bowel resection. *Am Surg* 1997;63(11):996–1001.
28. Ellis H: The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982;69:241–243.
29. Ellis H: The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:1–15.
30. Fanning J, Yu–Brekke S: Prospective trial of aggressive postoperative bowel stimulation following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1999;73:412–414.
31. Fazio V: Regional enteritis (Crohn's disease): indication for surgery and operative strategy. *Surg Clin N Am* 1983;63: 27–48.
32. Fenig RJ: Fisiopatología de la obstrucción intestinal. *Cir Ciruj* 1990;57:89–91.
33. Fleming CR, Remington M: Intestinal failure. En: Hill GL (ed.): *Nutrition in the surgical patient.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981:219–235.
34. Fraser I: Motility changes associated with large bowel obstruction and its surgical relief. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66:321–326.
35. Furness JB, Costa M: Adynamic ileus, its pathogenesis and treatment. *Med Biol* 1974;52:82–89.
36. Greenlee H, Aranha G, DeOrio A: Neoplastic obstruction of the small and large intestine. *Curr Probl Cancer* 1979;4:3–49.
37. Greenstein A: Surgery of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 1987;67:573–596.
38. Grosfeld JL, Cooney DR, Csiesko JF: Gastrointestinal tube stent plication in infants and children. *Arch Surg* 1975;110: 594.
39. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P *et al.:* Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18: 898–906.
40. Hallerback H, Bergman B, Bong H, Ekstrom P, Glise H *et al.:* Cisapride in the treatment of post–operative ileus. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:503–511.
41. Heimbach DM, Crout JR: Treatment of paralytic ileus with adrenergic neuronal blocking drugs. *Surgery* 1971;69: 582–586.
42. Holder WD: Intestinal obstruction. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:317–340.
43. Hofstetter S: Acute adhesive obstruction of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:141–144.
44. Ihedioha U, Alani A, Modak P *et al.:* Hernias are the most common causes of strangulation in patients presenting with small bowel obstruction. *Hernia* 2006;10:338–340.
45. Irvin T: Abdominal pain: a surgical audit of 1190 emergency admissions. *Br J Surg* 1989;76:1121–1129.
46. Jones PF, Munro A: Recurrent adhesive small bowel obstruction. *World J Surg* 1985;9:868–875.
47. Jones S: Intestinal obstruction, pseudo–obstruction, and ileus. En: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.). Gastrointestinal Disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management. 2nd ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto 425–436.
48. Kaiser AM: Gallstone ileus. *N Engl J Med* 1997;336(12): 879–880.
49. Kelley MC, Hocking MP, Marchand SD, Sninsky CA: Ketorolac prevents postoperative small intestinal ileus in rats. *Am J Surg* 1993;165:107–111.
50. Kreis ME, Kasparek M, Zittel TT, Becker HD, Jehle EC:

Neostigmine increases postoperative colonic motility in patients undergoing colorectal surgery. *Surgery* 2001;130: 449–456.
51. Kukora JS, Dent TL: Colonoscopic decompression of massive nonobstructive cecal dilation. *Arch Surg* 1977;112: 512–517.
52. Livingston EH, Passaro EP: Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990;35:121–131.
53. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ *et al.:* Effect of salt and water balance on gastrointestinal function after elective colon resection. *Lancet* 2002;359: 1812–1818.
54. Lockhart–Mummery HE: Intestinal polyposis. The present position. *Proc R Soc Med* 1967;60:381–388.
55. Luckey A, Livingston E, Taché Y: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003;138(2):206–214.
56. Maber JW: Stitchless plication for recurring obstruction of the small bowel. *Am J Surg* 1968;116:316.
57. Maglinte DDT, Stevens LH, Hall RC, Kelvin FM, Micon LT: Dual–purpose tube for enteroclysis and nasogastric–nasoenteric decompression. *Radiology* 1992;185:281–282.
58. Maglinte DDT, Balthazar EJ, Kelvin FM, Megibow AJ: The role of radiology in the diagnosis of small–bowel obstruction. *Am J Roentgenol* 1997;168:1171–1180.
59. Maglinte DDT, Peterson LA, Vahey TN, Miller RE, Chernish SM: Enteroclysis in partial small bowel obstruction. *Am J Surg* 1984;147:325–329.
60. Mainar A, Tejero E, Maynar M, Ferral H, Castaneda–Zuniga W: Colorectal obstruction: treatment with metallic stents. *Radiology* 1996;198:761–764.
61. Marana R, Rizzi M, Muzii L *et al.:* Correlation between the American Fertility Society classifications of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995;64; 924–929.
62. McCarthy JD, Scharf TJ: A simple intestinal plication. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1340.
63. McCarthy JD: Further experience with the Childs–Phillips plication operation. *Am J Surg* 1975;130:15–19.
64. Mccloy C, Brown TC, Bolton JS, Bowen JC, Fuhrman GM: The etiology of intestinal obstruction in patients without prior laparotomy or hernia. *Am Surg* 1998;64(1):19–23.
65. McMillin RD, Bivins BA, Griffen WO: Intraluminal stenting in the management of recurrent intestinal obstruction. *Am Surg* 1981;47:74.
66. Menzies D,Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions–how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72: 60–63.
67. Miller L, Mackie J, Rhoads J: The pathophysiology and management of intestinal obstruction. *Surg Clin N Am* 1962; 42:1285–1309.
68. Nadrowski L: Paralytic ileus: recent advances in pathophysiology and treatment. *Curr Surg* 1983;40:260–273.
69. Oishi SN, Page CP, Schwesinger WH: Complicated presentations of groin hernias. *Am J Surg* 1991;162:568–70.
70. Osteen R, Gyton S, Steele G, Wilson RE: Malignant intestinal obstruction. *Surgery* 1980;87:611–615.
71. Pagtalunan R, Mayo C, Dockerty M: Primary malignant tumors of the small intestine. *Am J Surg* 1964;108:13–18.
72. Parker MC, Wilson MS, Menzies D *et al.:* Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion–related complications. *Colorectal Dis* 2004;6:506–511.
73. Parker MC, Ellis H, Moran BJ *et al.:* Postoperative adhesions: ten–year follow–up of 12 584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:822–830.
74. Parks T: Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975;4:53–69.
75. Playforth R, Holloway J, Griffen W: Mechanical small bowel obstruction: a plea for earlier surgical intervention. *Ann Surg* 1970;171:783–787.
76. Raf LE: Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction. *Acta Chir Scand* 1969;135:73–76.
77. Ragland J, Londe A, Spratt J: Correlation of the prognosis of obstructing colorectal carcinoma with clinical and pathological variables. *Am J Surg* 1971;121:552–556.
78. Ritchie JK: Ulcerative colitis treated by ileostomy and excisional surgery. *Br J Surg* 1972;59:345.
79. Robbins RD, Hayes SR, Thow GB: Long–tube gastrostomy with internal splinting. *Dis Colon Rectum* 1980;23:10.
80. Sagar PM, MacFie J, Sedman P, May J, Mancey JB *et al.:* Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Colon Rectum* 1995;38(6):640–644.
81. Sarr MG, Bulkley GB, Zuidema GD: Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction. Prospective evaluation of diagnostic capability. *Am J Surg* 1983;145: 176–182.
82. Schuster R, Grewal N, Greaney GC, Waxman K: Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy. *Arch Surg* 2006;141:174–176.
83. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T *et al.:* Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg* 2011;201:111–121.
84. Seta ML, Kale–Pradham PB: Efficacy of metoclopramide in postoperative ileus after exploratory laparotomy. *Pharmacotherapy* 2001;10:1181–1186.
85. Shatila A, Chamberlain B, Webb W: Current status of diagnosis in management of strangulation obstruction of the small bowel. *Am J Surg* 1976;132:299–303.
86. Shrake PD, Rex DK, Lappas JC, Maglinte DDT: Radiographic evaluation of suspected small–bowel obstruction. *Am J Gastroenterol* 1991;86:175–178.
87. Silen W, Hein MF, Goldman L: Strangulation obstruction of the small intestine. *Arch Surg* 1962;85:137–145.
88. Smith MA, Soper NJ: Small intestine. En: Doherty GM, Meko JB, Olson JA (eds.): *The Washington manual of surgery.* Filadelfia, J. B. Lippincott, 1999:216–227.
89. Smith GK: The Noble plication procedure; application to acute and chronic recurrent small bowel obstruction. *Arch Surg* 1955;70:801.
90. Smith AJ, Nissan A, Lanouette NM, Weiji S, Guillen JG *et al.:* Prokinetic effect of erythromycin after colorectal surgery: randomized, placebo–controlled, double–blind study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:333–337.
91. Spira I, Wolff W: Colonic pseudo–obstruction following termination of pregnancy and uterine operation. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:7–12.
92. Stewardson RH, Bombeck T, Nyhus LlM: Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1978;187:189–193.
93. Stewart R, Page C, Brender J, Schwesinger W, Eisenhut

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

D: The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction. *Am J Surg* 1987;154:643.
94. Stewardson RH, Bombeck T, Nyhus LlM: Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1978; 187:189–193.
95. Tollesson PO, Cassuto J, Faxen A, Rimback G, Mattsson E *et al.:* Lack of effect of metoclopramide on colonic motility after cholecystectomy. *Eur J Surg* 1991;157:355–358.
96. Tulandi T, Collins JA, Burrows E *et al.:* Treatment–dependent and treatment–independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 354–357.
97. Vargas DA: Oclusión intestinal. Criterio quirúrgico. *Cir Ciruj* 1990;57:93–95.
98. Walsh DW, Bender GN, Timmons JH: Comparison of computed tomography: enteroclysis and traditional computed tomography in the setting of suspected partial small bowel obstruction. *Emerg Radiol* 1998;5:29–37.
99. Weale AR, Edwards AG, Bailey M, Lear PA: Intestinal adaptation after massive intestinal resection. *Postgrad Med J* 2005;81:178–184.
100. Weckesser EC, Lindsay JE Jr, Cebul FA: Plication of small intestine for obstruction due to adhesions–Noble procedure. *Arch Surg* 1952;45:487.
101. Weibel MA, Majno G: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973;126:345–353.
102. Wilson ND: Complications of the noble procedure. *Am J Surg* 1964;108:264–269.
103. Wojtalik PS, Lindenauer SM, Kahn SS: Perforation of the colon associated with adynamic ileus. *Am J Surg* 1973;225: 601–606.
104. Young LS, Stevens P, Kaijser B: Gram–negative pathogens in septicaemic infections. *Scand J Infect Dis* 1982;31 (Suppl):78–94.
105. Zadeh B, Davis J, Canizaro P: Small bowel obstruction in the elderly. *Am Surg* 1985;51:470–473.

Capítulo 30

# Isquemia intestinal

*Lorenzo de la Garza Villaseñor, Federico Roesch Dietlen*

## HISTORIA

Antonio Beniviene realizó la primera descripción de la oclusión vascular mesentérica a finales del siglo XIX. En 1895 Elliot reportó el primer caso de un paciente que sobrevivió después de habérsele efectuado una resección intestinal secundaria a una trombosis venosa mesentérica. En 1901 Schnitzel describió el cuadro clínico de la angina abdominal, atribuida a aterosclerosis de los vasos mesentéricos. En 1940 Brown comparó los resultados del tratamiento quirúrgico (consistente en resección intestinal del segmento necrosado) con los publicados por Loop en 1921, apreciando un incremento importante en la sobrevida de estos pacientes cuando se realizaba en forma temprana, y en 1943 Thorek describió la necrosis intestinal en ausencia de oclusión arterial o venosa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

En 1950 se inicia con Klass la época moderna para esta enfermedad al realizarse por primera ocasión la embolectomía de la arteria mesentérica superior. Posteriormente, en 1958 Shaw y Maynard publicaron el primer procedimiento de revascularización con buenos resultados.

En 1967 Aakhus y Brabrand introducen la angiografía para el diagnóstico de la insuficiencia vascular de la mesentérica superior y aquélla pronto se constituyó en un elemento indispensable para el diagnóstico de esta entidad. Finalmente, en 1986 Nicholls aplicó el ultrasonido Doppler como auxiliar diagnóstico de gran utilidad en la evaluación de la circulación mesentérica.

Con el logro de los avances tecnológicos en el diagnóstico y en el tratamiento de la insuficiencia vascular mesentérica se han logrado mejores resultados en la sobrevida de estos pacientes; sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta, por las dificultades para establecer un diagnóstico precoz y por la severidad de las lesiones.

## DEFINICIÓN

Se considera la isquemia vascular mesentérica como un cuadro clínico grave que resulta de la disminución aguda o crónica de la circulación de un segmento determinado del intestino delgado o del colon, que trae como consecuencia una necrosis progresiva de los tejidos afectados. Existen diferentes sinónimos, tales como enfermedad vascular mesentérica, isquemia mesentérica, enfermedad isquémica del intestino y evento vascular mesentérico, que tienen la misma connotación.

A pesar de que en la actualidad se cuenta con estudios diagnósticos de mayor utilidad en su identificación y con mayores elementos disponibles para su manejo, se ha logrado influir en su morbimortalidad, que aún alcanza cifras hasta de 50 a 65%, debido a que cuando se establece el diagnóstico la lesión isquémica es habitualmente irreversible.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se presenta con mayor frecuencia en sujetos de más de 50 años de edad y predomina en el sexo masculino, con

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una relación de 4 a 5:1. Su distribución geográfica es variable, aunque predomina en los países nórdicos en comparación con los ubicados en la región sur del planeta. Se encuentra íntimamente asociada a la existencia de aterosclerosis, hipertensión arterial, cardiopatías de diversa índole, así como también en sujetos con diabetes mellitus. En EUA constituye 0.1% de los ingresos al hospital. En el medio mexicano no existen datos estadísticos exactos de su frecuencia, pero es mucho menor que en los países de raza anglosajona.

## FISIOPATOLOGÍA

La circulación esplácnica es una de las áreas vasculares más ricas en número de vasos y anastomosis entre ellos, de tal forma que los cambios hemodinámicos, fisiológicos y patológicos permiten la supervivencia del intestino con flujos mínimos o, por el contrario, se utilizan en cantidades máximas durante la digestión y la absorción de los elementos alimenticios.

Los vasos provenientes del tronco celiaco irrigan las vísceras localizadas en los compartimentos de la mitad superior del abdomen. El segundo elemento arterial es la mesentérica superior, la cual provee elementos al yeyuno y al íleon del intestino delgado, así como a los segmentos ascendente y transverso del colon. El tercero es la mesentérica inferior que cubre el colon descendente, el sigmoides y la porción proximal del recto. Por último, los tercios distales del recto obtienen su circulación de las ramas de las iliacas internas, obteniéndose de esta manera un gran circuito con cuatro grandes accesos y múltiples arcadas y anastomosis.

La vellosidad intestinal, que puede ser considerada la unidad funcional en cuanto a absorción se refiere, es un elemento rico en capilares tanto arteriales como venosos y linfáticos que, si bien son vasos terminales, cuentan con la posibilidad de producir cortocircuitos a través de arteriolas y vénulas, con lo cual pueden derivar rápidamente el flujo a otros territorios cuando las necesidades son apremiantes. Para tener una idea aproximada de los fenómenos que se acaba de mencionar, los flujos en reposo oscilan entre 30 y 35 mL/min/100 g; su cambio en condiciones de vasodilatación máxima en la mucosa aumenta > 250 mL/min, en la submucosa 1 000 mL/min y en la muscular 80 mL/min, todos ellos por 100 g de tejido.

Los fenómenos regulatorios del flujo mesentérico están directamente relacionados con el tono basal del músculo liso vascular, que es la resultante del balance entre las fuerzas de contracción y relajación que dependen de numerosos factores intrínsecos y extrínsecos que actúan simultáneamente. El control extrínseco está mediado por factores hemodinámicos sistémicos como presión arterial, gasto cardiaco y volumen circulante, factores del sistema nervioso autónomo, en especial el simpático, y por factores neurohumorales. Muchos de ellos son producidos por diversos órganos y otros más tienen origen farmacológico. Por otro lado, los factores intrínsecos actúan a través de mecanismos locales que permiten cambios instantáneos que hacen modificar los flujos de un momento a otro, situación en donde tienen un papel muy importante las alteraciones metabólicas, así como la respuesta a los cambios en la presión transmural.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los cambios isquémicos en el territorio mesentérico dependerán del tiempo que tarden en establecerse y del segmento o de los segmentos involucrados, ya que no es igual el episodio agudo que el crónico, o que participen los diversos segmentos del intestino delgado o del colon.

En el evento agudo las alteraciones ultraestructurales de la mucosa se observan en periodos tan tempranos como a los 10 min de iniciada la oclusión, y a los 60 min ya hay cambios histológicos evidentes, como el infiltrado inflamatorio, pérdida de la integridad de los capilares que produce inicialmente edema y luego exudado intraluminal rico en proteínas. La persistencia de la isquemia provocará primero necrosis del epitelio y ulceración, posteriormente alteraciones en el músculo liso y por último necrosis panmural.

Existen episodios en que los cambios isquémicos resultan reversibles y las vellosidades se regeneran a partir de los elementos celulares localizados en las criptas, dando lugar a la recuperación del epitelio. Cuando la lesión involucra parcialmente a la pared intestinal hay formación de tejido cicatricial, lo cual puede provocar estenosis segmentaria.

Por otro lado, la gravedad de la lesión depende más del daño por reperfusión que por la isquemia, aunque la primera sea de mucha menor duración que la segunda. Esto está mediado por los radicales superóxido ($O_2^-$), el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) y los radicales hidróxilo (OH).

Cuando los cambios hemodinámicos se establecen en forma paulatina permiten que se desarrolle circulación colateral, y sólo en situaciones críticas como la hiperemia posprandial llega a haber alteraciones con traducción clínica.

Existen múltiples causas para el desarrollo de la isquemia intestinal, pero sin lugar a dudas siguen predominando la arteriosclerosis y la cardiopatía, situaciones que hacen que la frecuencia de los territorios involucra-

dos sea colon 50 a 60%, intestino (aguda) 30 a 40%, intestino (segmentaria) 5% e intestino (crónica) < 5%.

Etiológicamente puede clasificarse la isquemia mesentérica en dos grandes grupos: la isquemia intestinal aguda y la crónica, que se describirán a continuación.

## ISQUEMIA INTESTINAL AGUDA

En el medio mexicano la causa más frecuente es la oclusión embólica (40 a 50%), seguida de la no oclusiva (20 a 30%), la trombosis arterial (10 a 35%) y la trombosis venosa (5 a 10%).

Los émbolos por lo general se originan en el corazón y están relacionados con cardiopatía reumática, fibrilación auricular, infarto agudo del miocardio y endocarditis bacteriana.

La trombosis ocurre sobre una placa de ateroma que ha producido estenosis y que posiblemente esté ulcerada, y que es desencadenada por disminución del gasto cardiaco secundario a insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio o deshidratación. La no oclusiva es la consecuencia de vasoconstricción esplácnica exagerada que reduce el flujo a tal grado que llega a producir cambios irreversibles; los estímulos que la pueden provocar son gasto cardiaco disminuido, hipovolemia, hipotensión o fármacos de acción vasopresora o vasoconstrictores esplácnicos.

La trombosis venosa suele asociarse a condiciones trombogénicas que incluyen coagulopatías congénitas o adquiridas, y que al involucrar todo el territorio de la mesentérica superior provocan isquemia difusa que rápidamente puede llevar a la necrosis, en donde además puede existir oclusión arterial sobrepuesta.

### Cuadro clínico

Clínicamente el dolor abdominal está prácticamente presente en todos los pacientes; por lo general es difuso y periumbilical, pero puede localizarse en cualquier área del abdomen; inicialmente puede ser cólico pero a medida que pasa el tiempo puede perder esta característica. Se acompaña de vómito en la mitad de los pacientes y de diarrea en una cuarta parte. Una condición característica es que la intensidad del dolor y la angustia del enfermo están fuera de proporción con los hallazgos de exploración física en las etapas iniciales del cuadro; a medida que progresa los datos abdominales empeoran, puede haber sangre oculta en heces que progresa a hematoquecia.

### Diagnóstico

En los exámenes de laboratorio no específicos suele encontrarse leucocitosis que puede llegar a reacción leucemioide. La acidosis metabólica refleja el daño isquémico y diversas enzimas séricas pueden estar elevadas.

De los estudios de imagen, las PSA pueden ser desde normales hasta mostrar asas dilatadas y engrosamiento de la pared o gas en el sistema porta. Cuando se sospecha de enfermedad trombótica arterial la TAC con medio de contraste tiene alta sensibilidad (90%) y debe ser considerada como un estudio de primera línea en el diagnóstico, pudiendo apreciarse engrosamiento de las paredes, dilatación de asas, neumatosis de la vena porta y ascitis (figura 30–1).

Por más de 30 años la angiografía selectiva ha sido el estudio más empleado en el diagnóstico, ya que permite identificar las características morfológicas de las tres entidades que producen la isquemia de origen arterial. Si se trata de embolia a la mesentérica superior, por lo general el trombo se aloja entre 3 y 8 cm distales al *ostium* del vaso, a la altura del origen de la cólica media, dejando indemnes las primeras ramas yeyunales, y muchas veces se puede observar la imagen del menisco invertido (figura 30–2) Cuando el cuadro es desencadenado por la trombosis aguda, ésta generalmente se produce en un sitio previamente estenosado por alguna placa de ateroma, lo cual la inmensa mayoría de las ocasiones se localiza en el orificio de origen de la arteria o ligeramente delante de éste; a veces se puede observar algo de

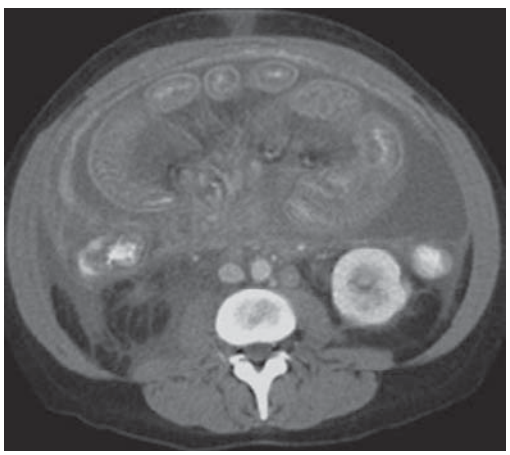


**Figura 30–1.** TAC con medio de contraste que muestra la dilatación de las asas del yeyuno y el edema de sus paredes, de un paciente anciano con isquemia mesentérica aguda.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

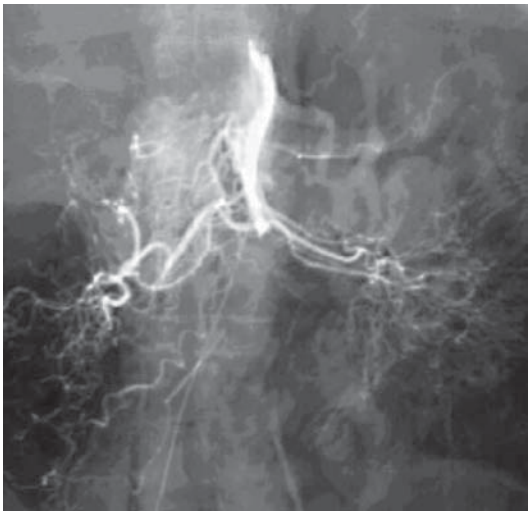


**Figura 30–2.** Angiografía que muestra oclusión aguda por trombo de la arteria mesentérica superior al inicio de las ramas yeyunales.

circulación colateral. En los casos de la no oclusiva, la mesentérica superior en su segmento proximal es de características normales, aunque en ocasiones puede existir alguna zona estenótica; en las ramas distales hay segmentos más o menos largos con vasoespasmo.

En la trombosis venosa la arteriografía mostrará espasmo y adelgazamiento de arterias distales, la fase capilar está prolongada y las venas no se opacan. La angio–TAC es útil cuando los troncos venosos principales están involucrados, ya que en ellos se puede observar la presencia de trombos intraluminales.

Sin embargo, la introducción de la tomografía dinámica multiplanar con reconstrucción de imágenes ha mostrado ser de gran utilidad en los eventos isquémicos agudos, con una sensibilidad de 90% y especificidad de 98%, con la ventaja de que no es un estudio invasivo de gran confiabilidad, por lo cual ha ganado terreno y desplazado a la angiografía.

## Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico se puede adoptar algunas medidas para la reposición de líquidos y electrólitos, el manejo de algunas condiciones médicas específicas y la administración selectiva de algún vasodilatador utilizando el catéter para la arteriografía. Los textos y artículos anglosajones hablan de la papaverina, pero, como en México no existe comercialmente, se puede recurrir a la nimodipina, ya que la vasodilatación disminuye los efectos isquémicos, lo cual influye en la evolución posterior. La exploración quirúrgica se debe realizar inmediatamente si en el momento de revisarlo el paciente presenta datos de irritación peritoneal, pues esto está traduciendo cambios irreversibles en el segmento intestinal afectado.

Ante la existencia de oclusión por émbolo o por trombosis la meta será la revascularización del territorio mesentérico, ya sea con embolectomía, endarterectomía o puente arterial aorto o iliaco mesentérico. La presencia de cambios necróticos obliga a la escisión del o los segmentos afectados.

Durante el transoperatorio, en especial después de la revascularización, resulta pertinente conocer las condiciones de reperfusión y viabilidad del intestino, y como los criterios clínicos son meramente subjetivos y poco confiables, por ello se han utilizado diversas técnicas; de éstas la que se usa con más frecuencia es el ultrasonido Doppler para la detección del flujo en los vasos mesentéricos, aunque tiene la desventaja de dar información segmentaria. Le sigue la evaluación de patrones de fluorescencia después de la administración intravenosa de fluoresceína sódica usando una lámpara de Word con luz ultravioleta. Cuando después de cualquier procedimiento quirúrgico, ya sea de revascularización o de resección, quede alguna duda sobre la viabilidad de uno o más segmentos intestinales o alguna anastomosis, se debe planear una nueva revisión *(second look)* para las siguientes 24 a 36 h y nunca establecer la indicación dependiendo del curso clínico. En lugar de una anastomosis primaria una alternativa es la creación de estomas que permiten ver su perfusión, así se elimina la necesidad de una segunda revisión y la continuidad del intestino será restaurada en fecha posterior.

Si se trata de isquemia no oclusiva se efectuará la administración selectiva de un vasodilatador en infusión continua y se acompañará de bloqueo epidural continuo, antibioticoterapia y anticoagulación.

En la trombosis venosa por lo general es necesaria la resección del intestino comprometido, ya que las venas distales ocluidas pueden ser múltiples y prácticamente imposibles de eliminar; cuando las grandes venas también están involucradas y técnicamente sea posible, se intentará la trombectomía y se deberá asociar a anticoagulación sistémica.

En las últimas décadas el uso de trombolíticos ha permitido que en algunos casos, en especial en presencia de trombosis ya sea arterial o venosa, se haya logrado eliminar la obstrucción, mejorando la perfusión y dando tiempo para realizar el tratamiento definitivo de la causa; sin embargo, esto no se ha estandarizado.

Es posible que en ciertos pacientes en quienes se haya logrado la estabilización al producir la lisis del trombo

se pueda realizar algún procedimiento endovascular, como la angioplastia y la colocación de un *stent* o férula intraluminal.

La mortalidad oscila entre 54 y 80% y está en relación a la causa de las diversas entidades que producen isquemia intestinal; así, la que ocupa el primer sitio es la embolia con 80%, le sigue la no oclusiva con 76%, luego la trombosis con 70% y por último la arteritis o vasculitis y la trombosis venosa con 60 y 54%, respectivamente. Estas cifras están relacionadas con la extensión de la necrosis y el tiempo de evolución del cuadro primordialmente, pero otros factores deben ser tomados en cuenta, como las condiciones hemodinámicas y cardiovasculares. Dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico realizado las complicaciones posoperatorias pueden ser hematomas, hemorragia, embolia o trombosis recidivante, fístula enterocutánea, hemorragia gastrointestinal e intestino corto.

En términos generales, hasta la década de 1980 la isquemia intestinal aguda tenía una supervivencia global que oscilaba entre 10 y 30%; sin embargo, a partir de 1990 el diagnóstico más rápido o temprano y la administración inmediata de vasodilatadores en forma selectiva han aumentado dicha cifra hasta 55%.

Estudios recientes de análisis multicéntricos de predictores multivariados en la Unión Americana y Europa han permitido concluir que, independientemente de la etiología de la oclusión mesentérica, los predictores de morbimortalidad son:

a. El tiempo transcurrido entre el evento y la resolución quirúrgica.
b. La edad avanzada.
c. El estado nutricional y general del paciente.
d. La patología comórbida existente. Por ello es conveniente incrementar las medidas de prevención y agilizar el diagnóstico, para mejorar los resultados de la terapia quirúrgica en estos casos.

En los últimos años han aparecido artículos en los cuales se ha evaluado el empleo de técnicas endovasculares comparadas con procedimientos quirúrgicos abiertos. Arthurs y col., en el Reino Unido, realizaron manejo endovascular en 76 casos, con lo cual se redujo la resección del intestino necrótico a 52 cm en promedio, comparado con 160 cm en quienes previo a la cirugía no se realizó el procedimiento endovascular. Ellos pudieron disminuir la falla renal y pulmonar a 27% comparada con 50% en casos de no tratamiento, y disminuir la mortalidad de 52 a 30%. Por ello consideran que con el manejo endovascular como primera modalidad se disminuyen las complicaciones y la mortalidad. Estos resultados deberán ser confirmados con el manejo de un mayor número de casos y en estudios prospectivos.

## ISQUEMIA INTESTINAL CRÓNICA

La isquemia intestinal crónica (también llamada angina intestinal o abdominal) suele ser producto de la oclusión progresiva de los vasos esplácnicos por cambios ateroscleroso de los mismos. Existen otras entidades raras, como la displasia fibromuscular, trauma o formaciones aneurismáticas, que son capaces de producirlo. La instalación paulatina de la disminución del flujo permite que se establezca circulación colateral que en muchas ocasiones atenúa el efecto de la lesión principal. Para que los síntomas se hagan evidentes se requiere cuando menos de la afectación de dos vasos mesentéricos.

El déficit perfusorio se hace mucho más evidente en el momento de la hiperemia posprandial, de tal forma que la traducción clínica es de dolor abdominal que se inicia entre 15 y 30 min después de la ingestión de alimentos y alcanza su intensidad máxima en dos a tres horas; es de tipo cólico y de localización epigástrica. Otros signos y síntomas acompañantes son vómitos, eructos, flatulencia, estreñimiento, diarrea y esteatorrea. La pérdida de peso es otro dato frecuente, y esto parece deberse a la disminución en la ingesta por temor al dolor. Los exámenes de laboratorio son inespecíficos y muchos de ellos normales; puede existir sangre oculta en heces y alteraciones en una o varias de las pruebas de absorción intestinal. Ante la sospecha de angor abdominal el estudio de imagen que dará más información es la aortografía y la arteriografía selectiva de los vasos mesentéricos, y aunque en la actualidad se puede también recurrir al ultrasonido Doppler y a la angiorresonancia o angio–TAC, las imágenes arteriográficas siguen siendo superiores (figura 30–3).

El empleo de técnicas endovasculares como angioplastias y colocación de *stents* para resolver problemas de estenosis y oclusión crónicas se ha ido incrementando en forma progresiva en los últimos 10 años, con resultados que han mostrado ser superiores a los procedimientos quirúrgicos abiertos, como los *bypasses* y la tromboendarterectomía, con cifras menores de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, en algunas series la recurrencia del cuadro por reestenosis alcanza cifras de 15 a 25%. Cuando esta eventualidad se presente deberá recurrirse a la revascularización quirúrgica, ya que hasta el momento no existe ningún tratamiento medico efectivo. La técnica de revascularización más usada es la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

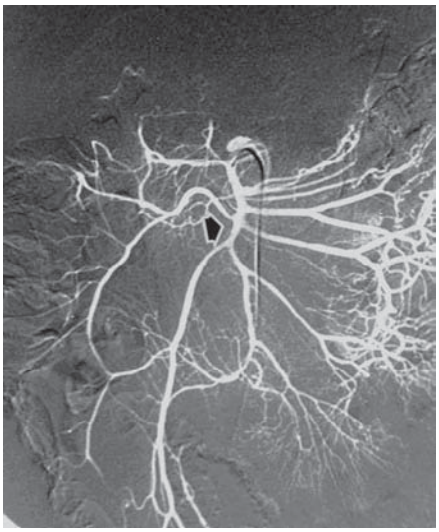


**Figura 30–3.** Angiografía mesentérica con sustracción digitálica que muestra estenosis de la arteria mesentérica superior en un cuadro de isquemia intestinal crónica (flecha).

colocación de puentes mesentéricos, cuyo vaso donante puede ser la aorta o la iliaca, utilizando injertos autólogos o sintéticos. Otras dos que se usan con mucha menor frecuencia son la endarterectomía y el reimplante.

La mortalidad de la revascularización quirúrgica oscila entre 3 y 10% y la supervivencia a 5 y 10 años es de 83 y 62%, respectivamente.

Existe una entidad específica que en ocasiones llega a producir síntomas de isquemia intestinal crónica y que desde su descripción ha estado sujeta a gran debate: la compresión del tronco celiaco por el ligamento arcuato del diafragma. Para muchos cirujanos la vaguedad de los síntomas acaba con la credibilidad de la compresión del tronco celiaco como una verdadera entidad clínica, pues sólo una tercera parte de los que tienen la alteración morfológica refieren síntomas y sólo la mitad pierden peso. Además, sería extraordinariamente raro que la enfermedad de un solo vaso provocara manifestaciones. En tales condiciones hay que tener criterios muy estrictos para llevar a algún paciente con esta alteración a tratamiento quirúrgico, y serían:

a. Evidencia arteriográfica de la compresión.
b. Ausencia de circulación colateral.
c. Con dolor abdominal de tipo anginoso.
d. Que haya perdido peso.
e. Psiquiátricamente estable.
f. Sin ningún padecimiento gastroenterológico identificable.

El tratamiento consistirá en la sección del ligamento arcuato, movilización de la aorta y el tronco celiaco; si con ello el flujo no se normaliza se agregará angioplastia o se reimplantará el vaso con o sin ayuda de un injerto sintético.

## REFERENCIAS


1. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M: Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005;2410:516–522.
2. Acosta MMA, Marchena GJ *et al.:* Identification of risk factors for perioperative mortality in acute mesenteric ischemia. *World J Surg* 2006;30:1579–1585.
3. Archodovassilis F, Lagoudiannakis EE, Tsekouras DK, Vlachos K, Albanopoulos K *et al.:* Nonocclusive mesenteric ischemia: a lethal complication in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27:136–141.
4. Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, Eagleton MJ, Srivastava S *et al.:* A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:698–704.
5. Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, Gupta R *et al.:* Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2011;80:582–587.
6. Biese KJ, Roberts E, LaMantia M, Zamora Z, Shofer FS *et al.:* Effect of a geriatric curriculum on emergency medicine resident attitudes, knowledge, and decision–making. *Acad Emerg Med* 2011;18:92–96.
7. Brown DJ, Schermerhorn ML, Powell RJ, Fillinger MF, Rzucidlo EM *et al.:* Mesenteric stenting for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2005;42:268–274.
8. Bush RL, Jonson ML, Collins TC, Henderson WG, Khuri SF *et al.:* Open *versus* endovascular abdominal aortic surgery in VA hospitals. *J Am Coll Surg* 2006;202:577–582.
9. Campagne BJ, Lee E, Valerian B, Mulhotra N, Mehta M: Incidence of colonic ischemia produced by abdominal aortic aneurism. *J Am Coll* Surg 2007;204:597–604.
10. Cappell MS, Mahajan D, Kurupath V: Characterization of ischemic colitis associated with myocardial infarction: an analysis of 23 patients. *Am J Med* 2006;119:527–529.
11. Carrick RP, Borge MA, Labropolous N, Rodríguez H: Chronic mesenteric ischemia resulting from isolated lesions of the superior mesenteric artery–a case report. *Angiology* 2005;56:785–788.
12. Carrie C, Gisbert MC, Quinart A, Grenier N, Sztark F: Non–occlusive mesenteric ischemia detected by ultrasound. *Intens Care Med* 2012;38:333–334.
13. Chahid T, Alfidja AT, Virad M, Ravel A, Gracier JM *et al.:* Endovascular treatment of chronic mesenteric ischemia: results in 14 patients. *Cardiov Radiol* 2004;27:637–642.
14. Chang RW, Chang JB *et al.:* Update in management of me-

senteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2006;12:32–43.
15. Chaudhuri N, James J, Sheikh A, Grayson AD, Fabri BM: Intestinal ischaemia following cardiac surgery: a multivariate risk model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:971–977.
16. Chiche L, Kieffer E: Use of the ascending aorta as bypass inflow for treatment of chronic intestinal ischemia. *J Vasc Surg* 2005;41:457–461.
17. Debus ES, Larena AA, Carpenter D, Diener H, Kölbel T: Operative treatment of chronic mesenteric ischemia. *Chirurg* 2011;82:871–879.
18. Delhom E, Aufort S, Shrembi V, Lonjon J, Bruel JM *et al.:* Acute mesenteric ischemia: value of cross–sectional imaging. *J Radiologie* 2011;92:1060–1071.
19. Dewitte A, Biais M, Coquin J, Fleureau C *et al.:* Diagnosis and management of acute mesenteric ischemia. *Annales Françaises d'Anesth Réanim* 2011;30:410–420.
20. Dorweiler B, Neufang A, Schneider J *et al.:* Long–term patency of open revascularization for visceral artery pathologies. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:329–334.
21. Fenwick JL, Wright IA, Buckenham TM: Endovascular repair of chronic mesenteric occlusive disease: the role of duplex surveillance. *ANZ J Surg* 2007;77:60–63.
22. Friedland S, Benaron D, Cogan S, Sze DY, Soetikno R: Diagnosis of chronic mesenteric ischemia by visible light spectroscopy during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:294–298.
23. Gagnière J, Favrolt G, Alfidja A, Kastler A, Chabrot P *et al.:* Acute thrombotic mesenteric ischemia: primary endovascular treatment in eight patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:942–946.
24. Garetier M, Delluc C, Rousset J: Chronic mesenteric ischemia. *Clin Research Hepatol Gastroenterol* 2011;35:781–782.
25. Green BT, Tendler DA: Ischemic colitis: a clinical review. *South Med J* 2005;98:217–222.
26. Gupta PK, Natarajan B, Gupta H, Fang X, Fitzgibbons RJ: Morbidity and mortality after bowel resection for acute mesenteric ischemia. *Surgery* 2011;150:779–787.
27. Gupta PK, Horan SM, Turaga KK, Miller WJ, Pipinos II: Chronic mesenteric ischemia: endovascular *versus* open revascularization. *J Endovasc Ther* 2010;17:540–549.
28. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, Pearce JD, English WP *et al.:* Mesenteric artery disease in the elderly. *J Card Surg* 2004;40:45–52.
29. Harnik IG, Brandt LJ: Mesenteric venous thrombosis. *Vascular Med* 2010;15:407–418.
30. Hong SS, Kim AY, Byun JH, Won HJ, Kim PN *et al.:* MDCT of small–bowel disease: value of 3D imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1212–1221.
31. Hsu HP, Shan YS, Hsieh YH, Sy ED, Lin PW: Impact of etiologic factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcome of acute intestinal ischemic disorders after surgical treatment. *World J Surg* 2006;30: 2152–2164.
32. Huguier M, Barrier A, Boelle PY, Houry S, Lacaine F: Ischemic colitis. *Am J Surg* 2006;192:679–684.
33. Indes JE: Endovascular *versus* open revascularization for chronic mesenteric ischemia: power in numbers from experienced centers. *J Endovasc Ther* 2010;17:554–555.
34. Jamlik Omari J: Diagnosis of acute gastrointestinal hemorrhage and acute mesenteric ischemia in the era of multi–detector row CT. *Radiol Clin N Am* 2012;50:173–182.
35. Kölbel T, Wipper S, Diener H, Debus ES: Endovascular therapy of chronic mesenteric ischemia. *Chirurg* 2011;82: 880–886.
36. Kölbel T, Wipper S, Diener H, Debus ES: Erratum to: Endovascular therapy of chronic mesenteric ischemia. *Chirurg* 2011;82:1124–1128.
37. Korotinski S, Katz A, Malnick SD: Chronic ischaemic bowel diseases in the aged–go with the flow. *Age Ageing* 2005; 34:1016.
38. Kozuch PL, Brandt LJ: Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:201–215.
39. Landis MS, Rajan DK, Simons ME, Hayeems EB, Kachura JR *et al.:* Percutaneous management of chronic mesenteric ischemia: outcomes after intervention. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1319–1325.
40. Lauenstein TC, Ajaj W, Narin B, Göhde SC, Kröger K *et al.:* MR imaging of apparent small–bowel perfusion for diagnosing mesenteric ischemia: feasibility study. *Radiology* 2005;234:569–575.
41. Lim RP, Dowling RJ, Mitchell PJ, Vrazas JI, Thomson KR *et al.:* Endovascular treatment of arterial mesenteric ischaemia: a retrospective review. *Australas Radiol* 2005;49: 467–475.
42. Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, Krause D: Chronic mesenteric ischemia: efficacy and outcome of endovascular therapy. *Abdom Imag* 2010;35:306–314.
43. Mangi AA, Christison LER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL: Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8 709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg* 2005;241:895–904.
44. Menke J: Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta–analysis. *Radiology* 2010;256:93–101.
45. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB *et al.:* Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;93:1377–1382.
46. Mehta M, Roddy SP, Darling RC, Ozsvath KJ, Kreienberg PB *et al.:* Infrarenal abdominal aortic aneurysm repair via endovascular *versus* open retroperitoneal approach. *Ann Vasc Surg* 2005;19:374–378.
47. Mitchell EL, Moneta GL: Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:175–183.
48. Muñoz S, Cubo P, González CJ, Nuevo JA, García LE *et al.:* Superior mesenteric venous thrombosis: retrospective study of thirteen cases. *Rev Esp Enf Dig* 2004;96:385–391.
49. Newton WB, Sagransky MJ, Andrews JS, Hansen KJ, Corriere MA *et al.:* Outcomes of revascularized acute mesenteric ischemia in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Am Surg* 2011;77:832–838.
50. Nishida A, Fukui K: Transcatheter treatment of thromboembolism in the superior mesenteric artery. *N Engl J Med* 2005;28:353–359.
51. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L: Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg–Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis–

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:115–128.
52. Pérez MJ: Diagnóstico de la isquemia intestinal aguda y crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(Supl 3):68–69.
53. Rawat N, Gibbons CP: Surgical or endovascular treatment for chronic mesenteric ischemia: a multicenter study. *Ann Vasc Surg* 2010;24:935–945.
54. Reed NR, Kalra M, Bower TC, Oderich GS, McKusick M *et al.:* Efficacy of combined renal and mesenteric revascularization. *J Vasc Surg* 2012;55:406–412.
55. Resch T, Lindh M, Díaz N, Sonesson B, Uher P *et al.:* Endovascular recanalization in occlusive mesenteric ischemia. *Eur J Vasc Surg* 2005;29:199–204.
56. Rittenhouse DW, Chojnacki KA: Massive portal venous air and pneumatosis intestinalis associated with cocaine–induced mesenteric ischemia. *J Gastrointest Surg* 2012;16:223–225.
57. Roddy SP, Arthurs ZM, Freischlag JA: A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2011; 53:704–705.
58. Romano S, Romano L, Grassi R: Multidetector row computed tomography findings from ischemia to infarction of the large bowel. *Eur J Radiol* 2007;61:433–441.
59. Ryer EJ, Oderich GS, Bower TC, Macedo TA, Vrtiska TJ *et al.:* Differences in anatomy and outcomes in patients treated with open mesenteric revascularization before and after the endovascular era. *J Vasc Surg* 2011;53:1611–1618.
60. Sánchez FP, Mier DJ, Blanco BR: Isquemia mesentérica aguda. Semblanza de una enfermedad agresiva. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65:134–139.
61. Schanley CJ, Ozaki CK, Zelenock GB: Injerto de derivación para isquemia mesentérica crónica. *Cl Quir N Am* 1997; 2:395–409.
62. Schaefer PJ, Schaefer FK, Hinrichsen H, Jahnke T, Charalambous N *et al.:* Stent placement with the monorail technique for treatment of mesenteric artery stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:637–643.
63. Schindera ST, Triller J, Vock P, Hoppe H: Detection of hepatic portal venous gas: its clinical impact and outcome. *Emerg Radiol* 2006;12:164–170.
64. Schwartz LB, Gewertz BL: Isquemia mesentérica. *Cl Quir N Am* 1997;2:289–294.
65. Sebastian DE, Müller HS, Kölbel T, Larena AA: Intestinal ischemia. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1087–1097.
66. Sharif S, Hyser M: Ischemic proctitis: case series and literature review. *Am Surg* 2006;72:1241–1247.
67. Sheedy SP, Earnest F, Fletcher JG, Fidler JL, Hoskin TL: CT of small–bowel ischemia associated with obstruction in emergency department patients: diagnostic performance evaluation. *Radiology* 2006;241:729–736.
68. Shih MC, Angle JF, Leung DA, Cherry KJ, Harthun NL *et al.:* CTA and MRA in mesenteric ischemia. Part 2. Normal findings and complications after surgical and endovascular treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:462–471.
69. Silva JA, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Andry ME *et al.:* Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:944–950.
70. Sivamurthy N, Rhodes JM, Lee D, Waldman DL, Green RM *et al.:* Endovascular *versus* open mesenteric revascularization: immediate benefits do not equate with short–term functional outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;202:859–867.
71. Sreenarasimhaiah J: Chronic mesenteric ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:283–295.
72. Sreenarasimhaiah J: Diagnosis and management of ischemic colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:421–426.
73. Trinidad HM, Keith P, Habib I, White JV: Reversible gastroparesis: functional documentation of celiac axis compression syndrome and postoperative improvement. *Am Surg* 2006;72:339–344.
74. Ujiki M, Kibbe MR: Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17:309–318.
75. Valverde FM, Pina FM, Aguado MM, Barabera FM, Torregrosa NM *et al.:* Gastrointestinal acute mesenteric ischemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1457–1463.
76. Yasuhara H: Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005;35:185–195.
77. Wadman M, Syk I, Elmståhl B, Ekberg O, Elmståhl S: Abdominal plain film findings in acute ischemic bowel disease differ with age. *Acta Radiol* 2006;47:238–243.
78. Wilson DB, Mostafavi K, Craven TE, Ayerdi J, Edwards MS *et al.:* Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly Americans. *Arch Intern Med* 2006;166:2095–2100.
79. Woon CY, Tay KH, Tan SG: Delayed diagnosis of chronic mesenteric ischaemia. *Singapore Med J* 2007;48:9–12.
80. Wyers MC, Powell RJ, Nolan BW, Cronenwett JL: Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45:269–275.
81. White CJ: Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and management. *Progress Cardiovasc* 2011:54:36–40.

Capítulo 31

# Cáncer colorrectal

*Quintín Héctor González Contreras, Omar Hilario Aldana Martínez*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa una de las principales causas de mortalidad por neoplasias malignas en México; ocupa el quinto lugar en varones y el octavo en mujeres. En EUA representa la afección maligna más frecuente del tubo digestivo y la segunda causa de muerte. Cada año se diagnostican en ese país 145 000 casos nuevos y mueren más de 56 000 personas, lo que corresponde a cerca de 10% de todas las muertes por cáncer. Se estima que es de 5% el riesgo de por vida de presentar cáncer colorrectal

De 1985 a 1995 la incidencia disminuyó, aunque desde entonces ha presentado un incremento relativo, probablemente debido a los estudios de tamizaje. Se presentó una incidencia de 102 900 personas en el año 2010, con una prevalencia de 1 110 077 personas en 2008, incluyendo a 542 127 hombres y 567 950 mujeres. Sin embargo, se ha observado un segundo descenso en la incidencia de 2 a 3% por año en los últimos 15 años.

Los países industrializados, a excepción de Japón, presentan el mayor número de casos nuevos, mientras que la incidencia más baja se ha reportado en China y países sudamericanos, lo cual obedece a importantes diferencias en los regímenes dietéticos.

En los últimos años se ha logrado disminuir la mortalidad debido a los programas de detección temprana y los adelantos en cuidados médicos y quirúrgicos. No obstante, la tasa de mortalidad actual es aún elevada, presentándose alrededor de 51 370 muertes al año en EUA. Se ha demostrado que este tipo de cáncer se presenta principalmente en pacientes mayores de 50 años de edad en 90% de los casos, mientras que su presentación antes de los 40 años es prácticamente baja tanto en mujeres como en hombres.

Por desgracia, su diagnóstico es tardío porque se le diagnostica erróneamente como entidades nosológicas diversas pero de naturaleza benigna, sobre todo como enfermedad hemorroidal y síndrome de intestino irritable.

## FACTORES DE RIESGO

Es esencial identificar los factores de riesgo de cáncer colorrectal para establecer de manera apropiada programas de diagnóstico temprano y vigilancia en poblaciones seleccionadas.

### Edad

El envejecimiento es el factor de riesgo predominante del cáncer colorrectal, con un incremento constante de la incidencia después de los 50 años de edad (más de 90% de los casos se diagnostican en mayores de 50 años). Por esta razón los programas de detección temprana nosológica se inician a esa edad.

### Dieta

El consumo de carne roja, carne procesada, grasa de origen animal, así como concentraciones elevadas de co-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lesterol en la materia fecal, se han relacionado con el desarrollo de cáncer colorrectal. Por el contrario, se ha demostrado que la ingesta de pollo o pescado no aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.

Una dieta alta en grasas saturadas o poliinsaturadas eleva el riesgo de carcinoma en colon y recto, mientras que el ácido oleico (aceite de oliva, coco, pescado) no lo incrementa. Existe poca evidencia de que la vitamina C, la vitamina E y los betacarotenos disminuyan el riesgo de presentar esta neoplasia maligna.

El incremento en la ingesta de fibra, calcio, selenio, carotenoides y fenoles vegetales puede disminuir la incidencia de cáncer.

### Factores hereditarios

Cerca de 80% de los cánceres colorrectales ocurren en forma esporádica, mientras que el 20% restante se origina en sujetos con un antecedente familiar.

En la actualidad existen valoraciones para detectar en forma temprana los defectos más comunes en el gen APC y otros de reparación desigual.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerativa crónica inespecífica implica un riesgo hasta 30 veces mayor de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con la población general.

La enfermedad de Crohn se ha relacionado de igual manera con mayor riesgo de desarrollar cáncer, aunque la incidencia no se ha precisado.

La inflamación crónica predispone a la mucosa a alteraciones malignas, relacionándosele en forma directamente proporcional la duración y extensión de la misma.

En la pancolitis ulcerosa el riesgo se aproxima a 2% después de 10 años, a 8% a los 20 y a 18% después de los 30 años de evolución; la colitis del lado izquierdo implica un riesgo un poco menor.

La colonoscopia se recomienda cada año después de ocho años de evolución en pacientes con pancolitis, y después de 12 a 15 años en colitis izquierda.

### Cáncer colorrectal previo

Los pacientes con antecedente de cáncer de colon y recto presentan hasta tres veces más posibilidad de desarrollar un segundo carcinoma de colon primario; hasta 8% de estos pacientes desarrollan cánceres metacrónicos.

### Antecedente heredofamiliar positivo para cáncer colorrectal en familiares de primer grado

Representa de 10 a 15% de los pacientes con cáncer de colon y recto. En un paciente sin antecedente familiar positivo el riesgo para cáncer colorrectal es de 6%, se eleva a 12% si tiene un familiar de primer grado afectado y a 35% cuando son dos familiares. El riesgo se incrementa si la edad de diagnóstico fue antes de los 45 años.

### Otros factores

El tabaquismo se relaciona con mayor incidencia de adenomas, en especial después de 35 años del hábito. Asimismo, la ingesta de alcohol puede promover la proliferación celular e inhibir la reparación de DNA.

Los pacientes con acromegalia (que se acompaña de incremento en los valores mayores de hormona del crecimiento circulante y factor de crecimiento parecido a la insulina 1), así como el antecedente de ureterosigmoidostomía, incrementan el riesgo de cáncer. La bacteremia por *Streptococcus bovis* promueve la proliferación del colonocito.

Se ha cuestionado el papel que pudiera representar el antecedente de colecistectomía, que expone en forma permanente al colon a los ácidos biliares (potencialmente carcinógenos).

La radiación pélvica por lo general incrementa el riesgo de carcinoma rectal.

La diabetes mellitus tipo 2 ha demostrado en estudios recientes que es un factor importante para el desarrollo de cáncer colorrectal.

## FISIOPATOLOGÍA

### Defectos genéticos

Los defectos en el gen APC se describieron por primera vez en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. El APC es un gen supresor de tumor, requiriéndose mutaciones en ambos alelos para el inicio de la formación de pólipos (3’ y 5’).

Otras mutaciones relevantes son la activación del oncogén K–ras y pérdida de los genes supresores DCC y p53.

## Vías genéticas

Se han descrito dos vías principales:

1. La de pérdida de heterocigosidad por deleciones cromosómicas y aneuploidía del tumor explica el origen de hasta 80% de los tumores colorrectales.
2. La vía de error de la replicación incluye a genes como hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH&/GTBP.

## Histiopatogénesis

El cáncer de colon y recto se origina de pólipos en la mucosa de esta parte del tubo digestivo. El parámetro crítico de pólipos en términos de historia natural y potencial de malignidad es la histología.

Pólipo es un término clínico inespecífico que describe cualquier saliente de la superficie mucosa. Los pólipos pueden clasificarse histológicamente como neoplásicos (adenomatosos, que pueden ser benignos o malignos) o no neoplásicos (hamartomatosos, inflamatorios, hiperplásicos y mucosos).

Los dos tipos histológicos más frecuentes son los adenomatosos y los hiperplásicos.

## Pólipos adenomatosos

Por definición son displásicos, relacionándose el tamaño y el tipo del pólipo con el potencial de malignidad. Los núcleos por lo general son hipercromáticos, grandes y con disposición en palizada.

Generalmente las lesiones son menores de 1 cm, pudiendo presentarse como lesiones únicas (60% de los casos) o múltiples (40% de los pacientes); dos terceras partes se encontrarán distales al ángulo esplénico.

El riesgo de carcinoma en un pólipo mayor de 2 cm es de 35 a 50%.

Los pólipos coexisten con cáncer colorrectal en 60% de los pacientes y se relacionan con neoplasias sincrónicas o metacrónicas. 24% de los pacientes con pólipos sin tratamiento desarrollarán cáncer invasor en el sitio del pólipo en los próximos 20 años.

El riesgo de cáncer colorrectal se incrementa marcadamente en presencia de mayor número de pólipos adenomatosos.

El tejido adenomatoso suele estar contiguo a zonas de carcinoma. Esta secuencia de adenoma–carcinoma ha sido corroborada por estudios moleculares.

Pueden citarse tres tipos histológicos de pólipos adenomatosos:

- Adenomas tubulares: constituyen de 75 a 85% de los pólipos por su frecuencia, con igual distribución a nivel colorrectal, y menos de 5% de ellos se malignizan.
- Adenomas tubulovellosos: constituyen de 8 a 15% de los pólipos, con igual localización en los segmentos anatómicos del colon y recto, y de 20 a 25% de ellos sufren una transformación maligna.
- Adenomas vellosos: son los menos frecuentes, se localizan principalmente en el recto y cerca de 35 a 40% de ellos son precursores de cáncer.

Aproximadamente de 5 a 7% de los adenomas se categorizan con displasia severa que no invade la muscular de la mucosa, y representan carcinoma *in situ*.

De 8.5 a 17% de los pólipos considerados como invasores presentarán metástasis regional a ganglios linfáticos. Cuatro factores se han relacionado con ello: pobre diferenciación, invasión vascular o linfática, invasión más allá de la submucosa y margen de resección endoscópica positiva.

Sin embargo, sólo de 4 a 8% de los pólipos malignos serán pobremente o mal diferenciados. Se ha estimado que la invasión linfática se presenta en 12% de los pólipos malignos y es un dato importante de mal pronóstico.

Los pacientes que rechazan una polipectomía presentarán cáncer en 4% de los casos después de cinco años y hasta 14% después de 10 años.

## Pólipos hiperplásicos

Contienen un mayor número de células glandulares con disminución en la cantidad de moco en el citoplasma, sin hipercromatismo nuclear, estratificación ni atipia. Son pequeños (menores de 5 mm), no se consideran premalignos, aunque no pueden diferenciarse macroscópicamente de los adenomatosos.

Los factores de riesgo en pólipos hiperplásicos para malignidad incluyen pólipos grandes (> 1 cm de diámetro), localización en el colon derecho, un foco de adenoma dentro del pólipo, presencia de más de 20 pólipos hiperplásicos en el colon, historia familiar de poliposis hiperplásica y contar con historia de cáncer colorrectal en un miembro de la familia.

## Pólipos hamartomatosos (pólipos juveniles)

Por lo general no son premalignos; son característicos de la niñez pero pueden aparecer a cualquier edad. Un

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síntoma común es la hemorragia, y deben resecarse por su semejanza macroscópica con los pólipos adenomatosos.

Los pacientes con poliposis juvenil familiar presentan cientos o miles de pólipos en el colon y recto, e inevitablemente desarrollan cáncer de colon en caso de que no se les realice colectomía. Si el recto está diseminado se realiza una proctocolectomía. En caso contrario puede llevarse a cabo una colectomía total con ileorrectoanastomosis con vigilancia periódica endoscópica.

El síndrome de Peutz–Jeghers se caracteriza por la presencia de pólipos de intestino delgado y, en menor porcentaje, de colon y recto; se considera que no tienen un riesgo importante de malignidad. Con frecuencia se observan los puntos de melanina en la mucosa vestibular y en los labios de estos pacientes

El síndrome de Cronkite–Canada es un trastorno caracterizado por la presencia de pólipos gastrointestinales acompañados de alopecia, pigmentación cutánea y atrofia de las uñas de manos y pies. Síntomas prominente son diarrea, vómito y malabsorción.

El síndrome de Cowden es un trastorno autosómico dominante con hamartomas en las tres capas de células embrionarias. Son típicos de este síndrome triquilemomas faciales, cáncer de mama, distiroidismo y pólipos gastrointestinales

## Pólipos inflamatorios

Se presentan principalmente en enfermedad inflamatoria intestinal, después de una colitis amibiana, isquémica o esquistosomal.

## Patogénesis molecular

La genética molecular en el cáncer colorrectal ha sido altamente desarrollada por las investigaciones efectuadas en dos síndromes de cáncer de colon familiar poco frecuentes: poliposis adenomatosa familiar (PAF) y cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP).

## Síndromes hereditarios polipósicos

En 1721 Menzelio reportó por primera vez la presencia de múltiples pólipos en el colon; Corvisart reportó en 1847 el primer caso de PAF. Este síndrome se hereda con patrón autosómico dominante, atribuyéndosele una mutación en la línea germinal del gen del cromosoma 5q.

La poliposis adenomatosa familiar atenuada se caracteriza por mutaciones en sitios específicos (terminaciones nerviosas o exón 9) del gen APC y clínicamente se encuentran decenas de pólipos. Los pacientes se presentan con escasos pólipos (10 a 100) localizados predominantemente en el colon derecho. En más de la mitad de los casos se desarrollan carcinomas colorrectales (en promedio a los 50 años de edad). En cerca de 60% de los enfermos el estudio para mutación de APC es positivo.

a. Poliposis adenomatosa familiar. Es el síndrome mejor caracterizado. De 1 a 2% de pacientes con cáncer colorrectal presentarán este síndrome. La alteración genética se ha determinado como una mutación puntual en el cromosoma 5 banda q21 con patrón de herencia autosómico dominante y 90% de penetración. Los pacientes presentan pólipos en la totalidad del tracto gastrointestinal, aunque con predominio en el colon. Sin colectomía profiláctica todos los enfermos desarrollarán neoplasia maligna en la sexta década de la vida.
b. Síndrome de Gardner. Constituye una variante de la poliposis adenomatosa familiar que se transmite de igual manera en forma autosómica dominante. Se caracteriza por adenomas en el intestino delgado y en el colon, lipomas, tumor desmoides, quistes sebáceos, osteomas y fibromas.
c. Síndrome de Oldfield. Pacientes que presentan quistes de inclusión epidérmica múltiples, pólipos y carcinomas.
d. Síndrome de Turcot. Enfermos con poliposis adenomatosa familiar y neoplasias en sistema nervioso, con menor incidencia respecto a los síndromes previamente mencionados, que se transmite con un patrón autosómico recesivo.

## Síndromes hereditarios no polipósicos

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRH NP) representa una enfermedad con transmisión autosómica dominante que ocurre con una frecuencia cinco veces mayor que la poliposis familiar; representa de 1 a 5% de los cánceres de colon.

Se hereda con un patrón autosómico dominante y se caracteriza por desarrollar cáncer a una edad temprana (40 a 45 años), teniendo mejor pronóstico sin importar el estadio en comparación con los casos esporádicos de cáncer. El riesgo de cáncer sincrónico o metacrónico es de 40%. Los criterios de Amsterdam II para efectuar el diagnóstico incluyen todos los siguientes:

a. Tres o más familiares con cáncer de colon, siendo uno de ellos familiar de primer grado.
b. Cáncer de colon que afecte por lo menos a dos generaciones en la familia.
c. Un caso de paciente con cáncer diagnosticado antes de los 50 años de edad.

Durante los últimos 15 años se han relacionado algunas mutaciones y errores en la reparación de genes que incluyen hMSH2, hMSH6, hMLH1, hMLH3, hPMSI y hPMS2.

En 1982 Lynch reportó alta incidencia de cáncer intestinal en una familia a través de varias generaciones y describió las presentaciones clínicas: síndrome de Lynch I, donde únicamente el colon resulta el órgano con neoplasia maligna, y síndrome de Lynch II, que comprende tumores de colon, mama, páncreas y endometrio, con un riesgo aproximado de 80% de por vida de presentar cáncer de colon.

Comparados con pacientes con cáncer esporádico de colon, los pacientes con CCRHNP presentan mayor incidencia de neoplasias malignas en el colon derecho o proximales al ángulo esplénico (60 a 70%); ocurren a edad más temprana (45 años de edad); se diagnostican en estadios más iniciales, aunque hay mayor frecuencia de neoplasias sincrónicas o metacrónicas (20%).

## TAMIZAJE

Puede definirse como la realización de estudios clínicos y paraclínicos en individuos asintomáticos y sin presentar factores considerados como mayor riesgo para desarrollar cáncer colorrectal.

Cerca de la quinta parte de la población se encuentra en riesgo de presentar pólipos adenomatosos, estimándose que aproximadamente 5% de los pólipos esporádicos progresarán a cáncer.

La prueba de sangre oculta en heces (Hemoccult o Hemoquant) y la colonoscopia constituyen las principales herramientas para efectuar el tamizaje.

Sin embargo, pocos estudios han revelado un impacto de dichas pruebas en la sobrevida de los pacientes.

La confiabilidad de la prueba de sangre oculta en heces oscila entre 40 y 68%, con una sensibilidad de 30 a 90% y especificidad de 90 a 99%; representa un estudio calorimétrico de reacción de guayaco catalizada por la seudoperoxidasa presente en la sangre. Su especificidad aumenta al restringir al paciente la ingesta de brócoli, coliflor, carnes rojas y Aspirina® las 72 h previas al estudio.

El *University of Minnesota Colon Cancer Control Study* concluyó que la prueba de SOH logra reducir la mortalidad por cáncer hasta 33% y los casos de metástasis hasta 50%.

Los lineamientos recomiendan la realización de una prueba de SOH en pacientes con riesgo promedio a los 50 años de edad.

La rectosigmoidoscopia flexible tiene la desventaja de la extensión anatómica por evaluar, que en forma conjunta con la discreta elevación de casos nuevos de cáncer proximales al ángulo esplénico la convierten en un estudio con limitantes. Sin embargo, puede disminuir la mortalidad de 60 a 70% al identificar a pacientes con alto riesgo con adenomas.

El valor de la colonoscopia se aprecia al considerar que 40% de los tumores malignos se originan proximales al ángulo esplénico; la mayoría de los estudios reportan una detección de 30% en pacientes con riesgo promedio. Constituye el método más preciso y completo para examinar el colon, siendo muy sensible para detectar pólipos menores de 1 cm y permitir la toma de biopsia y resección de las lesiones.

El enema de doble contraste es empleado con menor frecuencia que los dos estudios anteriores, pudiendo detectar pólipos o neoplasias mayores de 1 cm (90% de sensibilidad). Es barato, poco invasivo, con un riesgo de perforación de 1 de cada 25 000 exámenes, exponiendo al paciente a 0.03 Gy de radiación (figura 31–1).

Es de gran utilidad en pacientes en quienes no pudo obtenerse una colonoscopia completa, pacientes con rectosigmoidoscopia flexible y pacientes que rechazan la realización de la colonoscopia.



**Figura 31–1.** Estudio de colon contrastado en el que se aprecia imagen de estenosis irregular en el sigmoides, correspondiente a un adenocarcinoma.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

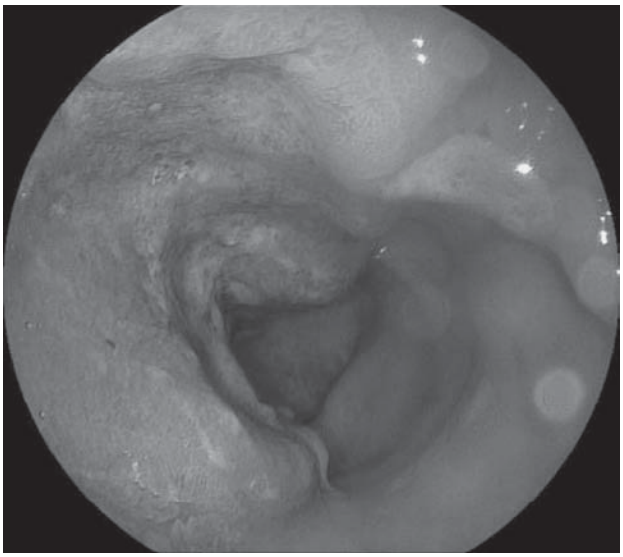


**Figura 31–2.** Colonoscopia que revela un tumor localizado en el sigmoides que correspondió a un adenocarcinoma.

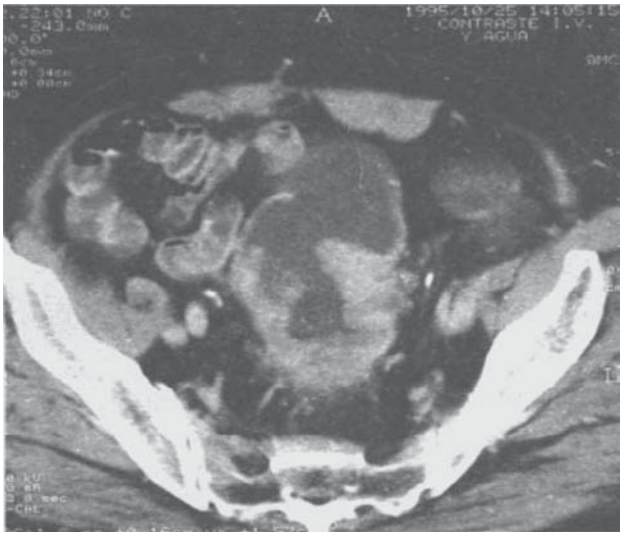



**Figura 31–3.** TAC contrastada que muestra un carcinoma del ámpula rectal con invasión a estructuras vecinas y metástasis ganglionares.

En una revisión de 2 193 pacientes el colon por enema fue menos sensible que la colonoscopia (82.9 *vs.* 95%) para detectar cáncer colorrectal, y es menos sensible aún para el diagnóstico de pólipos.

La colonoscopia es altamente sensible en diagnosticar lesiones mayores de 1 cm, aunque se reporta hasta 6% de falla para el diagnóstico en tumores colorrectales de entre 0.6 y 1 cm, la cual aumenta hasta 27% en neoplasias y pólipos menores de 0.6 cm (figura 31–2).

La colonoscopia virtual (colonoscopia con TAC) reconstruye una imagen tridimensional de la luz colónica. Fue introducida en 1994 y en manos de un radiólogo experto la sensibilidad es semejante a la que se obtiene en una colonoscopia para lesiones mayores de 1 cm.

Estos estudios han permitido el diagnóstico precoz de neoplasias malignas, aunque no ha habido una diferencia estadísticamente significativa respecto a la mortalidad.

La TAC de abdomen constituye el estudio de elección para el estadiaje de la lesión, presentando mayor sensibilidad y precisión en el tamaño de la lesión (74 a 80%) para el diagnóstico de lesiones metastásicas en hígado, aunque disminuye significativamente su sensibilidad (50 a 70%) para determinar la invasión de ganglios linfáticos (figura 31–3).

La RMN parece ser superior a la TAC para el diagnóstico de enfermedad metastásica a hígado.

El USG transrectal establece con mayor precisión la profundidad de invasión de la neoplasia (91 *vs.* 71% de la TAC) y la invasión a ganglios linfáticos (80% de precisión).

El antígeno carcinoembrionario (ACE) no presenta un papel relevante en tamizaje, con una sensibilidad de 30 a 80% y resultados falsos positivos en patologías benignas (pulmón, hígado, intestino delgado) y malignas (páncreas, mama, ovario, próstata, cabeza y cuello, vejiga, riñón); se eleva también en los fumadores.

Actualmente las recomendaciones mencionadas en la literatura sugieren la realización de estudios diagnósticos en pacientes de 50 años de edad o más, con SOH anual; en caso de resultar positivo, efectuar una colonoscopia completa o bien colon por enema con sigmoidoscopia flexible.

Se iniciará el tamizaje a los 40 años de edad en pacientes que presenten importantes factores de riesgo para cáncer colorrectal. Los enfermos con poliposis adenomatosa familiar deberán iniciar su tamizaje en la pubertad; los pacientes con CCRHNP, entre los 20 y los 30 años de edad de manera bianual.

El seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal ya tratado deberá consistir en colonoscopia un año después del tratamiento quirúrgico, el segundo tres años después y el tercero cinco años después.

La determinación del ACE en la vigilancia posoperatoria debe efectuarse cada dos a tres meses en pacientes con estadios II y III que pudieran ser candidatos a metastasectomía.

El Colegio Americano de Especialistas (ACP, por sus siglas en inglés) recomienda los siguientes puntos:

Evaluación individualizada para riesgo de cáncer colorrectal a todos los adultos, incluyendo edad, tipo de raza e historia familiar, tomando en cuenta si existen fa-

miliares de primer o segundo grado con antecedente de cáncer colorrectal, especialmente antes de los 50 años de edad, lo cual incrementa la probabilidad de cáncer colorrectal en todos los adultos.

Realizar tamizaje de cáncer colorrectal en todos los adultos mayores de 50 años de edad; en adultos con alto riesgo realizar tamizaje antes de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad en la cual se le diagnosticó cáncer colorrectal al familiar más joven.

Realización de prueba de sangre oculta en heces, rectosigmoidoscopia flexible o colonoscopia óptica en adultos con riesgo promedio; para los adultos con riesgo alto realizar colonoscopia óptica.

Se recomienda detener el tamizaje para cáncer colorrectal en adultos mayores de 75 años de edad o en aquellos que tengan una esperanza de vida de menos de 10 años. Se recomienda colonoscopia óptica cada 10 años en pacientes con riesgo promedio, mientras que para aquellos con riesgo alto el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés) recomienda un intervalo de cinco años. La recomendación de intervalo para el enema de doble contraste, TAC abdominal y rectosigmoidoscopia flexible es de cinco años, y para la prueba de SOH es anual.

## PATOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, más de 90% de las neoplasias malignas de colon son adenocarcinomas. Con base en el aspecto macroscópico, existen cuatro variantes morfológicas de adenocarcinoma, siendo el más frecuente el de tipo ulcerativo (principalmente en colon izquierdo).

La variedad exofítica (también conocida como polipoide o fungoide) se localiza con mayor frecuencia en el colon derecho, particularmente en el ciego, con crecimiento intraluminal.

El adenocarcinoma escirroso o anular tiende a crecer circunferencialmente hacia la pared del colon (lesión clásica en hueso de manzana).

Con menor frecuencia se encontrará el patrón infiltrativo submucoso, el cual es similar a la linitis plástica del estómago (figura 31–4).

Otras variantes histológicas en tumores malignos de colon incluyen:

a. Carcinoma mucinoso (coloide), que corresponde a 15% de los tumores.

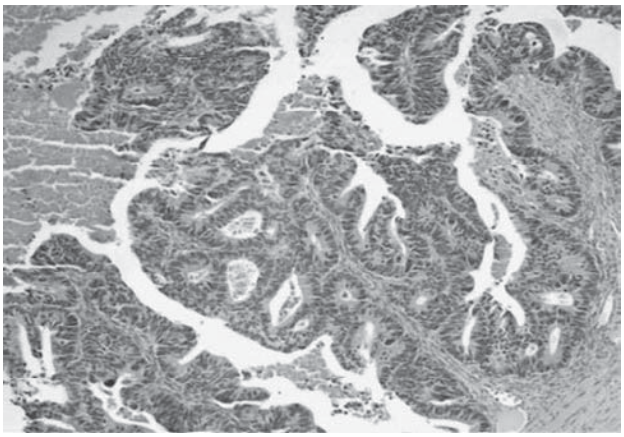


**Figura 31–4.** Estudio histológico que muestra un adenocarcinoma de colon con formación de glándulas con revestimiento atípico, moderadamente diferenciado.

b. Carcinoma en células en anillo de sello.
c. Carcinoma adenoescamoso.
d. Carcinoma indiferenciado.
e. Carcinoides.
f. Leiomiosarcomas.

Se designa como tumor grado 1 aquel en donde existen estructuras glandulares bien desarrolladas y pocas mitosis, y es bien diferenciado; el grado 3 tiene alta cantidad de mitosis y es mal diferenciado, y en un punto intermedio se encontrará el grado 2.

Cerca de 20% de las neoplasias se catalogan como mal diferenciadas y con ello presentan un mal pronóstico. Cerca de 65% de los tumores de colon son distales al ángulo esplénico (potencialmente detectables con sigmoidoscopia).

## CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con cáncer colorrectal suelen presentar la sintomatología en estadios avanzados de la enfermedad. Los síntomas frecuentes incluyen hemorragia de tubo digestivo bajo, dolor abdominal, alteraciones en el hábito intestinal, anorexia, pérdida ponderal involuntaria, náusea, vómito, astenia, adinamia y anemia. A pesar de que puede existir diarrea o estreñimiento, un cambio reciente en el hábito intestinal obliga a descartar patología maligna.

El dolor pélvico y el tenesmo rectal pueden relacionarse con neoplasias en estadios avanzados con involucro de estructuras nerviosas en pelvis.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

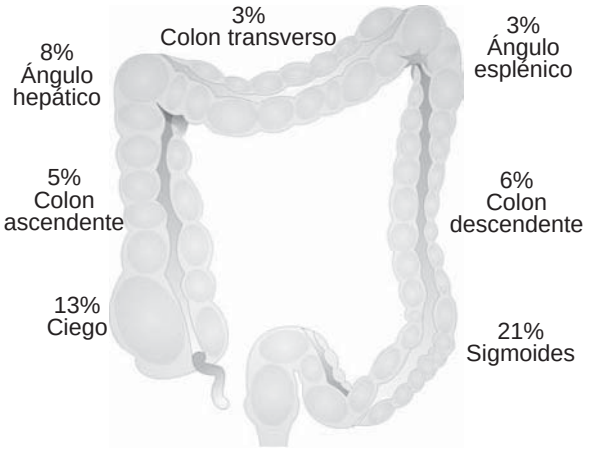



**Figura 31–5.** Localización en orden de frecuencia de tumores de colon.

Los síntomas dependen de la localización del cáncer, del tamaño de la neoplasia y de la presencia de metástasis. Debido al calibre del intestino y a la consistencia de las heces, es más probable que los tumores del colon izquierdo causen obstrucción intestinal o alteraciones en el hábito intestinal, en comparación con los tumores del colon derecho. La obstrucción intestinal parcial produce estreñimiento, náusea, distensión abdominal y dolor abdominal tipo cólico.

Los tumores de colon derecho por lo general se presentan clínicamente con sangrado oculto de tubo digestivo y síndrome anémico (debilidad, fatiga, palpitaciones, disnea). Los tumores rectales causan hemorragia, tenesmo y dolor.

La incidencia de oclusión intestinal baja completa en un paciente con diagnóstico transoperatorio de cáncer colorrectal constituye de 2 a 11% de los casos. Hasta la mitad de los tumores en ángulo esplénico y 15% de las lesiones rectales debutan clínicamente como obstrucciones intestinales bajas; estas últimas incrementan el riesgo de muerte hasta en 3.4 veces con respecto al resto de pacientes con cáncer colorrectal (figura 31–5). Dos tercios de los pacientes presentarán enfermedad local o regional y el otro tercio de los casos cursarán con enfermedad metastásica. Algunas presentaciones clínicas poco frecuentes incluyen la intususcepción y vólvulos.

## DIAGNÓSTICO

Como en cualquier otra entidad nosológica, la historia clínica completa será una herramienta determinante en el diagnóstico precoz de esta entidad. Al igual que con la sintomatología, los signos clínicos se hacen evidentes en estadios avanzados de la enfermedad.

En el momento del diagnóstico aproximadamente 10% de los enfermos tendrán enfermedad *in situ*, una tercera parte se encontrarán con enfermedad local, otra tercera parte cursarán con enfermedad regional y 20% debutarán con enfermedad metastásica.

La anemia puede producir palidez tegumentaria; la ferropenia ocasiona coiloniquia, glositis y queilitis. La hipoalbuminemia se reflejará clínicamente con la presencia de edema periférico, ascitis o anasarca.

El tacto rectal, la anoscopia y la rectosigmoidoscopia flexible y rígida son de utilidad y necesarios en el diagnóstico de tumores rectales.

En las pruebas de laboratorio destaca la presencia de anemia ferropénica, hipoalbuminemia, alteración de pruebas de funcionamiento hepático en caso de enfermedad metastásica y elevación de DHL. Sin embargo, serán de gran relevancia estudios paraclínicos tales como la búsqueda de sangre oculta en heces (SOH), la colonoscopia y el colon por enema. De 2 a 8% de los pacientes con neoplasia colorrectal pueden cursar sincrónicamente con una lesión maligna en otra porción del colon y recto, y hasta 50% pueden tener un adenoma.

En pacientes con diagnóstico de cáncer de colon se completará su valoración clínica y estadiaje efectuando tele de tórax, urianálisis y determinación de ACE, el cual no es útil para diagnóstico de cáncer colorrectal, es moderadamente sensible, poco específico aunque de utilidad en el seguimiento de los pacientes.

El papel de la TAC de abdomen y pelvis se ha recomendado para un estadiaje más preciso, aunque algunos autores sólo la recomiendan en pacientes con neoplasias grandes (para descartar invasión por contigüidad a órganos vecinos) o en pacientes con pruebas de funcionamiento hepático alteradas.

En neoplasias de recto la rectosigmoidoscopia rígida constituye el método más exacto para definir la distancia del tumor con respecto al margen anal.

## ESTADIAJE

La estadificación del cáncer colorrectal se basa en la profundidad de la penetración del tumor a través de la pared intestinal y en la presencia o ausencia de metástasis ganglionares o a distancia.

La clasificación TNM ha sustituido a la clasificación de Dukes y a la modificación de Astler–Coller; la “T”

**Cuadro 31–1. Estadios de acuerdo con la clasificación TNM, la clasificación de Dukes y la clasificación modificada según Astler–Coller**

| TNM | Características | Dukes "clásico" | Astler–Coller |
|---|---|---|---|
| Estadio 0 | Tis, N0, M0 | — | A |
| Estadio I | T1, N0, M0 | A | B1 |
| | T2, N0, M0 | A | B1 |
| Estadio II | T3, N0, M0 | B | B2 |
| | T4, N0, M0 | B | B2 |
| Estadio III | T1, N1 o N2, M0 | C | C1 |
| | T2, N1 o N2, M0 | C | C1 |
| | T3, N1 o N2, M0 | C | C2 |
| | T4, N1 o N2, M0 | C | C2 |
| Estadio IV | Cualquier T, cualquier N v con M1 | — | D |

representa la profundidad de invasión en la pared, la "N" la presencia de ganglios linfáticos con células neoplásicas y la "M" implica metástasis a distancia (cuadro 31–1).

El carcinoma *in situ* o displasia de alto grado se encuentra confinado a la mucosa sin penetrar en la muscular de la mucosa.

La enfermedad en etapa I incluye adenocarcinoma que invade a través de la muscular de la mucosa, pero se limita a la submucosa (T1) o a la muscular propia (T2) sin metástasis ganglionar.

La enfermedad en etapa II está representada por neoplasias que invaden a través de la pared del intestino hacia la subserosa o tejidos pericolónicos o perirrectales sin peritoneo (T3), o bien a órganos o tejidos a través del peritoneo visceral (T4) sin metástasis ganglionares.

El estadio III incluye cualquier T con metástasis ganglionares y la etapa IV implica metástasis a distancia.

En los tumores de recto el ultrasonido endorrectal reconoce la etapa en el preoperatorio, aunque la determinación final depende del estudio anatomopatológico del tumor y los ganglios resecados.

El estadio de la enfermedad se relaciona con la sobrevida a cinco años; en pacientes con enfermedad en estadio I la sobrevida a cinco años es de 70 a 95%; en etapa II es de 54 a 65%; en la etapa III disminuye a 39 (seis o más ganglios positivos) y a 60% (un ganglio positivo), y para la etapa IV se estima en de 0 a 16% (cuadro 31–2).

El factor pronóstico aislado más importante en el carcinoma colorrectal es la invasión ganglionar, aunque también influyen el grado de diferenciación del tumor, la histología mucinosa o de células en anillo de sello, la invasión neurovascular, la aneuploidía en el DNA, la pérdida alélica del cromosoma 18q y la expresión de timidilato sintetasa.

Cerca de 20 a 25% de los pacientes con cáncer colorrectal se presentan en estadio IV; asimismo, se calcula que 30% de los casos sin metástasis detectables durante el preoperatorio y el transoperatorio pueden desarrollar y presentar enfermedad metastásica que se atribuye a que no fue detectada inicialmente la presencia de micrometástasis. Los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos y el hígado. Los pulmones, la pelvis y las glándulas suprarrenales son sitios menos frecuentes.

**Cuadro 31–2. Estadificación del carcinoma colorrectal de acuerdo con el *American Joint Committee on Cancer***

| | |
|---|---|
| **Tumor primario (T)** | |
| TX: | No se puede evaluar el tumor primario |
| T0: | No hay signos de tumor primario |
| Tis: | Tumor *in situ:* tumor que no invade la muscular de la mucosa |
| T1: | Tumor que invade la submucosa |
| T2: | Tumor dentro de la muscular propia, sin atravesarla de manera transmural |
| T3: | Tumor que atraviesa de manera transmural la muscular propia, invadiendo la subserosa o los tejidos perirrectales no recubiertos del peritoneo |
| T4: | Tumor que invade directamente otros órganos o estructuras y perfora el peritoneo visceral, o ambas cosas |
| **Ganglios linfáticos** | |
| NX: | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales |
| N0: | No se encuentran metástasis ganglionares regionales |
| N1: | Metástasis en uno a tres ganglios pericólicos o perirrectales |
| N2: | Metástasis en cuatro o más ganglios pericólicos o perirrectales |
| **Metástasis a distancia (M)** | |
| MX: | No se puede evaluar |
| M0: | No hay metástasis |
| M1: | Presencia de metástasis |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## VALORACIÓN PREOPERATORIA

Debe descartarse la presencia de tumores sincrónicos, generalmente con colonoscopia. Hasta en 5% de los pacientes se reconoce enfermedad sincrónica.

Se solicitará biometría hemática y pruebas de función hepática (hipoalbuminemia moderada).

Sólo en caso de que exista alguna anomalía en la tele de tórax se solicitará TAC de tórax.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento quirúrgico

El principal objetivo será la extirpación del tumor junto con su aporte linfovascular, y en caso de encontrarse algún otro órgano involucrado deberá efectuarse una resección en bloque con la técnica de no tocar. La cirugía es la forma primaria de tratamiento que proporciona la curación en casi 50% de los pacientes.

Deberá considerarse efectuar un procedimiento paliativo en caso de que se trate de un tumor irresecable.

La nomenclatura de las resecciones colónicas origina en ocasiones confusión en cuanto a la cantidad o extensión del segmento colónico por resecar y el concepto de radicalidad (figura 31–6).

La localización de la neoplasia orienta hacia el segmento de colon que debe resecarse de acuerdo con su irrigación y el drenaje linfático.

La radicalidad implica la obtención de drenaje linfático del segmento implicado desde el origen de sus vasos sanguíneos. Es necesario obtener de 12 a 20 ganglios linfáticos para su estudio anatomopatológico y considerar con ello que un paciente esté exento de actividad tumoral.

Asimismo, en pacientes con tumores sincrónicos (cronológicamente iguales pero en diversas localizaciones del colon) o un antecedente notorio de neoplasia colorrectal se sugerirá la realización de una colectomía total.

Los tumores metacrónicos (segundo cáncer de colon primario) deben tratarse de manera semejante.

Las opciones quirúrgicas según la localización y la extensión de las neoplasias incluyen:

- Hemicolectomía derecha: excisión de los 5 a 8 cm distales de íleon, ciego, colon ascendente, ángulo esplénico y colon transverso proximal a la arteria cólica media. Se indica en neoplasias de ciego, colon ascendente y ángulo hepático. Las principales morbilidades incluyen lesión ureteral, duodenal y deficiencia de ácidos biliares.

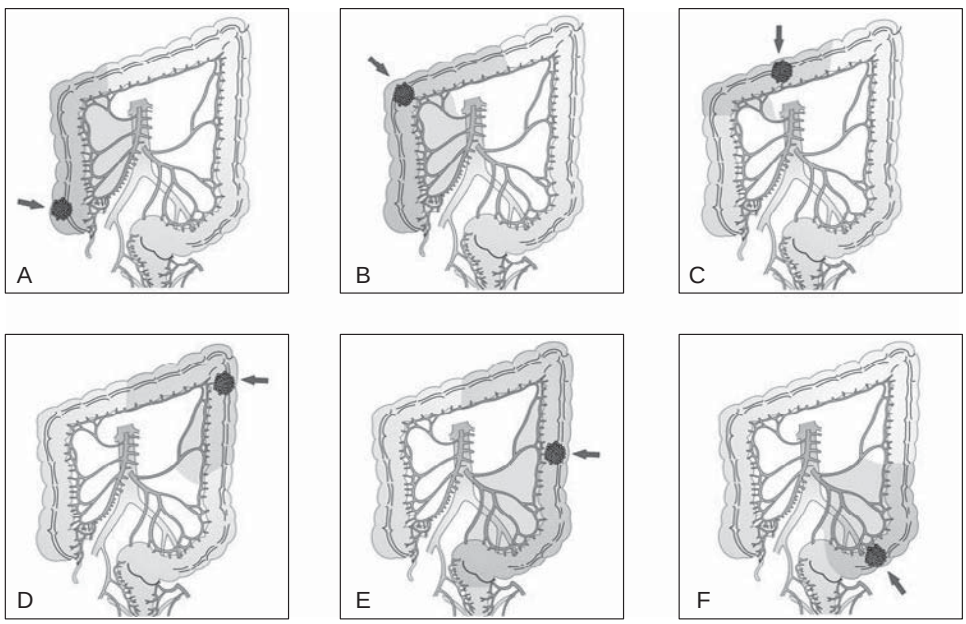



**Figura 31–6.** Tratamiento quirúrgico en cáncer de colon. ***A.*** Hemicolectomía derecha. ***B.*** Colectomía derecha extendida en neoplasia de ángulo hepático. ***C.*** Colectomía del transverso. ***D.*** Resección del tumor en el ángulo esplénico. ***E.*** Hemicolectomía izquierda. ***F.*** Sigmoidectomía.

- Hemicolectomía derecha radical: excisión del colon transverso (incluyendo la arteria cólica media en su origen), además de las estructuras señaladas en la hemicolectomía derecha. Indicaciones para efectuar este procedimiento son las neoplasias en el ángulo hepático o en el colon transverso proximal. La principal morbilidad del procedimiento implica la presencia de diarrea en el posoperatorio y dehiscencia de la anastomosis.
- Colectomía transversa: resección segmentaria del colon transverso; se indica en tumores de la parte media del colon transverso, y la principal morbilidad radica en dehiscencia de la anastomosis. Por la tensión de la anastomosis se prefiere en la mayoría de las ocasiones llevar a cabo una hemicolectomía izquierda.
- Hemicolectomía izquierda: consiste en la resección del colon transverso distal a la rama derecha de la arteria cólica media, el colon descendente y el colon sigmoides con ligadura y división de la arteria mesentérica inferior. La indicación de este procedimiento implica la presencia de neoplasias en estos segmentos del colon y la principal morbilidad es lesión esplénica transoperatoria y dehiscencia de la anastomosis.
- Resección anterior baja: consiste en la excisión del colon descendente distal, colon sigmoides y los dos tercios superiores del recto con ligadura de los vasos mesentéricos inferiores en su origen. El procedimiento se indica en tumores de colon sigmoides y en el recto proximal, presentándose como principales morbilidades la dehiscencia de la anastomosis e isquemia intestinal (flujo inadecuado por la arteria marginal de Drummond).
- Colectomía total: implica la resección de ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente y sigmoides, restituyéndose el tránsito intestinal con una ileorrectoanastomosis. Se indica en tumores múltiples sincrónicos. Las principales complicaciones incluyen diarrea, excoriación perianal y dehiscencia de la anastomosis.
- Tratamiento quirúrgico de la poliposis adenomatosa familiar: dependerá de la edad del paciente y el tiempo de evolución con la alteración; se señala que la colectomía total con ileorrectoanastomosis presenta una baja tasa de complicaciones con buenos resultados funcionales. Estos pacientes deben tener un seguimiento y vigilancia cada seis meses para identificar pólipos en el recto o la presencia de tumores malignos. En caso de alto número de pólipos en el recto se convertirá en una ileoanoanastomosis previa proctectomía con mucosectomía. El riesgo de cáncer en el muñón rectal residual se estima de 8% a los 50 años de edad y de 29% a los 60 años.
- Tratamiento quirúrgico laparoscópico o de mínima invasión: estudios recientes han confirmado que las resecciones oncológicas de colon son seguras, factibles, sin comprometer los resultados en los pacientes en comparación a procedimientos quirúrgicos convencionales o abiertos. Reducen en forma estadísticamente significativa la hemorragia transoperatoria, el requerimiento de analgésicos en el posoperatorio, la estancia hospitalaria, la morbilidad y el periodo de convalecencia, presentando más tempranamente el inicio de la vía oral y la recuperación pulmonar. Sin embargo, los costos y el tiempo quirúrgico aún son mayores que con la técnica convencional.
- Tratamiento en neoplasias con invasión a otros órganos: se ha estimado una falla local para una resección curativa de 36 a 53%, siendo la presentación en el momento de la cirugía hasta 10% de los pacientes e implica una mayor recurrencia local. Deberá efectuarse una resección oncológica en bloque.
- Cáncer de recto: el recto es la porción más distal del tubo digestivo y empieza a 15 cm del margen anal a nivel del promontorio sacro. El recto puede dividirse en tres regiones en relación al margen anal: el tercio superior se define como el que se encuentra proximal a la distancia de 11 a 12 cm del margen anal; los tumores a más de 12 cm del margen anal se comportarán como los de colon. Los tumores que se encuentren entre 6 y 10 cm del margen anal se consideran de tercio medio del recto y aquellos que se encuentren de 0 a 5 cm del margen anal corresponden al tercio inferior.

El tratamiento en estos pacientes implica la resección del tumor, tener un control local (márgenes de resección negativos con resección de todos los ganglios linfáticos), restauración del tránsito intestinal y preservar el complejo del esfínter anal, la función sexual y la continencia urinaria. El control local está claramente relacionado con un tratamiento quirúrgico adecuado.

A diferencia de resecciones de colon donde el margen libre de enfermedad se contempla a 5 cm, en este tipo de neoplasias se considera hasta de 1 o 2 cm, lo que ha permitido efectuar procedimientos quirúrgicos que permitan preservar el complejo del esfínter anal; asimismo, se debe obtener un margen radial libre de enfermedad con la excisión total del mesorrecto.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Con lo citado anteriormente, la tendencia en los últimos años ha sido la disminución en la incidencia de resección abdominoperineal y, cada vez con mayor frecuencia, los procedimientos preservadores de esfínteres.

Asimismo, el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas (anastomosis coloanales, diversos métodos de resección local) y nueva tecnología (principalmente engrapadoras circulares) ha permitido que en la actualidad se considere que 70 a 80% de los pacientes con cáncer de recto podrán someterse a un procedimiento preservador de esfínteres

La recurrencia local ha disminuido (5 a 8%) desde la introducción de la excisión total de mesorrecto por Heald hacia 1982, aunque no ha tenido impacto en la sobrevida.

Recientemente se demostró la presencia de microimplantes no continuos con el tumor primario sobre el mesorrecto en más de 70% de los casos (a diferencia de la afección ganglionar), independientemente del estadiaje convencional.

Los procedimientos preservadores de esfínteres son la proctectomía con coloanoanastomosis y la resección anterior baja. Se ha recomendado la realización de coloplastias o reservorios colónicos en "J" para pacientes a quienes se les realiza una resección anterior baja con la finalidad de mejorar el estado de continencia.

La neoadyuvancia (quimioterapia y radioterapia preoperatorias) ha mostrado reducción en el tamaño de las neoplasias, disminución en la recurrencia local y a distancia, así como la obtención de tumores resecables que originalmente se consideraban irresecables; por ello se sugiere su empleo en neoplasias de tercio medio e inferior de recto que muestren enfermedad localmente avanzada (T3–4 o N1).

El tratamiento local (excisión transanal, proctectomía posterior o procedimiento de Kraske) puede considerarse en tumores del tercio distal del recto. Se obtienen resultados satisfactorios con 1 cm de margen circunferencial, excisión de espesor completo y sin fragmentar la pieza quirúrgica. Entre los factores de mal pronóstico para resecciones locales puede mencionarse tumores mayores de 4 cm, pobre diferenciación histológica e invasión linfovascular.

Se sugiere la protección de la anastomosis con un estoma proximal en pacientes con tumores a menos de 5 cm del margen anal, que hayan recibido quimiorradioterapia neoadyuvante, pacientes que ingieren esteroides, cuando haya duda de la integridad de la anastomosis y en cualquier paciente con inestabilidad hemodinámica.

La resección abdominoperineal u operación de Miles se reserva en neoplasias en donde no sea factible obtener un margen de 1 cm y no se involucre el complejo esfinteriano, implicando para el paciente un estoma permanente.

La cirugía laparoscópica asistida robóticamente es una nueva modalidad para el tratamiento del cáncer colorrectal; utiliza el Sistema Quirúrgico da Vinci®, demostrando ciertas ventajas sobre la cirugía por laparotomía, laparoscópica tradicional y con mano asistida, pues incluyen mejor visibilidad en 3D, magnificación del campo operatorio hasta 10 veces más que la imagen normal, mejor manejabilidad con los movimientos de la muñeca, y ergonomía adecuada, menor tasa de conversión y tiempo operatorio similar a la cirugía laparoscópica tradicional. Sin embargo, el costo y la disponibilidad de este sistema han sido sus principales limitaciones para su uso.

Debido a que el hígado es el principal órgano afectado cuando existe metástasis originada de cáncer colorrectal, el tratamiento de estas lesiones es de crucial importancia para mejorar la sobrevida del paciente. Existen diversos esquemas de tratamiento para lograr este objetivo, entre ellos procedimientos quirúrgicos, radiofrecuencia por ablación, ablación por microondas, radioterapia interna selectiva, radioterapia corporal estereostática, infusión arterial hepática de agentes quimioterapéuticos y quimioterapia. Entre éstos la cirugía sigue siendo el procedimiento estándar para el tratamiento de metástasis hepáticas, con una tasa de sobrevida a cinco años de 50% después de la resección hepática curativa, y de 71% si se trata de una resección de lesión metastásica solitaria.

## Tratamiento adyuvante

El 5–fluorouracilo es el agente más efectivo en cáncer colorrectal, con respuestas de 15 a 30% cuando se utiliza como única modalidad terapéutica en cáncer avanzado.

Sin embargo, múltiples estudios (GITSG, MeCCNU, *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project,* proyecto C–01) han reflejado un fracaso del agente quimioterapéutico para demostrar beneficio en la sobrevida en comparación con únicamente cirugía.

Por lo anterior se ha combinado con levamisol (antihelmíntico con propiedades inmunoestimulantes) con mejores resultados. El NCCTG *(North Central Cancer Treatment Group)* y el Ensayo de Intergrupos demostraron una disminución de 41% en la recurrencia y de 33% en la mortalidad para pacientes en estadio III al compararlos con tratamiento exclusivamente quirúrgico. El tratamiento adyuvante se recomienda en pacientes en etapas III y IV; en enfermos en etapa II aún resulta controversial.

En los últimos años se ha estudiado una relativamente nueva modalidad de tratamiento para los pacientes con carcinomatosis peritoneal o diseminación intraperitoneal de tumores nodulares, la cual se considera como evolución terminal en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV, presentándose en de 7 a 15% y de 4 a 19% de los casos de manera sincrónica y metacrónica, respectivamente, en pacientes con cáncer colorrectal. Dicha modalidad se basa en la citorreducción seguida de quimioterapia intraperitoneal hiperbárica, demostrando varios estudios un incremento significativo en la tasa de sobrevida de estos pacientes.

## RECURRENCIA Y ENFERMEDAD METASTÁSICA

De los pacientes con resecciones quirúrgicas curativas 66% llegan a presentar tumores recurrentes. 85% lo hacen en los primeros dos años y medio posoperatorios y el resto después de este lapso.

El riesgo de recurrencia es mayor en estadios II, III, anaplasia, aneuploidía o invasión a órganos adyacentes. La recurrencia puede ser local, regional o a distancia, siendo esta última la más frecuente.

## Seguimiento

Los pacientes con historia de cáncer colorrectal requieren una vigilancia estrecha, aunque existen diversos datos a este respecto. En algunos centros se solicita una cita cada seis meses durante los tres primeros años (incluyendo prueba de SOH, colonoscopia y tele de tórax), mientras que en otros centros se solicita biometría hemática, determinación de ACE, pruebas de funcionamiento hepático cada tres meses durante los primeros tres años, después cada seis meses durante el cuarto y el quinto años, y posteriormente de manera anual. La colonoscopia debe efectuarse al año y después a los tres años.

Una TAC abdominal basal se obtiene de tres a cuatro meses después de la cirugía; se recomienda efectuar la tele de tórax cada seis meses durante los dos primeros años de seguimiento y después anualmente.

Se recomienda en todos los centros oncológicos un seguimiento estrecho durante los primeros dos años posquirúrgicos, debido a que es en ese lapso donde se encuentra la mayor cantidad de pacientes con recurrencia.

## REFERENCIAS


1. Alberts SR: Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;15:1–12.
2. Altomare DF, Lena MD, Giuratrabocchetta S: MicroRNA: future perspectives in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:133–134.
3. Anthuber M, Fuerst A, Elser F *et al.:* Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1047–1053.
4. Baigrie RJ, Stupart D: Introduction of laparoscopic colorectal cancer surgery in developing nations. *Br J Surg* 2010; 87:625–627.
5. Camma C, Giunta M, Fiorica F *et al.:* Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta–analysis. *JAMA* 2000;284:1008–1015.
6. Carmichael JC, Masoomi H, Mills S, Stamos MJ, Nguyen NT: Utilization of laparoscopy in colorectal surgery for cancer at academic medical centers: does site of surgery affect rate of laparoscopy? *Am Surg* 2011;77:1300–1304.
7. Chambers WM, Khan U, Gagliano A *et al.:* Tumour morphology as a predictor of outcome after local excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:457–459.
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ *et al.:* Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979–894.
9. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes PA: A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:31–47.
10. Elias D, Glehen O, Pocard M *et al.:* A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg* 2010;251:896–901.
11. Erbach M, Mehnert H, Schnell O: Diabetes and the risk for colorectal cancer. *J Diabetes Complic* 2012;26:50–55.
12. Furst A, Suttner S, Agha A *et al.:* Colonic J–pouch *vs.* coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1161–1166.
13. García Aguilar J, Pollack J, Lee SH *et al.:* Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002;45:10–15.
14. Giovannucci E: Diet, body weight and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *J Women's Health* 2003;12:173–182.
15. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;62:613–616.
16. Howlader N, Noone AM, Krapcho M *et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. National Cancer Institute.* http: //seer.cancer.gov/csr/1975_2008/. Consultado el 1–9–2011.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144–150.
18. Jan JH, Balik M, Kirchoff D, Tromp W, Kumar A *et al.:* Oncologic colorectal resection, not advanced endoscopic polypectomy is the best treatment for large dysplasty adenomas. *J Gastrointest Surg* 2012;16:165–172.
19. Jemal A, Siegel R, Xu J *et al.:* Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
20. Karahasanoglu T, Hamzaoglu I, Baca B, Aytac E, Erguner I *et al.:* Robotic surgery for rectal cancer: initial experience with 30 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:401–407.
21. Karaca Mandic P, McCullough JS, Siddiqui MA, van Houten H, Shah ND: Impact of new drugs and biologics on colorectal cancer treatment and costs. *Am J Manag Care* 2011;17:160–168.
22. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ *et al.:* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:714–736.
23. Kok–Yang T, Fumio K, Yutaka J, Kawamura W, Takafumi M: Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a case–control study of 15 years of experience. *Am J Surg* 2011;201:531–536.
24. Ladabaum U, Song K: Projected national impact of colorectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. *Gastroenterology* 2005;129: 1151–1116.
25. Leong QM, Kim SH: Robotic–assisted rectal surgery for malignancy: a review of current literature. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:460–466.
26. Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M *et al.:* Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort–nested case–control study in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2012;175:653–663.
27. Lynch H, Lynch JF: What the physician needs to know about Lynch syndrome: an update. *Oncology* 2005;19:455–463.
28. McArdle CS, Hole DJ: Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:610–617.
29. Naef M, Kasemodel GK, Mouton WG, Wagner HE: Outcome of colorectal cancer surgery in the early fast–track era with special regard to elderly patients. *Intern Surg* 2010;95: 153–159.
30. Northover JM: Staging and management of colorectal cancer. *World J Surg* 1997;21:672–677.
31. Pedraza R, Ramos Valadez DI, Haas EM: Robotic–assisted laparoscopic surgery of the colon and rectum: a literature review. *Cir Cir* 2011;79:384–391.
32. Pinol V, Andreu M, Jover R: Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum* 2004;47: 1192–1200.
33. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr *et al.:* Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156:378–386.
34. Rodríguez J, Viudez A, Ponz Sarvise M, Gil Aldea I, Chopitea A *et al.:* Improving disease control in advanced colorectal cancer: panitumumab and cetuximab. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74:193–202.
35. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F *et al.:* Sphincter–saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2–cm distal rule. *Ann Surg* 2005;241:465–469.
36. Sauer R, Becker H, Hohenberger W *et al.:* Preoperative *versus* postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R–03). *Proc ASCO* 2001; 20:123a.
37. Seeff LC, Nadel MR, Klabunde CN *et al.:* Patterns and predictors of colorectal cancer test use in the adult US population. *Cancer* 2004;100:2093–2103.
38. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: American Society guidelines for the early detection of cancer, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:31–44.
39. Sobin JH, Wittekind CH (eds.): *UICC TNM classification of malignant tumours.* 6ª ed. Nueva York, John Wiley and Sons, 2002.
40. Sun L, Yu S: Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2012.
41. Thirion P, Michiels S, Pignon JP *et al.:* Meta–analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta–analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766–3775.
42. Weber T, Roitman M, Link KH: Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012:6:1–10.
43. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW *et al.:* No–touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988;75:409–415.
44. Zandonai AP, Megumi H, Okino N: The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption. *Rev Esc Enferm USP* 2012;46:225–230.
45. Zhang R, Qin W, Xu GL, Zeng FF, Li XL: A meta–analysis of the prevalence of somatic mutations in the hMLH1 and hMSH2 genes in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14: 80–89.

Capítulo 32

# Incontinencia fecal

*José María Remes Troche, Satish S. C. Rao*

## INTRODUCCIÓN

La incontinencia fecal (IF) es una condición que deteriora significativamente la calidad de vida; afecta a 2% de la población menor de 65 años de edad, a 10% de la población mayor de 65 años y hasta a 50% de los pacientes geriátricos residentes en asilos.

El impacto socioeconómico de este padecimiento es considerable.

En los Estados Unidos de América el costo promedio por el diagnóstico y tratamiento de un paciente con incontinencia fecal es de 17 166 dólares por año y el costo anual del uso de pañales para adultos excede los 400 millones de dólares. Además, la IF es un padecimiento socialmente devastador, ya que afecta la imagen corporal, la autoestima, produce miedo y ansiedad para la realización de las actividades cotidianas, favoreciendo el aislamiento.

En las últimas décadas ha habido importantes avances tecnológicos que han permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología de la incontinencia fecal, como por ejemplo la manometría anorrectal de estado sólido, la endosonografía anal y las pruebas neurofisiológicas.

La identificación de los mecanismos que condicionan la pérdida de la continencia fecal ha permitido a su vez el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, como la terapia de biorretroalimentación y la implantación de dispositivos que restauran la continencia.

En esta revisión se destacan los avances más recientes respecto a la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la IF.

## DEFINICIÓN

La IF se define tanto como el paso involuntario como la incapacidad de controlar la descarga de materia fecal a través del ano. Clínicamente la IF se puede clasificar en tres subgrupos:

1. Incontinencia pasiva: la descarga inconsciente e involuntaria de heces o gas.
2. Incontinencia de urgencia: la descarga de materia fecal a pesar de intentos activos de retener el contenido intestinal.
3. Escape fecal *(seepage):* el escape inconsciente de pequeñas cantidades de materia fecal (manchado) después de una evacuación normal.

A pesar de que los tres grupos se traslapan, la distinción clínica puede orientar respecto a cuál es el mecanismo fisiopatológico predominante y guiar el tratamiento. Por ejemplo, la incontinencia pasiva sugiere una pérdida de la sensibilidad rectal (periférica o central) con o sin anormalidades estructurales de los esfínteres; la incontinencia de urgencia es consecuencia de lesiones en el esfínter anal externo (EAE) o incapacidad del recto para retener las heces, en tanto que el escape fecal se debe principalmente a la evacuación incompleta de heces asociada a sensibilidad rectal alterada.

## FISIOPATOLOGÍA

La IF frecuentemente es consecuencia de múltiples anormalidades anatómicas y fisiológicas del anorrecto y rara

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 32–1. Mecanismos fisiopatológicos de la incontinencia fecal**

| Categoría | Causa | Efecto |
|---|---|---|
| **Anormalidades estructurales** | | |
| • Musculares | Trauma o lesión (p. ej., esfinterectomía), atrofia | Pérdida del reflejo de muestreo |
| • Esfínter anal interno | | |
| • Esfínter anal externo | Trauma o lesión (p. ej., lesión obstétrica), atrofia (envejecimiento) | Debilidad del esfínter |
| • Músculo puborrectal | Trauma o lesión (p. ej., desgarros, descenso perineal excesivo), atrofia | Debilidad del esfínter<br>Ángulo anorrectal obtuso |
| • Recto | Anormalidades de la mucosa, inflamación debida a radiación, colitis ulcerativa crónica inespecífica, Crohn | Pérdida del acomodamiento<br>Pérdida de sensación<br>Hipersensibilidad |
| • Nervios | | |
| • Nervio pudendo | Neuropatía debida a lesión obstétrica/quirúrgica | Debilidad del esfínter<br>Pérdida sensitiva<br>Reflejos anormales<br>Reflejos dañados |
| • Nervios autonómicos, médula espinal, sistema nervioso central | Trauma (pelvis, médula espinal, espalda, cabeza) | Pérdida sensorial, pérdida del acomodamiento |
| | Enfermedades neurológicas (p. ej., EM, evento vascular cerebral) | Miopatía secundaria |
| | Enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes) | |
| **Anormalidades funcionales** | | |
| • Sensaciones anorrectales | Trauma obstétrico o quirúrgico | Pérdida de alerta sobre las heces |
| | Lesiones del SNC y periférico | Agnosia rectoanal |
| • Impacto fecal | Defecación disinérgica | Sensación dañada, retención fecal con rebosamiento |
| **Características de las heces** | | |
| • Volumen y consistencia | Infección, colitis ulcerativa crónica inespecífica, Crohn, síndrome de intestino irritable, medicamentos, metabólicas | Diarrea y apremio, transporte rápido de heces, acomodamiento dañado |
| • Irritantes | Mala absorción de sales biliares, laxantes | Diarrea |
| • Retención/heces duras | Defecación disinérgica/medicamentos | Retención fecal con desbordamiento |
| **Misceláneos** | | |
| • Medicamentos | Anticolinérgicos | Estreñimiento |
| | Laxantes | Diarrea |
| | Medicamentos antidepresivos | Sensación alterada |
| • Intolerancia a alimentos | Lactosa/fructosa/sorbitol | Mala absorción/diarrea/gases |
| | Cafeína | Relajación del tono del esfínter |
| Función cognoscitiva/movilidad alterada | Envejecimiento, demencia, invalidez | Cambios multifactoriales |

vez se debe a una sola alteración. Un estudio prospectivo demostró que 80% de los pacientes con IF tienen más de una anormalidad, las que se pueden categorizar en:

1. Estructurales.
2. Funcionales.
3. Alteraciones en las características de las heces.
4. Misceláneos (cuadro 32–1).

## Anormalidades estructurales

### Lesiones musculares

La lesión o el debilitamiento de los músculos que conforman el EAE son la principal causa de IF de urgencia. En contraste, el daño al esfínter anal interno (EAI) causa incontinencia pasiva o escape fecal, que se presenta con frecuencia en condiciones de reposo. Comúnmente ambos esfínteres pueden estar dañados. El ultrasonido endoanal (el estándar de oro en el diagnóstico morfológico del canal anal) ha mostrado que 85% de los pacientes con IF tienen defectos del EAE y que 40% de estos pacientes también tienen daño del EAI.

La causa más común de lesión del esfínter anal es el trauma obstétrico. Sultan y col. demostraron que 35% de las mujeres primigestas y 44% de las multigestas presentan defectos en los músculos del EAI o del EAE (o

de ambos) después del parto vaginal. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que han sufrido una lesión obstétrica entre los 20 y los 40 años de edad típicamente no presentan IF sino hasta después de cumplir los 50 años. Existe evidencia de que la función anal se deteriora aún más con el tiempo y con partos vaginales subsecuentes. En una cohorte de 197 mujeres primigestas evaluadas antes del parto y seis años después los defectos del esfínter anal detectados posteriores al parto vaginal fueron el principal factor de riesgo para la IF. Más aún, los desgarros perineales, incluso si se reparan cuidadosamente, deben considerarse como factor de riesgo. Otros factores asociados que deben considerarse son parto asistido con fórceps, extracción con aspiración, segunda etapa de labor prolongada, peso elevado al nacer, presentaciones occipitoposteriores y la realización de episiotomía mediolateral. En un estudio la episiotomía medial se asoció con un riesgo nueve veces mayor para IF. Sin embargo, en un estudio de una cohorte seguida a 30 años, la prevalencia de IF de moderada a grave fue de 27.6% en mujeres con partos que se complicaron por lesión del esfínter anal, de 25.8% en mujeres con episiotomía y de 15.2% en mujeres con cesárea. Dicho estudio sugiere que, sin importar el tipo de parto, la IF o de gas ocurre en un porcentaje sorprendentemente alto de mujeres de edad mediana.

Otras causas de la lesión anatómica incluyen cirugía anorrectal para hemorroides, fístula y fisuras, trauma perineal accidental o fractura pélvica. La dilatación anal o la esfinterotomía lateral pueden resultar en incontinencia permanente debido a la fragmentación del aparato muscular esfinteriano. En un estudio multicéntrico hasta 9.5% de los pacientes reportaron IF como resultado directo de hemorroidectomía. Contrario a la suposición general, la hemorroidectomía puede causar incontinencia al dañar el EAI inadvertidamente. Además, debido a que las almohadillas hemorroidales contienen una red de músculos y vasos que se ajustan al contorno del canal anal y contribuyen hasta con 15% de la presión anal en reposo, la escisión de dichas almohadillas puede resultar en escape de materia fecal.

A pesar de que algunos estudios han descrito que las presiones anales de reposo y en contracción son menores en pacientes de edad avanzada que en sujetos jóvenes, otros estudios han reportado tan sólo disminuciones insignificantes con la edad. Recientemente Fox y col. demostraron que las presiones anales en reposo disminuyen con el envejecimiento, pero que las presiones de contracción no disminuyen con la edad en mujeres asintomáticas. Sin embargo, también se ha demostrado que en todos los grupos de edad la presión de contracción es significativamente menor en mujeres que en hombres, con una disminución en apariencia rápida después de la menopausia. Debido a que hace poco que se han identificado receptores estrogénicos en el músculo estriado del esfínter anal, y a que en estudios experimentales en ratas la ooforectomía causa atrofia del esfínter anal, se cree que la fuerza y el vigor de los músculos del piso pélvico pueden estar bajo influencia de algunas hormonas.

El daño muscular también puede involucrar otras estructuras diferentes a los esfínteres. Recientemente Bharucha y col. demostraron que la atrofia del músculo puborrectal (detectada mediante imagen por resonancia magnética [IRM] pélvica) está significativamente asociada con la IF idiopática y con daño en el movimiento anorrectal durante la contracción del piso pélvico.

Finalmente, trastornos del sistema musculosquelético como distrofia muscular, miastenia *gravis* y otras miopatías, la degeneración del esfínter interno, los procedimientos reconstructivos (como los reservorios ileoanales o coloanales) o la radioterapia pueden también afectar la función del EAE y del músculo puborrectal.

## Alteraciones rectales

La hipersensibilidad rectal, el daño en la conformación de la pared rectal y el acomodamiento rectal anormal son otros mecanismos que tienen un papel clave en el desarrollo de IF. Chan y col. reportaron que 108 de 243 (44%) pacientes con IF de urgencia presentaron hipersensibilidad rectal durante distensiones con balón rectal, la que fue asociada con incremento en la frecuencia intestinal, disminución en la capacidad de diferir la defecación, incremento en el uso de toallas sanitarias y efectos negativos en la calidad de vida. Otras condiciones que disminuyen la distensibilidad de la pared rectal produciendo IF incluyen proctitis posradiación, inflamación rectal secundaria a colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, e infiltración tumoral.

## Neuropatía

Una inervación intacta del piso pélvico es esencial para mantener la continencia. La degeneración del esfínter secundaria a neuropatía pudenda y el trauma obstétrico pueden causar IF en mujeres. Con frecuencia el daño es asimétrico y tiene lugar durante el parto, probablemente debido al estiramiento de los nervios durante la elongación del canal del parto o mediante trauma directo durante el paso de la cabeza del producto. El daño a los nervios pélvicos puede llevar a un daño en el acomodo y a un tránsito rápido a través de la región rectosigmoidea, afectando los mecanismos naturales de continencia. Así

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pues, se sabe que en pacientes con DM de larga evolución tanto la neuropatía somática como la sensibilidad rectal dañada desempeñan un papel importante en la IF.

Las neuronas motoras superiores del músculo voluntario del esfínter se encuentran cerca de aquellas que inervan los músculos de las extremidades inferiores en la corteza motora parasagital adyacente a la representación sensitiva de los genitales y el perineo en la corteza sensorial. En consecuencia, el daño a la corteza motora debido a lesiones del sistema nervioso central (SNC) puede llevar a incontinencia. Cerca de 10% de los pacientes con IF pueden tener lesiones nerviosas medulares más proximales. La anormalidad principal es una lesión en los nervios que nacen de la cauda equina. Sin embargo, en una minoría de pacientes hay una combinación de lesiones periféricas y centrales. Otros padecimientos pueden también producir IF: esclerosis múltiple, diabetes y lesiones desmielinizantes (p. ej., neuropatía tóxica por alcohol o neuropatía traumática).

### Anormalidades funcionales

#### Sensibilidad anorrectal

La percepción de estímulos sensoriales en la pared rectal, el piso pélvico y el canal anal es esencial para la defecación. Las personas ancianas, los individuos con deficiencia mental y los niños con IF con frecuencia tienen una sensibilidad rectal disminuida. Esta hiposensibilidad lleva a una excesiva acumulación de heces, lo que causa impacto fecal, megarrecto e IF por rebosamiento. Los factores asociados a hiposensibilidad rectal son daño neurológico central, neuropatía periférica, lesiones medulares y el consumo de algunos medicamentos (en particular opiáceos y antidepresivos).

#### Defecación disinérgica y evacuación incompleta de heces

Algunos pacientes, particularmente los geriátricos, además de sensibilidad rectal alterada tienen defecación obstructiva o disinergia del piso pélvico, lo que facilita el desarrollo de IF.

### Alteraciones en las características de las heces y misceláneos

La consistencia, el volumen, la frecuencia y la presencia de agentes irritantes en las heces tienen un papel importante en la patogénesis de los síntomas asociados a IF. En presencia de heces líquidas y voluminosas, que con frecuencia transitan rápidamente por el intestino delgado, la continencia sólo puede mantenerse a través de una sensibilidad intacta y una barrera esfintérica fuerte. De manera similar, en pacientes con malabsorción de sales biliares, intolerancia a lactosa o a fructosa, el tránsito colónico es demasiado rápido tanto para los contenidos gaseosos como de heces y puede sobrepasar los mecanismos de la continencia. Los estimulantes (como los productos con cafeína, suplementos de fibra y laxantes) también pueden causar diarrea, desencadenando así IF.

## DIAGNÓSTICO

### Exploración física

El primer paso en la evaluación de IF es establecer una buena relación medico–paciente. Los pacientes por lo general son reacios a admitir sus síntomas y por lo tanto todos aquellos con diarrea, estreñimiento y otros problemas anorrectales deben ser interrogados con toda intención sobre la presencia de IF. Es importante hacer una evaluación del tiempo y la duración, la naturaleza (es decir, incontinencia de gases, heces líquidas o sólidas) y su impacto en la calidad de vida. El uso de toallas sanitarias u otros dispositivos y la capacidad de discriminar entre heces formadas o no formadas y gas deben ser documentados. Es indispensable un interrogatorio detallado sobre la historia obstétrica y enfermedades asociadas, como diabetes mellitus, radiación pélvica, problemas neurológicos, daño de la médula espinal, hábitos higiénico–dietéticos, así como la coexistencia de incontinencia urinaria.

La inspección perineal y el tacto rectal se deben realizar con el paciente acostado en posición lateral izquierda, con buena iluminación. Una vez inspeccionado, debe notarse la presencia de materia fecal, hemorroides prolapsadas, dermatitis, cicatrices, excoriación de la piel, ausencia de crestas perianales o un ano hipotónico. El tacto rectal debe evaluar el tono del esfínter en reposo, el largo del canal anal, la integridad y relajación de la cintilla puborrectal, el ángulo anorrectal y la fuerza del esfínter. Un descenso perineal excesivo o un prolapso rectal pueden demostrarse pidiéndole al paciente que intente defecar. Si durante esta maniobra se observa la presencia de una protuberancia hacia afuera que exceda los 3 cm se establece el diagnóstico de descenso perineal excesivo. La sensibilidad perianal también debe

evaluarse. El reflejo anocutáneo examina la integridad de la conexión entre los nervios sensitivos y la piel, las neuronas intermedias en los segmentos S–2, S–3 y S–4 de la médula espinal y la inervación motora del EAE. La ausencia de este reflejo sugiere daño neuronal, ya sea aferente o eferente.

## Pruebas diagnósticas

Varias pruebas pueden emplearse en la valoración de un paciente con IF. La selección de las pruebas dependerá de los factores etiológicos, la gravedad de los síntomas, el impacto en la calidad de vida y la edad del paciente.

### Manometría anorrectal

La manometría anorrectal ofrece una evaluación objetiva de las presiones del esfínter anal y los reflejos rectoanales. Actualmente están disponibles varios tipos de sondas y dispositivos, pero los más utilizados son el catéter de estado sólido con sensores de alta definición y el catéter de perfusión hidráulica. Cada sistema tiene ventajas y desventajas. Los valores normales obtenidos durante una manometría anorrectal están influidos por la técnica, la edad y el sexo. En ausencia de consenso se recomienda que cada laboratorio establezca sus valores de normalidad basándose en el estudio de población control sana.

Típicamente se coloca en el recto y el canal anal una sonda de manometría con múltiples sensores de presión y un globo, y se evalúan las presiones del esfínter en reposo y en contracción. Una presión en reposo disminuida se correlaciona con alteración del EAI y las presiones de contracción reducidas se correlacionan con defectos del EAE (figura 32–1). Al menos dos estudios han reportado que la máxima presión de contracción tiene la mayor sensibilidad y especificidad en la discriminación entre pacientes y controles sanos. La capacidad del EAE para contraerse de manera refleja se evalúa pidiéndole al paciente que tosa. Esta respuesta está ausente en pacientes con lesiones de la cauda equina o el plexo sacro. La manometría anorrectal también es útil para valorar la respuesta al tratamiento con biorretroalimentación, así como en la evaluación objetiva de la mejoría posterior a la terapia con medicamentos o cirugía.

### Pruebas sensoriales

La sensibilidad rectal se mide tradicionalmente mediante la determinación de los umbrales sensitivos (primera sensación, deseo de defecar y urgencia para defecar) en respuesta a la distensión de un balón previamente colocado en el recto (p. ej., barostato o insuflación de un balón de látex). También se puede evaluar mediante la aplicación de estímulos térmicos y eléctricos. Los sujetos con IF pueden tener tanto hipersensibilidad como hiposensibilidad rectal. Debido a que las alteraciones sensoriales pueden ser consecuencia de cambios en la

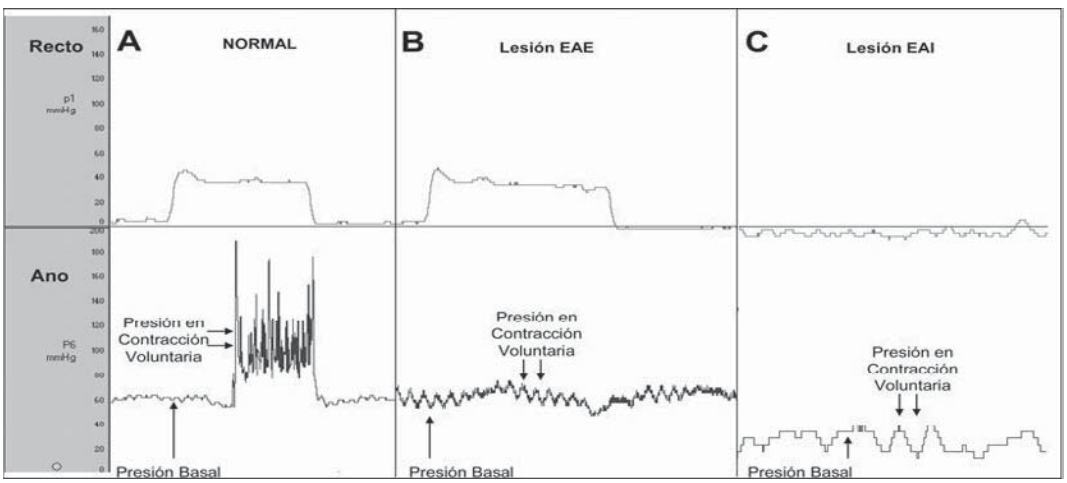



**Figura 32–1.** Presión basal en reposo y contracción voluntaria del esfínter anal registradas durante una manometría anorrectal con catéter de estado sólido. Normalmente la presión basal en reposo del esfínter anal varía entre 60 y 80 mmHg. Dicha presión se duplica durante la contracción voluntaria del esfínter (A). En el panel (B) se demuestra el trazo manométrico de un paciente con lesión traumática del EAE; como se observa aquí, aunque la presión de reposo es normal durante la contracción voluntaria, la elevación de la presión es mínima. En el panel (C) se muestra el trazo de un paciente con lesión medular severa, en donde tanto la presión basal como la presión durante la contracción están significativamente disminuidas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conformación de la pared rectal, es importante también evaluar la distensibilidad rectal. El estudio ideal es el barostato rectal, ya que permite evaluar los cambios en la presión y la conformación del recto durante la distensión, reflejando así la capacidad de distensibilidad y acomodamiento.

## Estudios de imagen del canal anal

### *Endosonografía anal*

La endosonografía anal es un método simple, económico y actualmente se considera como la técnica preferida para examinar la morfología del esfínter anal (figura 32–2). Este estudio proporciona una evaluación del grosor y la integridad estructural de los músculos del EAI y del EAE; puede detectar la presencia de cicatrización, adelgazamiento del esfínter, pérdida del tejido muscular y otras patologías locales. Aunque la visualización del EAE puede ser problemática ya que su ecogenicidad es similar a la de la grasa isquioanal, su utilidad es indiscutible. Como la mayoría de los estudios de imagen, la identificación de anormalidades depende del operador. En un estudio la concordancia interobservador para el diagnóstico de defectos del esfínter se reportó como muy buena, mientras que otro estudio reportó una falta de reproductibilidad en la medición del diámetro del esfínter anal en voluntarios sanos. Recientemente Liu y col. describieron un método novedoso que consiste en la realización de un ultrasonido tridimensional (USG 3–D) al mismo tiempo que se evalúan las presiones rectoanales con un catéter de estado sólido. La ventaja del USG 3–D es que permite ver el canal anal en todos los planos (coronal, sagital y transversal), facilitando que el operador identifique correctamente las estructuras que conforman al esfínter. Además, la medición continua de las presiones en la región rectoanal permite medir adecuadamente la longitud del EAI, del EAE, así como del músculo puborrectal. Gracias a este estudio se sabe, por ejemplo, que el músculo puborrectal contribuye al incremento de la presión del canal anal en su parte proximal durante la contracción voluntaria, mientras que el EAE es responsable de dicho incremento sólo en la parte distal.

### *Defecografía*

Esta prueba se utiliza para evaluar objetivamente algunos parámetros, como ángulo anorrectal, descenso del piso pélvico, largo del canal anal, presencia de rectocele, prolapso rectal o intususcepción de la mucosa. En esta prueba radiográfica aproximadamente 150 mL de material de contraste se colocan dentro del recto y se le pide al sujeto que realice maniobras defecatorias, como contraer el esfínter o intentar expulsar el contraste. Aunque se trata de una prueba que podría ser muy objetiva, la concordancia interobservador para la medición del ángulo anorrectal y el diagnóstico de descenso del piso pélvico es muy baja y brinda muy poca información adicional a la obtenida con la manometría. Otra desventaja es el tiempo de exposición a radiación, por lo que se ha cuestionado la necesidad de seguir realizando defecografías.

### *Imagen por resonancia magnética*

La IRM es la única modalidad de imagen que puede visualizar los esfínteres anales y el movimiento global del

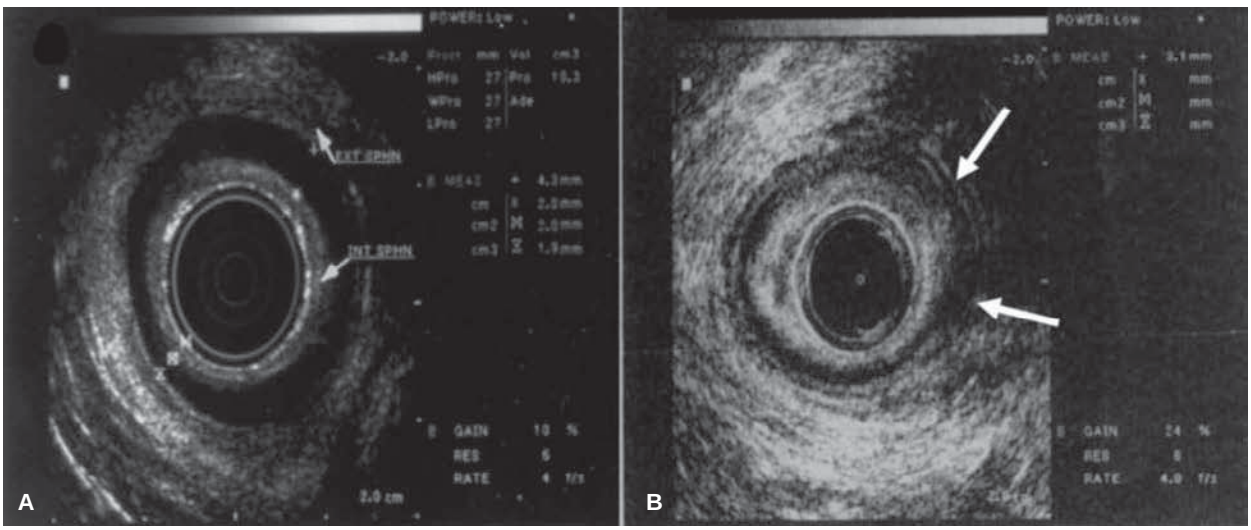



**Figura 32–2.** Ultrasonido endoanal en un sujeto normal ***(A)*** y en un paciente con IF y lesión extensa del EAE ***(B).***

piso pélvico en tiempo real sin exposición a radiación. Se ha demostrado que la IRM endoanal proporciona una imagen superior con una mejor resolución espacial del EAE. La adición de la IRM pélvica dinámica utilizando secuencias de imágenes rápidas o la colpocistografía IRM, que involucra el llenado del recto con gel de ultrasonido como un agente de contacto, y pedir al paciente que lo evacúe mientras está acostado dentro del magneto, pueden definir las estructuras anorrectales con mayor precisión. Con la disponibilidad de unidades de magneto abierto la IRM dinámica puede actualmente realizarse en una posición más fisiológica con el paciente sentado.

La IRM y la endosonografía han sido comparadas. El EAI se observa más claramente en una endosonografía anal, mientras que el EAE es observado con más claridad en la IRM. En un estudio retrospectivo en 22 mujeres con IF que fueron sometidas a cirugía reparadora de los esfínteres se compararon los hallazgos por IRM endoanal, ultrasonido y cirugía. La IRM estableció el diagnóstico correcto en 95% de las pacientes *vs.* 77% por ultrasonido endoanal. A pesar de que la defecografía IRM detecta un número significativamente mayor de anormalidades del esfínter, se desconoce la correlación de estas alteraciones con los síntomas relacionados con IF. Las desventajas de la defecografía IRM incluyen la disponibilidad limitada, su alto costo y la falta de estudios que comparen a voluntarios sintomáticos *vs.* normales.

### Latencia terminal del nervio pudendo

La latencia terminal motora del nervio pudendo (LTMNP) mide la integridad funcional de la porción terminal de dicho nervio. Esta prueba se basa en el registro del potencial de acción muscular del esfínter anal en respuesta a la estimulación eléctrica del nervio pudendo. La técnica más utilizada es el uso de dos pares de electrodos (uno para estimular y otro para registrar) montados en un guante desechable (método de St. Mark). Esta medición ayuda a distinguir si la debilidad muscular del esfínter se debe a una lesión del músculo o del nervio. Una latencia prolongada del nervio sugiere neuropatía pudenda, y esto puede ocurrir posterior a trauma obstétrico o quirúrgico, descenso perineal excesivo, DM o IF idiopática. Sin embargo, una LTMNP normal no excluye neuropatía pudenda porque la presencia de unas pocas fibras nerviosas intactas puede dar un resultado normal, mientras que un tiempo de latencia anormal es más significativo. La revisión técnica de la *American Gastroenterology Association* no recomienda la LTMNP en la evaluación de pacientes con IF porque su correlación con los síntomas clínicos y los hallazgos histológicos es muy pobre, su sensibilidad y especificidad son bajas, depende de operador y no predice la efectividad del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, dos revisiones recientes de ocho estudios no controlados sugieren que los pacientes con neuropatía pudenda por lo general tienen un pobre resultado quirúrgico cuando se comparan con aquellos sin neuropatía.

Otra forma de evaluar la LTMNP es utilizar estimulación magnética para activar el tejido neuromuscular del EAE. En un estudio la LTMNP magnética fue comparable en exactitud a la medida por el método convencional, pero fue mejor tolerada. Además, la estimulación magnética permite medir de forma combinada la LTMNP y la latencia de las raíces sacras, facilitando así la evaluación de las porciones proximal y distal del nervio.

### ¿Son útiles las pruebas diagnósticas?

No obstante las múltiples pruebas que se han descrito, pocos estudios han evaluado la utilidad de las pruebas fisiológicas anorrectales en la IF. En el estudio por Wexner y Jorge la historia y la evaluación física por sí solas pudieron detectar una causa subyacente sólo en 9 de 80 pacientes (11%) con IF, mientras que las pruebas fisiológicas anorrectales revelaron una anormalidad en 66%. En otro estudio la manometría anorrectal con pruebas sensoriales confirmó la impresión clínica y determinó el manejo en 76% de los pacientes. Un estudio prospectivo reciente mostró que el diagnóstico clínico fue confirmado en 51% de los pacientes y se estableció un nuevo diagnóstico en el resto de los pacientes al combinar las pruebas fisiológicas con estudios de imagen.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en los pacientes con IF es restaurar la continencia y mejorar la calidad de vida. Las medidas de apoyo incluyen modificaciones dietéticas (como la reducción de cafeína y alimentos irritantes), una adecuada higiene de la piel y cambios en el estilo de vida. Los suplementos de fibra como el *Psyllium* son con frecuencia recomendados en un intento por incrementar el volumen de las heces y reducir las heces líquidas. Sin embargo, no existen estudios que respalden este hecho, y la fibra puede empeorar la diarrea al incrementar la fermentación colónica de fibra no absorbible.

### Tratamientos farmacológicos

Varios medicamentos, cada uno con un mecanismo de acción diferente, se han utilizado en el manejo de la IF.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El uso de loperamida 4 mg t.i.d, o de difenoxilato de atropina 5 mg q.i.d puede ayudar temporalmente. Otros agentes que han sido probados con menor eficacia son la fenilefrina tópica, la amitriptilina y el valproato de sodio. Los pacientes con diarrea e IF secundaria a malabsorción de sales biliares pueden beneficiarse del uso de resinas intercambiadoras de iones como colestiramina o colestipol, o de antagonistas de la serotonina (5–HT3) como alosterón.

## Terapia de biorretroalimentación

La terapia de biorretroalimentación (TBR) es un tratamiento seguro y efectivo que mejora los síntomas de IF, restaura la calidad de vida y objetivamente mejora la fisiología anorrectal. Por lo tanto, en los pacientes con IF debida a debilidad del aparato muscular esfinteriano, con o sin anormalidades sensitivas del recto, hay que considerarla como una medida terapéutica de primera línea. El principio de la TBR radica en la adquisición de nuevas conductas a través del proceso de ensayo y error. Si esta nueva conducta se refuerza repetidamente la posibilidad de éxito se incrementa de manera considerable. Los objetivos de la TBR en los pacientes con incontinencia son:

a. Mejorar la fuerza del esfínter anal.
b. Mejorar la coordinación entre los músculos del piso pélvico y el esfínter anal.
c. Mejorar la percepción anorrectal.

Debido a que cada objetivo requiere un método específico de entrenamiento, el tratamiento debe individualizarse en cada paciente de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico predominante. Los métodos más comunes de entrenamiento se realizan con estímulos visuales, verbales o auditivos. Los instrumentos que se necesitan para la TBR son un catéter de manometría anorrectal o de electromiografía, el cual se coloca en el recto, y un monitor que registra los cambios de presión. Por ejemplo, a los pacientes con hipotensión del esfínter anal se les pide que contraigan de manera voluntaria el esfínter y que traten de mantener dicha contracción el mayor tiempo posible. Esta maniobra incrementa la presión del esfínter y este aumento puede ser observado por el paciente en el monitor (estímulo visual), lo que proporciona una retroalimentación instantánea. Habitualmente el terapista se encarga de reforzar y corregir los ejercicios realizados durante cada sesión (estímulo verbal). Aunque la mayoría de los pacientes reportan una mejoría sintomática después de la cuarta sesión, esto depende de la periodicidad del entrenamiento. Se recomienda la realización de al menos seis sesiones, separadas 15 días. Además, después de cada sesión se recomienda la realización de ejercicios en casa (ejercicios de Kegel), de manera que el entrenamiento sea constante.

En estudios no controlados la efectividad de la TBR sobre los síntomas de IF varía entre 40 y 85%. La efectividad sobre los parámetros de la función anorrectal es menor, aunque la mayoría de los estudios no reportan dichos resultados. Sin embargo, un estudio prospectivo a largo plazo de más de 100 pacientes demostró que la TBR disminuyó la frecuencia de las heces y el número de episodios de incontinencia, incrementó la calificación de la calidad de vida, así como las presiones del esfínter anal y la capacidad de retener infusión salina, tanto al finalizar el tratamiento como al año. Sin embargo, la presencia de IF grave, la neuropatía de los nervios pudendos y la coexistencia de enfermedades neurológicas sistémicas son factores asociados a una pobre respuesta a la TBR.

## Cirugía

Los pacientes con IF grave que han fallado al tratamiento médico o que tienen grandes defectos del esfínter son los que se benefician del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la evaluación preoperatoria cuidadosa y detallada para determinar la etiología de la incontinencia es la piedra angular en la selección de dichos pacientes. La esfinteroplastia de sobreposición es el procedimiento más común. El éxito con este procedimiento varía entre 35 y 70%. A pesar de que de 70 a 80% de los pacientes reportan mejoría inicial, un estudio a largo plazo (70 meses) mostró que 70% de los pacientes sometidos a esfinteroplastia anterior tuvieron mejoría clínica (basada en un cuestionario), pero sólo 55% consideraron que su continencia había mejorado y 45% estuvieron satisfechos con la cirugía. Cuando el esfínter anal está gravemente dañado se intenta la construcción de un neoesfínter utilizando dos abordajes:

1. El reforzamiento del esfínter existente con músculo esquelético autólogo, a menudo el músculo gracilis (graciloplastia dinámica) o los glúteos.
2. El uso de un esfínter artificial. La graciloplastia dinámica usa el principio de que cuando un músculo esquelético fatigable se estimula a largo plazo puede ser transformado en un músculo no fatigable que proporciona una respuesta muscular tipo esfínter. Sin embargo, la graciloplastia dinámica ha sido asociada con 2% de mortalidad y significa-

tiva morbilidad. Por ejemplo, un estudio mostró que, a cinco años, 27% de 33 pacientes desarrollaron disfunción sexual y 16% requirieron una colostomía terminal.

El esfínter intestinal artificial consiste en la implantación de un dispositivo que se coloca alrededor del esfínter natural y es controlado por una bomba subcutánea. Cuando esta bomba se infla la apertura anal se cierra, impidiendo así la salida de materia fecal. Un estudio multicéntrico y prospectivo de 115 pacientes reportó una efectividad de 53%. Sin embargo, 384 eventos adversos relacionados con el dispositivo fueron reportados en 99 pacientes, 46% requirieron reoperación y en 37% de ellos el dispositivo tuvo que ser removido por completo. En consecuencia, una revisión sistemática concluyó que este dispositivo es de beneficio incierto y posiblemente podría dañar a muchos pacientes.

La formación de una colostomía se considera como un último recurso cuando todas las otras intervenciones han fallado, sobre todo en pacientes con daño en la médula espinal. A pesar de las implicaciones estéticas de la colostomía y del pensamiento popular, en muchos pacientes la calidad de vida mejora significativamente después de este procedimiento. En un estudio ejemplar, 83% de 69 sujetos sintieron que un estoma restringía su vida "un poco" o "nada", mientras que 84% "probablemente" o "definitivamente" escogerían tener el estoma (comparado con el tratamiento previo); aún más, la satisfacción global con el estoma fue de 9/10.

## Tratamientos novedosos

Muchos tratamientos novedosos siguen siendo explorados: tapones anales, aumentadores del volumen del canal anal, estimulación del nervio sacro y radiofrecuencia. En algunos pacientes con escape fecal puede ser benéfica la inserción de un tapón anal hecho de algodón hidrófilo. De acuerdo con la revisión de Cochrane (4 estudios con 136 pacientes), los tapones anales son difíciles de tolerar; si son tolerados, pueden ser útiles en algunos pacientes. Se ha intentado la aplicación de sustancias en el esfínter anal para aumentar su área de superficie y proporcionar un mejor sello utilizando una variedad de agentes, entre ellos politetrafluoroetileno, grasa autóloga, colágeno tratado con glutaraldehído (GAX), macromoléculas sintéticas (como cuentas de óxido de circonio cubiertas de carbón) y silicón inyectable. Sin embargo, no hay estudios controlados respecto a estas novedosas terapias.

La estimulación eléctrica del esfínter por medio de electrodos conectados a un estimulador portátil es otra opción innovadora. En un estudio controlado 90 pacientes fueron aleatorizados a estimulación eléctrica a 35 Hz (n = 47) o estimulación simulada a 1 Hz por ocho semanas (n = 43). A pesar de que 49 de 70 (63%) sintieron mejoría, en un análisis de intención a tratar no hubo diferencia entre los dos grupos. El efecto principal fue una mejoría más bien en la percepción que en la función del esfínter. Un tratamiento alternativo menos invasivo es la estimulación del nervio sacro. Con esta técnica los electrodos temporales son colocados percutáneamente a través del foramen sacro y, si después de un periodo de prueba de dos a tres semanas hay una continencia satisfactoria, se implantan los electrodos permanentes y un neuroestimulador. En un estudio multicéntrico doble ciego (n = 34), 24 pacientes (89%) mejoraron durante el tratamiento activo de un mes *vs.* placebo (63%). En el análisis final mejoraron significativamente la capacidad de posponer la defecación, la severidad de los síntomas y la calidad de vida. Sin embargo, la indicación precisa para la estimulación del nervio sacro, su comorbilidad, la respuesta a largo plazo y la eficacia están aún por definirse. El procedimiento Secca® consiste en la aplicación de energía de radiofrecuencia sobre todos los cuadrantes del canal anal. Se ha propuesto que el calor liberado induce la contracción del tejido y la remodelación del canal anal. En el estudio pionero de esta terapia (n = 10) se reportó una mejoría significativa en síntomas y calidad de vida que persistió durante dos años. Un estudio multicéntrico más reciente (n = 50) mostró que la terapia de radiofrecuencia fue segura y mejoró la IF y la calidad de vida global, pero la función anorrectal no fue evaluada.

Finalmente, una terapia innovadora descrita recientemente es la inyección de células madre derivadas de músculo (CMDM). En un estudio precursor, una paciente joven con fístula rectovaginal por enfermedad de Crohn recibió un trasplante autólogo de células madre con un lipoaspirado como fuente de las células madre. En el seguimiento a los tres meses la paciente no había experimentado gases vaginales ni IF a través de la vagina.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS

1. Abbsakoor F, Nelson M, Beynon, Patel B, Carr ND: Anal endosonography in patients with anorectal symptoms after haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1998;85:1522–1524.
2. Baeten CG, Geerdes BP, Adang EM *et al.:* Anal dynamic

graciloplasty in the treatment of intractable fecal incontinence. *N Engl J Med* 1995;332(24):1600–1605.
3. Bannister JJ, Abouzekry L, Read NW: Effect of aging on anorectal function. *Gut* 1987;28:353–357.
4. Bartram CI, Sultan AH: Anal endosonography in faecal incontinence. *Gut* 1995;37:4–6.
5. Bharucha AE, Edge J, Zinsmeister AR: Effect of nifedipine on anorectal sensorimotor functions in health and fecal incontinence. *Am J Physiol–Gastrointest Liver Physiol* 2011; 310:175–180.
6. Bertschinger KM, Hetzer FH, Roos JE, Treiber K, Marincek B *et al.:* Dynamic MR imaging of the pelvic floor performed with patient sitting in an open–magnet unit *versus* with patient supine in a closed–magnet unit. *Radiology* 2002; 223:501–508.
7. Bharucha AE, Fletcher JG, Harper CM *et al.:* Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic faecal incontinence. *Gut* 2005;54:546–555.
8. Bols B, Berghmans B, de Bie B, Govaert B, van Wunnik B *et al.:* Rectal balloon training as add–on therapy to pelvic floor muscle training in adults with fecal incontinence: a randomized controlled trial. *Neurourol Urodynamics* 2012;31: 132–138.
9. Carapeti EA, Kamm M, Nicholls RJ: Randomized, controlled trial of topical phenylephrine for fecal incontinence in patients after ileoanal pouch construction. *Assoc Coloproctol Gr Br* 1998:A1059–A1063.
10. Chan CL, Scott SM, Williams NS *et al.:* Rectal hypersensitivity worsens stool frequency, urgency, and lifestyle in patients with urge fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:134–140.
11. Chan CL, Lunniss PJ, Wang D, Williams NS, Scott SM: Rectal sensorimotor dysfunction in patients with urge faecal incontinence: evidence from prolonged manometric studies. *Gut* 2005;54:1263–1272.
12. Chan CL, Scott SM, Birch MJ, Knowles CH, Williams NS *et al.:* Rectal heat thresholds: a novel test of the sensory afferent pathway. *Dis Colon Rectum* 2003;46:590–595.
13. Christoforidis D, Bordeianou L, Rockwood TH, Lowry AC, Parker S *et al.:* Faecal incontinence in men. *Colorectal Dis* 2011;13:906–913.
14. Damgaard M, Thomsen FG, Sorensen M, Fuglsang S, Madsen JL: The influence of sacral nerve stimulation on gastrointestinal motor function in patients with fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:556–562.
15. Damon H, Bretones S, Henry L, Mellier G, Mion F: Long–term consequences of first vaginal delivery–induced anal sphincter defect. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1772–1776.
16. De Mello Portella P, Feldner PC, da Conceição JC, Castro RA, Sartori MG *et al.:* Prevalence of and quality of life related to anal incontinence in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol* 2012; 160:228–231.
17. Deutekom M, Dobben A: Plugs for containing faecal incontinence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;3: CD005086.pub2.
18. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE: AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116:735–760.
19. Duthie HL, Bennett RC: The relation of sensation in the anal canal to the functional anal sphincter: a possible factor in anal continence. *Gut* 1963;4:179–182.
20. Efron JE, Corman ML, Fleshman J *et al.:* Safety and effectiveness of temperature–controlled radio–frequency energy delivery to the anal canal (Secca procedure) for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1606–1616.
21. Enck P, Heyer T, Gantke B *et al.:* How reproducible are measures of the anal sphincter muscle diameter by endoanal ultrasound? *Am J Gastroenterol* 1997;92:293–296.
22. Engel AF, Kamm MA, Bartram CI, Nicholls RJ: Relationship of symptoms in faecal incontinence to specific sphincter abnormalities. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:152–155.
23. Fasth S, Hulten L, Nordgren S: Evidence for a dual pelvic nerve influence on large bowel motility in the cat. *J Physiol* 1980;298:156–169.
24. Felt BRJ, Klinkenberg KEC, Meuwissen SG: Anorectal function investigations in incontinent and continent patients. Differences and discriminatory value. *Dis Colon Rectum* 1990;33:479–486.
25. Fernandez FX, Azpiroz F, Malagelada JR: Significance of pelvic floor muscles in anal continence. *Gastroenterology* 2002;123:1441–1450.
26. Ferrante SL, Perry RE, Schreiman JS, Cheng SC, Frick MP: The reproducibility of measuring the anorectal angle in defecography. *Dis Colon Rectum* 1991;34:51–55.
27. Fornell EU, Mathiessen L, Sjodahl R, Berg G: Obstetric anal injury ten years after: subjective and objective long–term effects. *BJOG* 2005;112:312–316.
28. Fox JC, Rath HD, Helwig PS, Zinsmeister AR, Bharucha AE: Anal sphincter pressures and rectal compliance decline with aging in asymptomatic women. *Gastroenterology* 2002; 122(Suppl):A–69.
29. Fuchsjager MH, Maier AG: Imaging fecal incontinence. *Eur J Radiol* 2003;47:108–116.
30. García OD, García AM, García LG *et al.:* Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell–based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:451–454.
31. Gleason JL, Markland A, Greer WJ, Szychowski JM, Gerten KA *et al.:* Anal sphincter repair for fecal incontinence: effect on symptom severity, quality of life, and anal sphincter squeeze pressures. *Intern Urogynecol J* 2011;22: 1587–1592.
32. Gold DM, Halligan S, Kmiot WA, Bartram CI: Intraobserver and interobserver agreement in anal endosonography. *Br J Surg* 1999;86:371–375.
33. Goos M, Haberstroh J, Baumann T, Hopt U, Ruf G *et al.:* New selective endoscopic sacral nerve root stimulation–an advance in the treatment of fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil* 2011:23:104–109.
34. Green JR, Soohoo SL: Factors associated with rectal injury in spontaneous deliveries. *Obstet Gynecol* 1989;73(5 Pt 1): 732–738.
35. Haadem K, Dahlstrom JA, Ling L: Anal sphincter competence in healthy women: clinical implications of age and other factors. *Obstet Gynecol* 1991;78(5 Pt 1):823–827.
36. Haadem K, Ling L, Ferno M, Graffner H: Estrogen receptors in the external sphincter muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:609–610.
37. Harewood GC, Coulie B, Camilleri M, Rath Harvey D,

Pemberton JH: Descending perineum syndrome: audit of clinical and laboratory features and outcome of pelvic floor retraining. *Am J Gastroenterol* 1999;94:126–130.
38. Harford WV, Krejs GJ, Santa Ana CA *et al.:* Acute effect of diphenoxylate with atropine (Lomotil) in patients with chronic diarrhea and fecal incontinence. *Gastroenterology* 1980;78:440–443.
39. Harvie HS, Arya LA, Saks EK, Sammel MD, Schwartz S *et al.:* Utility preference score measurement in women with fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:1–5.
40. Herbst F, Kamm MA, Nicholls RJ: Effects of loperamide on ileoanal pouch function. *Br J Surg* 1998;85:1428–1432.
41. Hill J, Corson RJ, Brandon H, Redford J *et al.:* History and examination in the assessment of patients with idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1994;37:473–477.
42. Ilnyckyj A: Prevalence of idiopathic fecal incontinence in a community–based sample. *Can J Gastroenterol* 2010;24: 251–254.
43. Johannsson HO, Graf W, Pahlman L: Long–term results of haemorrhoidectomy. *Eur J Surg* 2002;168(8–9):485–489.
44. Johanson JF, Lafferty J: Epidemiology of fecal incontinence: the silent affliction. *Am J Gastroenterol* 1996;91:33–36.
45. Kamm MA: Obstetric damage and faecal incontinence. *Lancet* 1994;344:730–733.
46. King VG, Boyles SH, Worstell TR, Zia Z, Clark W *et al.:* Using the Brink score to predict postpartum anal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:486–487.
47. Kusunoki M, Shohji Y, Ikeuchi H *et al.:* Usefulness of valproate sodium for treatment of incontinence after ileoanal anastomosis. *Surgery* 1990;107:311–315.
48. Lahr CJ: Evaluation and treatment of fecal incontinence. *Pract Gastroenterol* 1988:12:27.
49. Law PJ, Kamm MA, Bartram CI: Anal endosonography in the investigation of faecal incontinence. *Br J Surg* 1991; 78:312–314.
50. Liu J, Guaderrama N, Nager CW *et al.:* Functional correlates of anal canal anatomy: puborectalis muscle and anal canal pressure. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1092–1097.
51. Loening Baucke VA, Cruikshank BM: Abnormal defecation dynamics in chronically constipated children with encopresis. *J Pediatr* 1986;108:526–562.
52. Laurberg S, Swash M: Effects of aging on the anorectal sphincters and their innervation. *Dis Colon Rectum* 1989;32: 737–742.
53. Lefaucheur JP: Neurophysiological testing in anorectal disorders. *Muscle Nerve* 2006;33:324–333.
54. Leroi AM, Parc Y, Lehur PA *et al.:* Sacral nerve stimulation for fecal incontinence. Results of a multicenter double–blind crossover study. *Ann Surg* 2005;242:662–669.
55. Leroi AM, Dorival MP, Lecouturier M *et al.:* Pudendal neuropathy and severity of incontinence but not presence of anal sphincter defect may determine the response to biofeedback therapy in fecal incontinence. Long–term clinical results. *Dis Colon Rectum* 1999;42:762–769.
56. Lestar B, Penninckx F, Kerremans R: The composition of anal basal pressure. An *in vivo* and *in vitro* study in man. *Int J Cororectal Dis* 1989;4:118–122.
57. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, Kohz P, Reiser M: Dynamic MR colpocystorectography assessing pelvic floor descent. *Eur Radiol* 1997;7:1309–1317.
58. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, Reiser M: Diagnosing enteroceles using dynamic magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 2000;43:205–213.
59. Grover M, Whitehead WE: Is fecal incontinence a risk factor for institutionalization in the elderly? *Am J Gastroenterol* 2011;106:336–367.
60. Madoff RD: Surgical treatment options for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 1):S48–S54.
61. Maestre Y, Pares D, Vial M, Bohle B, Sala M *et al.:* Prevalence of fecal incontinence and its relationship with bowel habit in patients attended in primary care. *Med Clin* 2010; 135:59–62.
62. Mahieu P, Pringot J, Bodart P: Defecography. II. Contribution to the diagnosis of defecation disorders. *Gastrointest Radiol* 1984;9:253–261.
63. Meehan JJ, Hardin WD Jr, Georgeson KE: Gluteus maximus augmentation for the treatment of fecal incontinence. *J Pediatr Surg* 1997;32(7):1045–1047.
64. Mellgan A, Jensen LL, Zetterstrom JP *et al.:* Long–term cost of fecal incontinence secondary to obstetric injuries. *Dis Colon Rectum* 1999;42(7):857–865.
65. Mellgre A: Fecal incontinence. *Surg Clin N Am* 2010;90: 185–194.
66. Morren GL, Walter S, Lindehammar H, Hallbook O, Sjodahl R: Evaluation of the sacroanal motor pathway by magnetic and electric stimulation in patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001;44:167–172.
67. Mundy L, Merlin TL, Maddern G, Hiller J: Systematic review of safety and effectiveness of an artificial bowel sphincter for faecal incontinence. *Br J Surg* 2004;91:665–672.
68. Nelson R, Norton N, Cautley E, Furner S: Community–based prevalence of anal incontinence. *JAMA* 1995;274:559–561.
69. Norton C, Burch J *et al.:* Patient's views of a colostomy for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1062–1069.
70. Norton C, Gibbs A, Kamm MA: Randomized, controlled trial of anal electrical stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2006;49:190–196.
71. Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ, Harar D, Lang J: Management of fecal incontinence in adults. *Neurourol Urodynamics* 2010;29:199–206.
72. Nygaard IE, Rao SS, Dawson JD: Anal incontinence after anal sphincter disruption: a 30–year retrospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1997;89:896–901.
73. Olsen AL, Rao SS: Clinical neurophysiology and electrodiagnostic testing of the pelvic floor. *Gastroenterol Clin N Am* 2001;30:33–54.
74. Ozturk R, Niazi S, Stessman M, Rao SS: Long–term outcome and objective changes of anorectal function after biofeedback therapy for faecal incontinence. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:667–674.
75. Pares D, Vial M, Bohle B, Maestre Y, Pera M *et al.:* Prevalence of faecal incontinence and analysis of its impact on quality of life and mental health. *Colorectal Dis* 2011;13: 899–905.
76. Pascual I, González Gómez CC, Ortega R, Jiménez Toscano M, Marijuán JL *et al.:* Sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:355–359.
77. Pinna Pintor M, Zara GP, Falleto E *et al.:* Pudendal neuropathy in diabetic patients with fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:105–109.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

78. Pinna Pintor M, Zara GP, Falleto E *et al.:* Pudendal neuropathy in diabetic patients with fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:105–109.
79. Rao SSC: Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:S14–S22.
80. Rao SS, American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee: Diagnosis and management of fecal incontinence. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1585–1604.
81. Rao SS, Ozturk R, Stessman M: Investigation of the pathophysiology of fecal seepage. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 2204–2209.
82. Rao SSC, Hatfield R, Leistikow J, Soffer E, Conklin J: Manometric tests of anorectal function in healthy humans. *Am J Gastroenterol* 1999;94:773–783.
83. Rao SSC, Patel RS: How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 1997;92:469–475.
84. Rao SS, Sun WM: Current techniques of assessing defecation dynamics. *Dig Dis* 1997;15:64–77.
85. Rao SS, Patel RS: How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 1997;92:469–475.
86. Rao SS: Manometric evaluation of defecation disorders. Part II. Fecal incontinence. *Gastroenterologist* 1997;5:99–111.
87. Rao SS, Welcher KD, Happel J: Can biofeedback therapy improve anorectal function in fecal incontinence? *Am J Gastroenterol* 1996;91:2360–2366.
88. Rao SS, Read NW, Davison PA, Bannister JJ, Holdsworth CD: Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;93: 1270–1275.
89. Rao SSC: The technical aspects of biofeedback therapy for defecation. *Gastroenterologist* 1998;6(2):96–103.
90. Rao SSC, Happel J, Welcher K: Can biofeedback therapy improve anorectal function in fecal incontinence? *Am J Gastroenterol* 1996;91:2360–2366.
91. Rao SSC: Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:910–919.
92. Read NW, Abouzekry L, Read MG, Howell P, Ottewell D *et al.:* Anorectal function in elderly patients with fecal impaction. *Gastroenterology* 1985;89:959–966.
93. Remes Troche JM, Sáenz P, Riaño D, Mercado M, Valdés P *et al.:* Incontinencia fecal en adultos mayores. *Rev Inv Clin* 2004;56(1):21–26.
94. Rociu E, Stoker J, Eijkemans MJ, Schouten WR, Lameris JS: Fecal incontinence: endoanal US *versus* endoanal MR imaging. *Radiology* 1999;212:453–458.
95. Rogers J, Henry MM, Misiewicz JJ: Disposable pudendal nerve stimulator: evaluation of the standard instrument and new device. *Gut* 1988;29:1131–1133.
96. Rotholtz NA, Wexner SD: Surgical treatment of constipation and fecal incontinence. *Gastroenterol Clin N Am* 2001; 30:131–166.
97. Santoro GA, Eitan B, Pryde A *et al.:* Open study of low–dose amitriptyline in the treatment of patients with idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1997:1676–1682.
98. Sievert KD, Amend B, Toomey PA, Robinson D, Milsom I *et al.:* Can we prevent incontinence? ICI–RS 2011. *Neurourol Urodynamics* 2012;31:390–399.
99. Snooks SS, Swash M, Henry MM, Setchell M: Injury to innervation of pelvic floor musculature in childbirth. *Lancet* 1984;2:546–550.
100. Snooks SJ, Henry MM, Swash M: Fecal incontinence due to external sphincter division in childbirth is associated with damage to the innervation of the pelvic floor musculature: a double pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:824–828.
101. Snooks SJ, Swash M, Henry MM: Abnormalities in peripheral and central nerve conduction in anorectal incontinence. *J R Soc Med* 1985;78:294–300.
102. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI: Anal–sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993;329:1905–1911.
103. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Bartram CI: Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. *BMJ* 1994;308:887–891.
104. Sun WM, Donnelly TC, Read NW: Utility of a combined test of anorectal manometry, electromyography, and sensation in determining the mechanism of "idiopathic" faecal incontinence. *Gut* 1992;33:807–813.
105. Sun WM, MacDonagh R, Forster D, Thomas DG, Smallwood R *et al.:* Anorectal function in patients with complete spinal transection before and after sacral posterior rhizotomy. *Gastroenterology* 1995;108:990–998.
106. Shwandner O, Brunner M, Dietl O: Quality of life and functional results of submucosal injection therapy using dextranomer hyaluronic acid for fecal incontinence. *Surg Innov* 2011;18:130–135.
107. Takahashi T, García Osogobio S, Valdovinos MA *et al.:* Extended two–year results of radio–frequency energy delivery for the treatment of fecal incontinence (the Secca procedure). *Dis Colon Rectum* 2003;46:711–775.
108. Thoua NM, Abdel HM, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV: Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:597–603.
109. Thornton MJ, Kennedy ML, Lubowski DZ, King DW: Long–term follow–up of dynamic graciloplasty for faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2004;6:470–476.
110. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA: Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999;44:77–80.
111. Vaizey CJ, Kamm MA: Prospective assessment of the clinical value of anorectal investigations. *Digestion* 2000;61: 207–214.
112. Vaizey CJ, Kamm MA: Injectable bulking agents for treating faecal incontinence. *Br J Surg* 2005;92:521–527.
113. Wasserberg N, Mazaheri A, Petrone P, Tulchinsky H, Kaufman HS: Three–dimensional endoanal ultrasonography of external anal sphincter defects in patients with faecal incontinence: correlation with symptoms and manometry. *Colorectal Dis* 2011;13:449–453.
114. Wexner SD, Jorge JM: Colorectal physiological tests: use or abuse of technology? *Eur J Surg* 1994;160:167–174.
115. Zorcolo L, Covotta L, Bartolo DC: Outcome of anterior sphincter repair for obstetric injury: comparison of early and late results. *Dis Colon Rectum* 2005;48:524–531.

Capítulo 33

# Enfermedad hemorroidal

*Juan Carlos Castellanos Juárez, Alfonso Canales Kai, José Luis Díaz Salcedo, Federico Roesch Dietlen*

## DEFINICIÓN

La palabra hemorroide deriva del griego *(haima,* sangre, y *rhein,* fluir), y significa "flujo de sangre". Esta entidad fue descrita por Hipócrates, quien aplicó el término a las hemorragias que provienen del ano.

Las hemorroides o cojinetes hemorroidales son estructuras normales localizadas en el conducto anal, compuestas básicamente de vasos sanguíneos (arteriolas, vénulas, sinusoides arteriovenosos), músculo liso (músculo de Treitz), tejido elástico y conectivo. Los cojinetes hemorroidales participan estrechamente en el mecanismo de la continencia y proporcionan de 15 a 20% de la presión del canal anal (figura 33–1).

Si estos cojinetes hemorroidales sufren degeneración, dilatación y deslizamiento, configuran las manifestaciones clínicas de esta entidad conocida como enfermedad hemorroidal. Hay que tener en cuenta que no todo lo que sangra a través del conducto anal y no todas las protrusiones que se presentan en la región anorrectal son secundarias a la enfermedad hemorroidal; puede tratarse incluso de patologías más severas, como el cáncer colorrectal o anal, entidades cuyo pronóstico y tratamiento son completamente diferentes a los de la enfermedad hemorroidal. Por tal motivo es de vital importancia que el médico de primer contacto conozca acerca de esta problemática y sepa cuándo derivar a su paciente para una atención más adecuada.

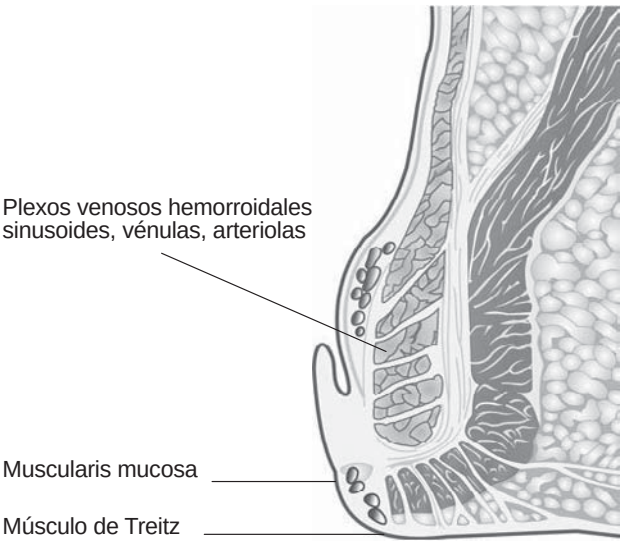



**Figura 33–1.** Composición de los cojinetes hemorroidales.

## FRECUENCIA

Por desgracia, no hay datos epidemiológicos sobre esta enfermedad en México; se sabe que es uno de los padecimientos más comunes que afectan al ser humano y constituye el principal motivo de consulta en el área de coloproctología de los diferentes hospitales que cuentan con este servicio. En EUA cerca de 10 millones de pacientes son atendidos cada año por esta enfermedad. Se calcula que en general 5% de la población podría presentar en algún momento de su vida síntomas relacionados con esta patología, que no tiene predilección por sexo, es rara antes de los 20 años de edad, aunque sí puede presentarse en niños. Su incidencia aumenta con la edad y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se calcula que se presenta en 50 a 80% de los pacientes de más de 50 años.

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la enfermedad hemorroidal es aún desconocida; sin embargo, se han propuesto varias teorías para explicar por qué algunos pacientes son susceptibles a desarrollarla. Las siguientes son algunas de las más aceptadas:

a. Presencia de comunicaciones arteriovenosas anómalas.
b. Obstrucción venosa secundaria a congestión.
c. Dilatación anómala de las venas del plexo hemorroidal.
d. Destrucción del tejido conectivo de anclaje.
e. Prolapso de los cojinetes anales.
f. Aumento del tono.
g. Hipertrofia de los músculos esfinterianos.

Todo lo anterior va aunado a otros factores que contribuyen de alguna forma para que esta enfermedad dé lugar a sus diferentes manifestaciones clínicas; entre ellos están:

a. Tendencia familiar.
b. Postura erecta.
c. Cambios hormonales durante el embarazo.
d. Aumento de la presión intraabdominal por cualquiera de sus causas: ascitis, obesidad, embarazo, tumores abdominales, estreñimiento crónico o diarrea.

## CLASIFICACIÓN

Las hemorroides se clasifican en externas, internas y mixtas.

- Externas. Se localizan por debajo de la línea dentada (también llamada línea anorrecta) y están cubiertas de piel modificada.
- Internas. Están localizadas por arriba de la línea anorrectal y cubiertas de mucosa (figura 33–2).
- Mixtas. Se refiere a la coexistencia de ambas (tanto externas como internas) y constituye la variedad más frecuente.

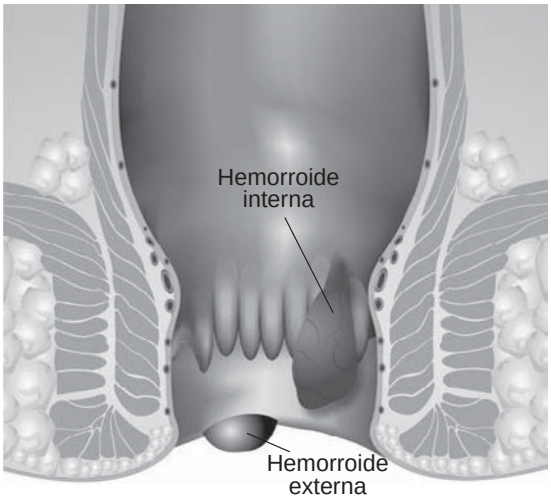



**Figura 33–2.** Clasificación de las hemorroides de acuerdo con su localización, en relación con la línea anorrectal.

Es conveniente saber que para fines de pronóstico y elección del tratamiento las hemorroides internas se clasifican en cuatro grados:

- Grado I. Hemorroides que no se ven (sólo por anoscopia), sin antecedentes de procidencia a través del canal anal. Sangran con la defecación, son pequeñas y su tamaño no excede los 8 mm.
- Grado II. Procidencia hemorroidal con la defecación, pero que se reduce espontáneamente (menores de 15 mm).
- Grado III. Procidencia hemorroidal que puede reducirse con maniobras digitales (mayores de 18 mm).
- Grado IV. Procidencia hemorroidal que no se puede reducir ni siquiera con maniobras digitales cuando son mayores de 18 mm.

## FACTORES DE RIESGO

Pese a que se han descrito muchas de sus causas, actualmente se consideran las siguientes condiciones como factores de riesgo de la enfermedad hemorroidal:

a. Infección de las glándulas de Morgagni.
b. Herencia.
c. Ocupación.

d. Posición erecta.
e. Embarazo.
f. Estreñimiento o diarrea crónica.

En el caso de la hipertensión portal, esta última no se considera como enfermedad hemorroidal, ya que es producto de la circulación hepatofugal de este síndrome y se discute en el capítulo correspondiente.

## CUADRO CLÍNICO

La sintomatología varía de acuerdo con el tipo de hemorroides. Las hemorroides externas producen:

1. Dolor.
2. Prurito.
3. Presencia de tumoración.
4. Sensación de cuerpo extraño.
5. Dificultad para la higiene.

Las hemorroides internas:

1. Ocasionan sangrado.
2. Suelen ser indoloras.
3. Pueden presentar prolapso mucoso.
4. Ocasionan trombosis.

Por lo general la enfermedad hemorroidal es mixta y el cuadro clínico puede manifestarse por cualquiera de los síntomas mencionados.

## DIAGNÓSTICO

En 95% de los casos el diagnóstico suele hacerse basándose en los datos de la historia clínica y una correcta exploración proctológica con el paciente en posición genopectoral o lateral.

### Exploración física

Se obtiene mediante la inspección de la región perianal, en donde pueden descubrirse las hemorroides externas y el prolapso de las hemorroides internas, así como la trombosis de ambas.

### Tacto rectal

Se practica posteriormente; cabe mencionar que se debe realizar con mucha delicadeza y con el guante del dedo explorador bien lubricado, ya que esta maniobra podría hacer que una hemorroide trombosada produjera mucho dolor al paciente.

### Anoscopia

Completa el estudio y permite identificar con mayor precisión la existencia de hemorroides internas, determinar su localización y su magnitud (figura 33–3).

Un estudio complementario para el diagnóstico de la enfermedad hemorroidal es la rectosigmoidoscopia, un procedimiento que se realiza en el consultorio y sirve para detectar otras anomalías que pudieran presentarse hasta los 25 cm del margen anal y dar lugar a sangrado transanal similar al de la enfermedad hemorroidal, como carcinomas o proctitis ulcerosas o de tipo parasitario o inflamatorio.

En caso de hemorragia activa o crónica deben realizarse exámenes de laboratorio para valorar las condiciones generales del paciente, como una citometría hemática completa, y, en caso de ameritar tratamiento quirúrgico, química sanguínea, tiempos de coagulación y todos los exámenes que se consideren necesarios.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deberá realizarse principalmente con todas las patologías que pudieran dar lugar a rectorragia, dolor y masas anales, como:



**Figura 33–3.** Aspecto de hemorroides internas grado I por anoscopia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

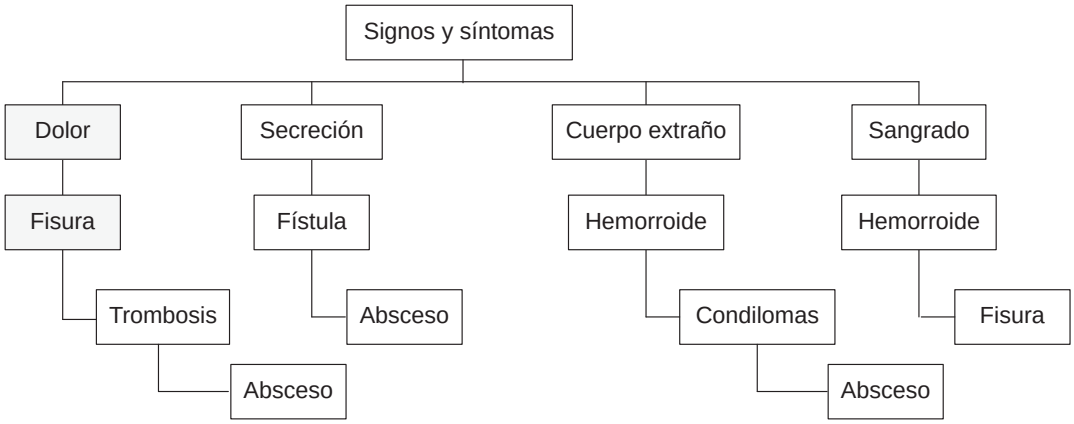



**Figura 33–4.** Entidades más frecuentes con las que debe hacerse diagnóstico diferencial en la enfermedad hemorroidal.

a. Presencia de colgajos cutáneos anales (estructuras normales de la región perianal).
b. Cáncer colorrectal o anal.
c. Colitis ulcerativa crónica inespecífica.
d. Disentería infecciosa.
e. Fisuras.
f. Fístulas.
g. Abscesos.
h. Papila anal hipertrófica.
i. Pólipos rectales.
j. Melanomas.
k. Condilomas anales.
l. Prolapso rectal.

En la mayoría de los casos la exploración proctológica cuidadosa permite establecer con certeza el diagnóstico diferencial con estas entidades; sin embargo, es importante diferenciarla de las patologías que se presentan con más frecuencia, tal como lo muestra el diagrama de flujo de la figura 33–4.

## EVOLUCIÓN

La enfermedad hemorroidal se considera una patología crónica y progresiva que puede llegar a complicarse con trombosis hemorroidal, que se caracteriza por dolor anal de inicio súbito, aumento de volumen con presencia de masa violácea única o múltiple, prolapso de la mucosa hemorroidal, hemorragia por ulceración de la mucosa o de la piel que cubre las hemorroides (figura 33–5). Es raro que los paquetes hemorroidales puedan malignizarse; sin embargo, se considera que en general 1% de las piezas enviadas para estudio de patología después de una hemorroidectomía pueden presentar esta complicación.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento conservador

La mayoría de los pacientes tienen hemorroides grado I a II, las cuales suelen mejorar con tratamiento conservador. Éste consiste en administrar una dieta blanda, con alto contenido de fibra, con lo cual se establece un patrón adecuado en la consistencia de las heces que evita la inflamación de la mucosa y el dolor local. En algunos casos será necesario administrar formadores de

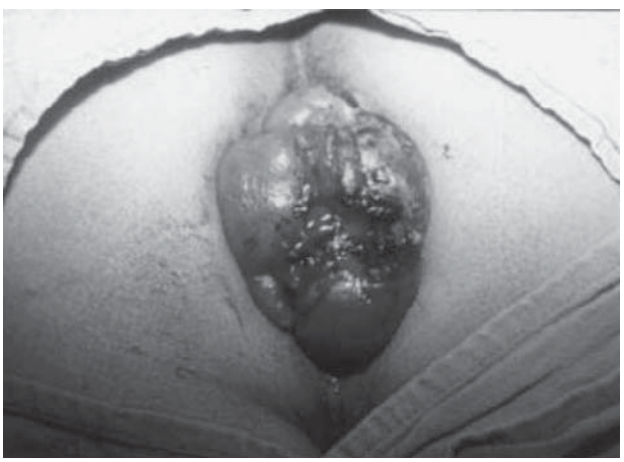


**Figura 33–5.** Trombosis hemorroidal múltiple con prolapso de mucosa y datos de hemorragia reciente.

bolo fecal, como los extractos de *Psyllium* o de algunos mucílagos, en forma adicional para lograr un bolo fecal suave, que no lastime la región perianal y prevenga la constipación.

Una medida que alivia en forma importante las molestias y contribuye a la desinflamación de los paquetes hemorroidales son los baños con agua tibia (baños de asiento), que deben realizarse dos o tres veces al día, ya que contribuyen a desinflamar la región perianal y a disminuir la intensidad del dolor. Además, debe promoverse en estos pacientes la limpieza adecuada, recomendándoles que se realicen un lavado al final de cada evacuación y que utilicen gasas o algodón en vez de papel higiénico.

Las pomadas y los supositorios que contienen anestésicos locales antiinflamatorios y corticosteroides pueden hacer que los síntomas de esta enfermedad desaparezcan, pero no la eliminan. Incluso el abuso de estos productos causa modificaciones histológicas de la piel y mucosas que le dejan una memoria (mnemodermias), y aunque posteriormente con el tratamiento quirúrgico se cure la enfermedad, el paciente puede seguir manifestando sintomatología como si aún persistiera la enfermedad. Entre las opciones no quirúrgicas para el tratamiento de esta enfermedad están las siguientes:

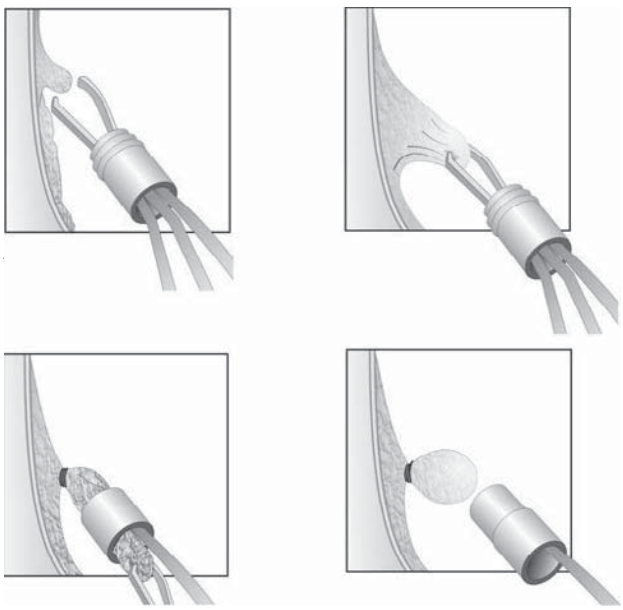
## Ligadura con bandas

Se utiliza para el tratamiento de las hemorroides internas (no para las externas, por el peligro de causar dolor). Se trata de una técnica sencilla, fácil de aplicar y cómoda para el paciente, y puede realizarse en hemorroides simples y en trombosadas. La técnica consiste en hacer una tracción suave sobre la parte más prominente del paquete hemorroidario y deslizar hasta su base una liga de hule o Silastic®; con ello se produce necrosis del paquete y finalmente una úlcera en la mucosa que cicatriza, lo que deja tejido fibroso en donde no volverá a formarse dilatación venosa (figura 33–6).

No requiere preparación previa ni ningún procedimiento anestésico; es recomendable ligar sólo dos o tres paquetes en cada sesión, pudiendo realizarse la ligadura de los restantes en otras sesiones programadas. Las complicaciones más importantes de este procedimiento son raras (2.5%), pudiendo producirse hemorragia (0.4%), dolor anal, retención urinaria (< 1%), infección en el sitio de la herida y sepsis pélvica (2.5%). Sin embargo, los resultados son excelentes y a largo plazo, y se obtiene la satisfacción del paciente en 90% de los casos, con una tasa de efectividad de 65 a 85%.

## Escleroterapia

El empleo de soluciones esclerosantes (fenol, quininas, urea) es también aceptado universalmente para el tratamiento de las hemorroides internas grados I y II. Se debe aplicar la sustancia esclerosante con una aguja fina en la mucosa adyacente y NUNCA aplicarla en el interior del vaso dilatado. Este producto causa una gran reacción inflamatoria que oblitera el paso de la sangre. Las complicaciones son muy escasas, con una tasa de efecti-



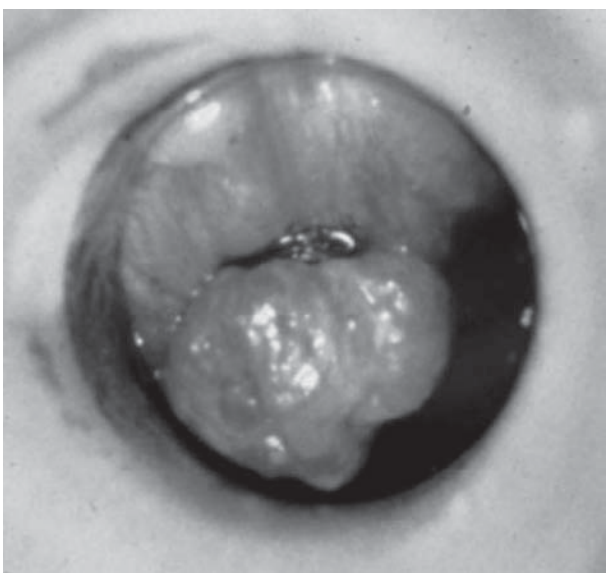


**Figura 33–6.** Procedimiento en el que se ejemplifica la colocación de una liga en un paquete hemorroidal interno.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vidad reportada de 75 a 85%; sin embargo, la mayoría de los proctólogos prefieren la colocación de ligas.

### Criocirugía

Esta técnica consiste en la aplicación de hidrógeno líquido o bióxido de carbono con crioprobetas, lo cual produce congelación y la consecuente necrosis del paquete hemorroidario. Pueden tratarse todos los paquetes en una sola sesión; sin embargo, la lesión de los tejidos no es controlable y las heridas tardan en cicatrizar de seis a ocho semanas. Se han reportado infecciones locales severas que en ocasiones han desencadenado cuadros de septicemia, por lo cual no se emplea la criocirugía como procedimiento rutinario.

### Electrocoagulación

Se ha manejado como un procedimiento de estancia hospitalaria corta en hemorroides internas. Por desgracia tampoco es controlable la corriente eléctrica, que básicamente destruye los paquetes e induce necrosis en los tejidos y puede dañar estructuras profundas que afecten la defecación. En los últimos años se han utilizado instrumentos como el LigaSure® o el bisturí armónico, con la finalidad de disminuir el daño a tejidos adyacentes a las hemorroides enfermas; sin embargo, sus resultados tampoco son alentadores.

### Fotocoagulación

Este procedimiento incluye tanto la aplicación de rayos infrarrojos como láser, y se emplea en las hemorroides sintomáticas. El efecto es producir coagulación y necrosis de los paquetes con buenos resultados, y también se emplea como cirugía ambulatoria. Ambos procedimientos requieren equipo especial (que es caro) y se recomienda efectuar un solo paquete por sesión, debiendo dedicarse el número de veces que se requiera para erradicar todas. Esto hace que tenga un costo muy elevado; se obtienen los mismos resultados que con la aplicación de ligas.

## Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico sigue siendo en la actualidad el procedimiento de elección en las hemorroides grados III y IV, así como en las externas de menor grado que no responden a las medidas conservadoras. La técnica aceptada universalmente es la de Ferguson, resección y ligadura del paquete hemorroidal (figura 33–7). Algunos cirujanos realizan la sutura de toda la herida quirúrgica, aunque la mayoría hacen la sutura primaria de la mucosa tan sólo hasta la línea dentada, dejando que cicatrice por segunda intención la piel de la región perianal. Esta técnica es segura, sencilla y efectiva, y la morbilidad es de menos de 0.5% y permite efectuar la resección del paquete, identificando satisfactoriamente los elementos anatómicos de la región. Resuelve tanto las hemorroides internas como las externas y sus complicaciones, y permite una cicatrización rápida de la lesión. La desventaja es que requiere la aplicación de anestesia regional y hospitalización.

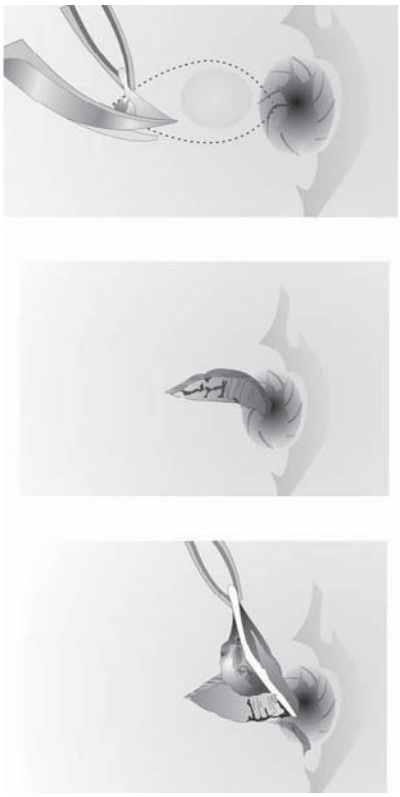


**Figura 33–7.** Hemorroidectomía con técnica de Ferguson (resección y ligadura).

## Nuevas modalidades de tratamiento

El procedimiento para prolapso hemorroidal (PPH) descrito por Longo consiste en realizar una hemorroidopexia (no una hemorroidectomía) por medio de una engrapadora circular de 33 mm, utilizada en casos de hemorroides internas con afección circunferencial grado III y IV que tengan cierto grado de reducción a la hora de la exploración. Este procedimiento tiene la ventaja de que el dolor posoperatorio del paciente es menor o

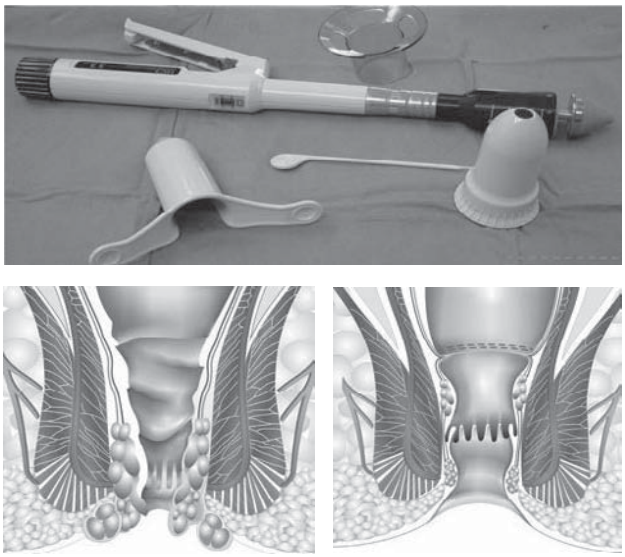


**Figura 33–8.** Técnica de aplicación de PPH.

nulo, y también hay disminución en los días de estancia intrahospitalaria. Sin embargo, las tasas de complicaciones son altas, llegando a presentarse retención urinaria en 4.9% de los casos, sangrado en 4.3%, dolor posoperatorio en 1.6%, estenosis en 1.4%, hematoma en 0.05%, dehiscencia de la anastomosis en 0.08% y recurrencia en 0.3%; además, también aumenta el costo de la atención médica del paciente por el uso de la engrapadora. Para la aplicación de esta técnica se necesita cierto grado de entrenamiento, a fin de disminuir en la medida de lo posible las complicaciones que presenta (figura 33–8).

### Desarterialización hemorroidal terminal

La desarterialización hemorroidal terminal consiste en la aplicación de puntos de material de sutura absorbible; es guiada por medio de ultrasonido endoanal y se buscan los flujos arteriales hemorroidales. También se han reportado buenos resultados en cuanto al dolor posoperatorio; sin embargo, las tasas de recidiva con esta técnica aún son altas. En general, y de acuerdo con los niveles de evidencia y los grados de recomendación para las modalidades del tratamiento de la enfermedad hemorroidal, están aceptadas las modalidades descritas en el cuadro 33–1.

**Cuadro 33–1. Modalidades de tratamiento de la enfermedad hemorroidal**

| Condición | Tipo de tratamiento |
|---|---|
| Hemorroides externas | Asintomáticas: no requieren tratamiento<br>Sintomáticas: escisión |
| Hemorroides grado I | Medidas higiénico–dietéticas, ligadura con bandas, electrocoagulación |
| Hemorroides grado II | Ligadura con bandas, electrocoagulación |
| Hemorroides grado III | Ligadura con bandas, electrocoagulación, hemorroidectomía convencional o hemorroidopexia PPH |
| Hemorroides grado IV | Ligadura con bandas, electrocoagulación, hemorroidectomía convencional o hemorroidopexia PPH |

## PRONÓSTICO

La enfermedad hemorroidal tiene un índice de curación de hasta 99%, tanto con el empleo de tratamiento conservador como con la ligadura y la aplicación de rayos infrarrojos en casos grados I y II, tanto internas como externas. Asimismo, la cirugía ofrece curación hasta en 95% de los casos de grados III y IV, ya sean sólo sintomáticas o si presentan complicaciones.

El mal pronóstico puede deberse a un mal diagnóstico o a un procedimiento quirúrgico inadecuado.

## REFERENCIAS


1. Bernal JC, Enguix M, López GL, García RJ, Trullenque PR: Ligadura con bandas de hemorroides en una unidad colorrectal. Un estudio prospectivo. *Rev Esp Enf Dig* 2005;97: 38.
2. Charúa GL, Chirino PA, Navarrete CT, Osorio HR, Avendaño EO: Manejo alternativo no quirúrgico de la enfermedad hemorroidaria. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:284.
3. Díaz SJ: Hemorroides. En: Roesch DF: *Gastroenterología clínica.* 1ª ed. México, El Manual Moderno, 1999:260.
4. Ganchrow JA, Mazier WP, Friend WG: Hemorrhoidectomy revisited–a computer analysis of 2 038 cases. *Dis Colon Rectum* 1971;14:128.
5. Gupta PJ, Heda PS, Kalaskar S: Radiofrequency ablation and plication–a new technique for prolapsing hemorrhoidal disease. *Curr Surg* 2006;63:44.
6. Harb GA, Sous AH, Rovelo JM, Souza JV, Benicio F *et al.:* Stapled hemorrhoidectomy: initial experience of a Latin American group. *J Gastrointest Surg* 2003;7:809.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7. Iyer VS, Shrier I, Gordon PH: Long–term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1364.
8. Jayaraman S, Colquhoun PH, Malthaner RA: Stapled *versus* conventional surgery for hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
9. Kaidar PO, Person B, Wexmner SD: Hemorrhoidal disease. A comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007;17:235.
10. MacRae HM, McLeod RS: Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. *Dis Colon Rectum* 1995;248–251.
11. Maizer WP: Hemorroides, fisuras y prurito anal. *Clin Quirur N Am* 1994;M6:1339.
12. Marques CF, Nahas SC, Sobrado CW, Habr GA, Kiss DR: Early results of the treatment of internal hemorrhoid disease by infrared coagulation and elastic banding: a prospective randomized cross–over trial. *Tech Coloproctol* 2006;10: 312.
13. Miguel M, Oteiza F, Ciga M, Ortiz H: Tratamiento quirúrgico de las hemorroides. *Cirug Esp* 2005;78:15.
14. Pope CE: Anorrectal complications of pregnancy. *Am J Surg* 1952;84:579–591.
15. Pardo GA: Padecimientos de recto y ano. En: Villalobos PJ: *Introducción a la gastroenterología.* 3ª ed. México, Méndez, 1996:590.
16. Rud LNW: Hemorrhoidectomy: how to do it, ligation with and without cryosurgery in 3 000 cases. *Dis Colon Rectum* 1979;20:186.
17. Ruiz MF: Hemorrhoidectomy: how to do it, semiclosed technique. *Dis Colon Rectum* 1977;20:177.
18. Schottler JL, Baicos EG, Goldberg SM: Postpartum hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1973;16(5):395–396.
19. Segnore AJ, Mazier WP, Luchtefeld MA: Treatment of advanced hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum* 1993;36: 1042.
20. Shao WJ, Li GC *et al.:* Systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 2008;147–160.
21. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS: Rubber band ligation *versus* excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
22. Smith LE, Goodreau JJ: Operative hemorrhoidectomy *vs.* cryodestruction. *Dis Colon Rectum* 1979;22:10.
23. Vargas DA: Enfermedad hemorroidal. En: Vargas DA: *Gastroenterología*. 2ª ed. México, McGraw–Hill Interamericana, 2002:276.
24. Wolkomir AF, Luchtefeld MA: Surgery of symptomatic hemorrhoids and anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1993;36: 545.

Capítulo 34

# Fístulas y abscesos anorrectales

*Alfonso Canales Kai, José Luis Díaz Salcedo, Federico Roesch Dietlen*

## DEFINICIÓN

El absceso y la fístula anorrectal son dos componentes del mismo padecimiento que se presentan como consecuencia de una infección supurativa anorrectal. El absceso es el contenido purulento que se localiza en el recto terminal o en el conducto anal. La fístula es un conducto fibroso que comunica el orificio primario localizado en la mucosa del canal anorrectal con un segundo orificio localizado en la piel perianal, que se denomina secundario y corresponde al estadio crónico de la enfermedad.

## FRECUENCIA

Los abscesos y la fístula anorrectal son poco frecuentes y la edad de presentación oscila entre los 20 y los 50 años de edad, aunque la mayoría se localizan entre la tercera y la cuarta décadas de la vida y son más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino en una proporción de 3:1.

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las pruebas sugieren que la infección de las glándulas anales es la causa más común de los abscesos. Las bacterias aisladas con más frecuencia de los abscesos son las enterobacterias: *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Enterococcus* y *Bacteroides fragilis.* Estas bacterias contenidas en el bolo fecal se alojan en los conductos anales y después en las glándulas, donde dan lugar a microabscesos, sobre todo propiciados por la existencia de traumatismos del conducto anal y el recto, constipación o diarrea, incluso el pH de las evacuaciones y el consumo excesivo de bebidas alcohólicas.

Sin embargo, existen enfermedades específicas que permiten el desarrollo de la enfermedad en ausencia de infección criptoglandular primaria, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, las neoplasias, la tuberculosis, la actinomicosis, el linfogranuloma venéreo, la proctitis posterior a radiación y la enfermedades que cursan con inmunodepresión, como el SIDA, la leucemia o el linfoma.

## FISIOPATOLOGÍA

Casi todos los abscesos anorrectales se inician en la línea anorrectal y se unen a las criptas anorrectales, las cuales poseen conductos y ramas tubulares angostos, que se extienden en la submucosa y el interior del músculo esfínter interno; más aún, la infección de las glándulas anales da lugar a microabscesos, los cuales crecen y ocasionan una mayor destrucción de los tejidos adyacentes, llegando a formar verdaderos abscesos. Si estos abscesos no son tratados en forma oportuna, la presión en su interior ocasionará el drenaje del tejido purulento a través del desarrollo de la comunicación hacia la piel

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

perianal, estableciéndose un trayecto fistuloso entre la cripta correspondiente, donde se encuentra el orificio primario y la piel perianal, que albergan el orificio secundario, quedando establecida de esta manera la fístula anorrectal.

## CLASIFICACIÓN

Los abscesos y las fístulas anorrectales se clasifican de acuerdo con su situación anatómica y su vía potencial de drenaje en (figura 34–1):

### Abscesos

#### Abscesos intermusculares bajos

Localizados en la parte inferior de los músculos puborrectales y los elevadores del ano. Este tipo de abscesos se dividen a su vez en:

1. Perianales.
2. Submucosos.
3. Interesfinterianos.
4. Isquiorrectales.

#### Abscesos intramusculares altos

Se extienden por arriba de estos músculos y se clasifican en pelvirrectales, retrorrectales o retrovesicales.

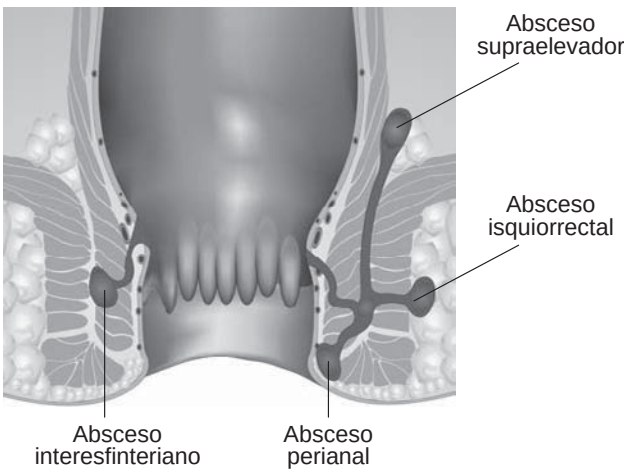



**Figura 34–1.** Clasificación de los abscesos intermusculares bajos.

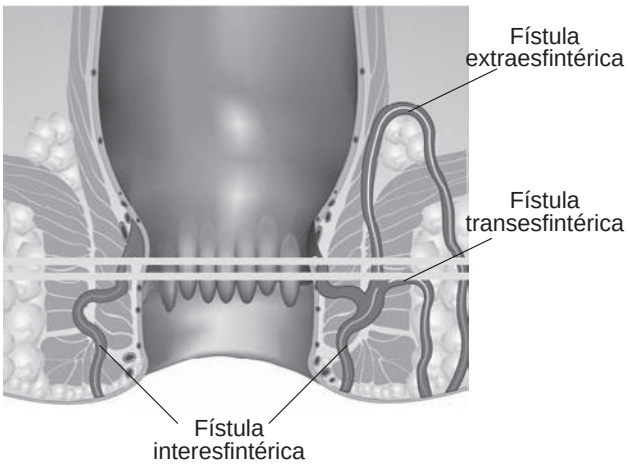



**Figura 34–2.** Clasificación de las fístulas anorrectales.

### Fístulas

#### Interesfinterianas

Surge cuando el trayecto fistuloso pasa a través de un plano que separa ambos esfínteres (figura 34–2).

#### Transesfinterianas

El trayecto atraviesa ambos esfínteres.

#### Supraesfinterianas

El trayecto se dirige hacia arriba y pasa por debajo del músculo puborrectal, para formar un orificio fistuloso secundario en la piel perianal.

#### Extraesfinterianas

El trayecto se extiende arriba del elevador del ano, lo atraviesa y recorre la fosa isquiorrectal para formar un orificio secundario en la piel.

## CUADRO CLÍNICO

En los abscesos la principal manifestación es el dolor agudo, que es exacerbado por la defecación, los movimientos y la posición sentada, y se incrementa rápidamente. Suele estar acompañado de fiebre, malestar y sensación de cuerpo extraño en el recto. Se pueden tener en cuenta los antecedentes de constipación, diarrea o

trauma anorrectal. La inspección del periné revela los signos cardinales de enrojecimiento, tumoración y edema de la región donde se localiza el absceso, pero la exploración digital se dificulta por el dolor, por lo que se requiere analgesia o anestesia para completar el examen anorrectal. Si se logra introducir el dedo hacia el ámpula rectal, se notará una masa blanda y dolorosa que comprime la pared lateral.

El síntoma principal de las fístulas es el drenaje de material purulento en un paciente con historial previo de absceso. Se acompaña de molestias locales al momento de la defecación, prurito anal o salida de material fecal por el orificio de la piel. La inspección de la región perianal suele mostrar una pápula roja por la que drena material purulento o contenido intestinal, y que corresponde al orificio secundario de la fístula, situado en una glándula anal infectada fuera de la línea dentada. Debe complementarse el estudio mediante anoscopia o rectosigmoidoscopia para identificar el orificio primario en la mucosa del recto.

Cuando se observan múltiples orificios secundarios perianales se debe pensar en la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal o en linfogranuloma venéreo.

## ESTUDIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

El estudio integral del paciente con absceso y fístula anorrectal debe completarse con:

- Cultivo de la secreción. En general se encuentran gérmenes gramnegativos: *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Enterococcus* y *Bacteroides fragilis,* así como *Staphylococcus aureus* y rara vez anaerobios, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Mycobacterium tuberculosis.* Es muy importante el correcto empleo de antimicrobianos, los cuales deben elegirse en primera instancia; un ejemplo son las cefalosporinas de segunda o tercera generación.
- Rectosigmoidoscopia flexible o colonoscopia. Se practican si hay sospecha de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), linfogranuloma venéreo o hidroadenitis supurativa.
- Fistulografía. Se ha hablado mucho al respecto de este procedimiento, pero la experiencia revela que casi nunca es necesario efectuarla, además de que el estudio llega a presentar hasta 84% de falsas positivas.
- Manometría anorrectal. Se considera que la utilización de estudios manométricos en pacientes con fístulas anorrectales debe ser selectiva en los que tengan cirugía anterior, multíparas, desgarros perineales y riesgo de incontinencia.
- Biopsia. Se lleva a cabo si se sospecha de enfermedad de Crohn, cáncer u otra dolencia.
- Ultrasonido endorrectal. Este método ha sido útil para seguir el trayecto de las fístulas, sobre todo cuando son largas y tortuosas.

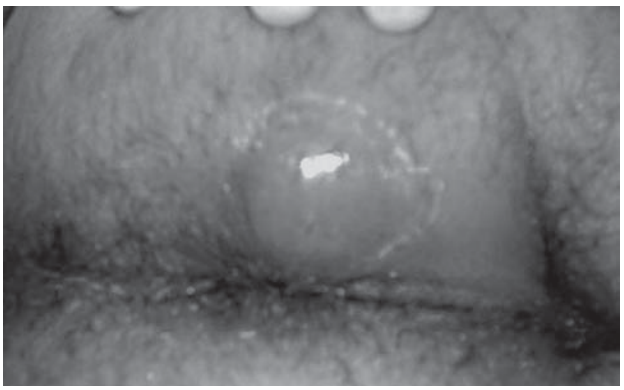


**Figura 34–3.** Aspecto de absceso perianal sobre la pared lateral.



**Figura 34–4.** Orificio secundario de fístula perianal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este diagnóstico debe hacerse en presencia de fístula anal de origen tuberculoso, enfermedad de Crohn, CUCI, hidroadenitis supurativa crónica, linfogranuloma venéreo y quiste pilonidal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 34–5.** Canulación de fístula perianal.

## EVOLUCIÓN

El diagnóstico temprano de la enfermedad, su manejo agresivo mediante debridación quirúrgica y el empleo de antimicrobianos de amplio espectro permiten que la enfermedad tenga una buena evolución en la mayoría de los casos, con cifras de morbimortalidad menores de 10%. Sin embargo, si se demora el tratamiento o si el paciente tiene comprometida la inmunidad, suelen desarrollarse necrosis severa de los tejidos y extensión rápida y progresiva de la infección, lo cual ocasiona septicemia y eleva la cifra de mortalidad hasta 28%.

## TRATAMIENTO

En los pacientes en buenas condiciones con abscesos superficiales de localización perineal o isquiorrectal se debe realizar el drenaje con anestesia local y como paciente externo. El resto de los pacientes deben ser drenados en la sala de operaciones con una anestesia adecuada. En los pacientes con abscesos de regular a gran tamaño y con celulitis perianal, así como en las personas con diabetes o con enfermedades concomitantes, se debe iniciar de inmediato la cobertura con antimicrobianos, dándole preferencia a las cefalosporinas de segunda o tercera generación, y modificar el esquema con el resultado del cultivo y de la sensibilidad microbiana del germen aislado.

El manejo posoperatorio debe incluir aseo cuidadoso de la región, emplear baños de agua, analgesia, mantener una evacuación pastosa; es recomendable efectuar dilataciones del esfínter anal a diario después de la primera semana de operado.

Las fístulas anorrectales deben manejarse con cirugía, la cual dependerá de la localización del trayecto fistuloso y de su relación con los esfínteres musculares; además, debe incluir la resección del orificio interior y la identificación y apertura en toda su extensión del trayecto, tratando de preservar la musculatura esfinteriana en la mayor medida posible.

En las últimas décadas se ha iniciado el manejo conservador de las fístulas con inyección de geles de fibrina a través del orificio externo, obteniéndose cicatrización sólo en 36% de los casos.

Se trata de un procedimiento con escasa morbilidad y no afecta la función esfinteriana; sin embargo, es de alto costo y más de 50% de los pacientes requerirán la opción quirúrgica por recidiva.

Para la remisión de las fístulas anorrectales que se presentan en la enfermedad inflamatoria intestinal se requiere un manejo adicional con derivados del ácido aminosalicílico e inmunopresores durante un tiempo prolongado; en ocasiones, algunos pacientes se someten a una proctocolectomía para su solución final.

## REFERENCIAS


1. Bartram C, Buchanan G: Imaging anal fistula. *Radiol Clin N Am* 2003;41:443.
2. Belliveau P, Thompson JP, Parks AG: Fistula in ano. Anometric study. *Dis Colon Rectum* 1983;26:152–154.
3. Buchanan GN, Bartram CL, Phillips RK, Gould SW, Halligan S *et al.:* Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1167.
4. Charúa GL, Osorio HR, Navarrete CT, Amador CR, Avendaño EO: Manejo quirúrgico de las fístulas anales. *Rev Gastroenterol Mex* 2004;69:230.
5. Christoforidis D: Who benefits from the anal fistula plug? *Dis Colon Rectum* 2010;53:1105–1106.
6. Christison LE, Hall JF, Wales PW, Bailey K, Terluk A *et al.:* Nonoperative management of perianal abscess in infants is associated with decreased risk for fistula formation. *Pediatrics* 2007;120:548–552.
7. Díaz SJ: *Fístulas y abscesos anorrectales en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2008.
8. Fazio VW, Wu JS: Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn de colon y recto. *Clin Quirur N Amer* 1997;1:207.
9. Gingold BS: Reducing the recurrence risk of fistula in ano. *Surg Ginecol Obstet* 1983;156:661–662.

10. González RC, Kaiser AM, Vukasin P, Beart RW, Ortega AE: Intraoperative physical diagnosis in the management of anal fistula. *Am Surg* 2006;72:11.
11. Guidi L, Ratto C, Semeraro S *et al.:* Combined therapy with infliximab and seton drainage for perianal fistulizing Crohn's disease with anal endosonographic monitoring: a single–centre experience. *Tech Coloproctol* 2008;12:111–117.
12. Halligan S, Bartram CI: MR imaging of fistula in ano: are endoanal coils the gold standard? *Am J Roentgenol* 2012;32: 175–194.
13. Hanley PH: Conservative surgical correction of horseshoe abscess and fistula. *Dis Colon Rectum* 1995;8:364–368.
14. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ: Fibrin glue in the treatment of anal fistulas. *Colorectal Dis* 2004;6:308.
15. Hyman N, O'Brien S, Osler T: Outcomes after fistulotomy: results of a prospective, multicenter regional study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:2022–2027.
16. Iannuzzi J: Anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1454–1455.
17. Johnson EK, Graw JU, Armstrong DN: Efficacy of anal fistula plug *vs.* fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006;49:371.
18. Jurczak F, Laridon JY, Raffaitin P, Pousset JP: Biological fibrin used in anal fistulas. *Ann Chirur* 2004;129:286.
19. Kuypers HC: Use of the seton in the treatment of extrasphincteric anal fistula. *Dis Colon Rectum* 1988;27:109–110.
20. Malik AI, Nelson RL: Surgical management of anal fistulae: a systematic review. *Colorectal Dis* 2008;10:420–430.
21. Marks G, Chase WV, Mervine TB: The fatal potential of fistula in ano. With abscess, analysis of 11 deaths. *Dis Colon Rectum* 1973;16:224.
22. Marti MC, Givel JS: Pregnancy and proctological disease. En: Marti MC, Givel JS: *Surgery of anorectal disease with pre–a postoperative management.* Nueva York, Springer–Verlag, 1990:305–309.
23. Mínguez PM, García GE: Utilidad del ultrasonido anal en la fístula anal. *Rev Esp Enf Dig* 2006;98:563.
24. Murad RS, Regadas FP, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G *et al.:* Anatomic characteristics of anal fistula on three–dimensional anorectal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2011;54:460–466.
25. Pardo GA: Padecimientos del recto y ano. En: Villalobos PJ: *Introducción a la gastroenterología*. 3ª ed. México, Méndez, 1996:590.
26. Parks AG: Fistula in ano. *Dis Colon Rectum* 1976;19:520–528.
27. Parks AG: Pathogenesis and the treatment of fistula in ano. *BMJ* 1961:1:463–461.
28. Pascual MI, García OD, Martínez PM, Pascual MJ: Es útil el empleo de ultrasonido endoanal en las fístulas anales. *Rev Esp Enf Dig* 2005;97:323.
29. Pearl RK, Andrews JR, Orsay CP: Role of the seton in the management of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:573.
30. Ratto C, Parello A, Costamagna G, Doglietto G: Endoanal ultrasound–guided surgery for anal fistula. *Endoscopy* 2005; 37:722.
31. Rosa G, Loili P, Piccinelli D, Mazzola F, Bonomo S: Fistula in ano: anatomoclinical aspects, surgical therapy and results in 844 patients. *Tech Coloproctol* 2006;10:215.
32. Rosen L: Absceso fistuloso anal. *Clin Quirurg N Am* 1994;6: 1353.
33. Safar B, Jobanputra S, Sands D, Weiss EG, Nogueras JJ *et al.:* Anal fistula plug: initial experience and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2009;52:248–252.
34. Sangwan YP, Rosen L, Reither RD: Is simple fistula–in–ano simple? *Dis Colon Rectum* 1994;37:885.
35. Serour F, Gorenstein A: Characteristics of perianal abscess and fistula–in–ano in healthy children. *World J Surg* 2006; 30:467–472.
36. Van Koperen PJ, Bemelman WA, Gerhards MF, Janssen LW, van Tets WF *et al.:* The anal fistula plug treatment compared with the mucosal advancement flap for cryptoglandular high transsphincteric perianal fistula: a double–blinded multicenter randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2011;54: 387–393.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 35

# Prolapso rectal

*Alfonso Gerardo Pérez Morales, Alfonso Canales Kai, Juan Carlos Castellanos Juárez, Federico Roesch Dietlen*

## DEFINICIÓN

El prolapso rectal es la salida o protrusión de una o todas las capas del recto a través del orificio anal.

## FRECUENCIA

El prolapso rectal es una entidad poco frecuente; se sabe que la edad pediátrica es el grupo etario en el que menos se presenta. En los niños suele asociarse a defectos congénitos tales como espina bífida, mielomeningocele, fibrosis quística, o bien a infecciones parasitarias; suele ocurrir durante la defecación y usualmente se resuelve en forma espontánea. La mayoría corresponden a la variedad de prolapso parcial.

En general es una patología que se presenta más en el adulto mayor (> 70 años de edad), predomina en el sexo femenino en una relación 10:1. En EUA se calcula una incidencia de 2.5 casos por cada 100 000 habitantes. En México no hay cifras estadísticas; sin embargo, en una revisión de los últimos 20 años (1990 a 2010) en dos hospitales de concentración que cuentan con el servicio de coloproctología (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" [INNSZ], Hospital Central Militar), esta entidad representó de 0.1 a 0.3% del total de consultas, unos 10 casos por año, y de éstos se operan de 4 a 6 por año (por hospital), siendo el prolapso rectal grado II la presentación más frecuente.

## CLASIFICACIÓN

Existen muchas clasificaciones para tratar de describir esta entidad; sin embargo, ninguna se considera completa o universal, ya que no incluyen los problemas de incontinencia asociados que presentan la mayoría de los pacientes con prolapso rectal. No obstante, la clasificación más aceptada en la literatura a nivel mundial es la clasificación de Bears, que divide el prolapso rectal en dos grandes grupos:

a. Incompleto, el que se refiere al prolapso únicamente de la mucosa rectal.
b. Completo, en el que hay prolapso de todas las capas del recto (figuras 35–1 y 35–2). El prolapso completo se divide a su vez en grados:
   - Grado I: prolapso oculto o intosucepción.
   - Grado II: visibilidad externa al pujar.
   - Grado III: prolapso visible (sin necesidad de hacer pujar al paciente).

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto varias teorías para explicar por qué algunos pacientes son más susceptibles a desarrollar esta enfermedad; sin embargo, aún no se sabe la causa específica de su formación. Se considera que participan factores predisponentes tales como:

a. Edad.
b. Cirugías previas (histerectomía).
c. Multiparidad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

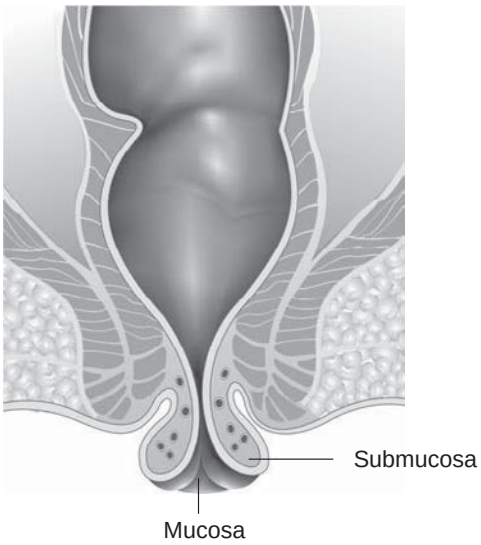



**Figura 35–1.** Prolapso parcial. Evaginación de la capa mucosa y submucosa a través del ano.

d. Estreñimiento (que se presenta hasta en 52% de los pacientes).
e. Déficit anatómico a nivel pélvico.
f. Diversos padecimientos que aumentan la presión intraabdominal, tales como la enfermedad obstructiva broncopulmonar crónica, las uropatías obstructivas, así como diversas enfermedades neurológicas (esclerosis), psiquiátricas e infecciosas (tricocéfalo).

Existen diversas teorías que tratan de explicar su fisiopatología, entre ellas la de Mosckowitz, quien en 1912 consideró que la procidencia se debía a un defecto en el piso pélvico, como alteración primaria, y que las alteraciones intestinales eran secundarias al mismo. Esta hipótesis fue sustentada por Nigro, que en 1972 estableció que la acción de la estabilidad del recto es eminentemente anatómica y en ella intervienen el tejido conectivo perianal, los factores esqueléticos dados por las curvaturas de la columna vertebral en esta región y los músculos elevadores del ano, cuya porción puborrectal es la más trascendente en su acción de pinza, que elevan la parte inferior del recto en dirección del arco púbico para lograr la compresión de las estructuras contra el pubis y, por ende, influir en la abertura del piso pélvico.

Otra teoría que pretende explicar las alteraciones de la procidencia la sustentan Ripstein y Beahrs, quienes demostraron mediante estudios cinerradiológicos la invaginación de la unión rectosigmoidea en forma progresiva y recurrente, que hace que los puntos de fijación se desplacen cada vez más abajo y, por ende, alteren las estructuras anatómicas del piso pélvico.

Por otro lado, también se ha demostrado que en la fisiopatología de la presentación de esta enfermedad tienen un papel importantísimo las alteraciones anatómicas y fisiológicas que presente el paciente de forma previa. Por ejemplo, se encontró que son más susceptibles a desarrollar prolapso rectal los pacientes que por cualquier causa tengan:

a. Diastasis del músculo elevador del ano.
b. Debilidad de la fascia endopélvica.
c. Un fondo de saco de Douglas *(cul–de–sac)* anormal.
d. Colon rectosigmoides redundante.
e. Esfínter anal patuloso.
f. Pérdida de la horizontalidad del recto y falta de fijación sacra.
g. Pérdida de la sensibilidad rectal.
h. Disfunción del esfínter anal interno.
i. Denervación del músculo puborrectalis.
j. Pérdida del reflejo rectoanal inhibitorio y del reflejo del esfínter anal interno.

Aunque ambas corrientes tienen fundamentos concretos y las alteraciones que las sustentan son reales, aún existe discrepancia acerca de cuál es la alteración primaria que dispara los mecanismos que producen el prolapso.

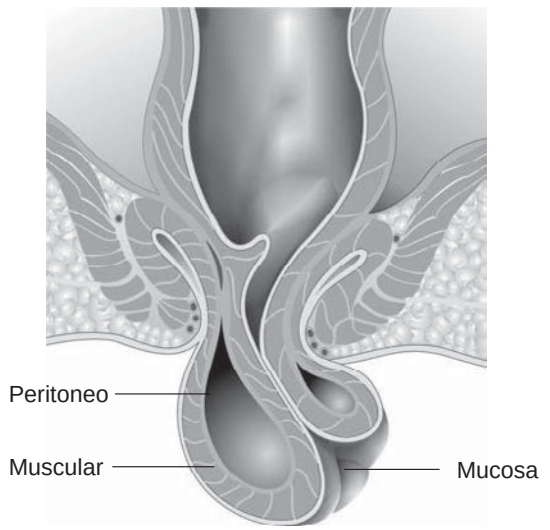



**Figura 35–2.** Prolapso total con evaginación de todas las capas del recto a través del ano.

## CUADRO CLÍNICO

Los síntomas que se presentan son más frecuentes en general a la hora de defecar; suele aparecer una masa

transanal que desaparece al contraer el esfínter; conforme pasa el tiempo, esta masa se hace más grande y la reducción tiene que hacerse en forma digital. En muchos de los casos la tos o cualquier esfuerzo ocasionan el prolapso, que puede llegar a medir entre 12 y 15 cm de longitud. De manera casi constante se presenta secreción mucosa y a veces sanguinolenta. Otros síntomas que pueden presentarse son sensación de evacuación incompleta, tenesmo, evacuaciones fragmentadas o bien incontinencia fecal o constipación.

La constipación prevalece en casi todos los casos de prolapso rectal y consiste en evacuar heces escasas, que dejan una insatisfacción al defecar, por lo que el paciente tiene que defecar varias veces al día.

La protrusión del recto es el mejor síntoma del prolapso y se puede demostrar al solicitarle al paciente que se ponga de pie o realice un esfuerzo abdominal, con lo cual se puede apreciar mejor.

El diagnóstico es fácil de hacer mediante la inspección de la región perianal; hay presencia de un ano patuloso, se identifica una gran superficie mucosa con surcos o pliegues circulares alrededor del orificio de la luz intestinal, que se localiza habitualmente en un punto posterior. La coloración varía de rojiza cuando el prolapso es reciente a color vino cuando el prolapso ha estado presente varias horas o tiene datos de encarceramiento (prolapso irreductible). En ocasiones se puede ver una mucosa rectal ulcerada y friable, y al tacto rectal el tono del esfínter está disminuido (figura 35–3).

Es importante recalcar que el paciente con prolapso rectal debe ser muy bien protocolizado antes de ofrecérsele un tratamiento quirúrgico definitivo, ya que hay que descartar la presencia de otras patologías asociadas (como cáncer sincrónico de colon, úlcera rectal solitaria), así como definir el pronóstico posoperatorio en cuanto a su estado de continencia, o bien si la sintomatología del paciente es más hacia la constipación. Por ello son útiles los siguientes estudios de fisiología colo–anorrectal:

- Colonoscopia larga: ayuda a descartar patologías agregadas.
- Colon por enema: por la presencia de colon sigmoides redundante muy frecuente en pacientes con prolapso y constipación.
- Manometría anorrectal, latencia de nervios pudendos, electromiografía: ayudan a definir el pronóstico en cuanto a la continencia posoperatoria.
- Defecografía y pruebas de incontinencia urinaria: indican alteraciones rectales o urológicas agregadas (rectocele, cistocele).
- Ultrasonido endoanal: ayuda a valorar el estado preoperatorio de los esfínteres anales y las alteraciones anales agregadas, como fístulas y lesiones esfintéricas ocultas.

El estudio del paciente suele complementarse con la realización de una anoscopia, pruebas electromiográficas, cinerradiográficas y de incontinencia rectal y urinaria, que debe realizar el personal entrenado con el equipo adecuado.



**Figura 35–3.** Aspecto de prolapso rectal total en una paciente de 64 años de edad.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El prolapso rectal debe diferenciarse del prolapso hemorroidario, que tiene los pliegues radiados hacia la luz intestinal, mientras que en el primero son circulares o concéntricos a la luz intestinal (figuras 35–3 y 35–4).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de esta entidad es evidentemente quirúrgico y consiste en restaurar, en la medida de lo posible, la anatomía de la región y de alguna forma también la función anorrectal. Se han descrito entre 80 y 120 diferentes procedimientos quirúrgico para su tratamiento, lo que indica el alto grado de dificultad que representa su manejo y que desgraciadamente no existe una técnica que sea universalmente aceptada. Los procedimientos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 35–4.** Aspecto de prolapso hemorroidal con sus pliegues radiados hacia la luz intestinal.

quirúrgicos más representativos se presentan en el cuadro 35–1.

También se han descrito algunas medidas no quirúrgicas para tratar de reducir el prolapso rectal, entre ellas la aplicación de azúcar o de hidróxido de potasio directamente a la mucosa prolapsada; sin embargo, no hay fundamentos científicos bien establecidos para su utilización. De acuerdo con el tipo y las dimensiones del prolapso las opciones de manejo con que se cuenta son las siguientes:

## Prolapso parcial

En virtud de que normalmente se presenta en niños y se acompaña de constipación, la primera medida consiste en entrenar al pequeño para que defeque sin tanto esfuerzo, después hay que colocarlo en posición de decúbito lateral, aplicar una almohadilla de gasa o algodón y presionar ambos glúteos; en ocasiones se recomienda el empleo de laxantes suaves. Se ha intentado la aplicación de soluciones esclerosantes, pero sus resultados son inciertos y, por lo tanto, poco recomendables; cuando el prolapso rectal incompleto se presenta en adultos y es muy sintomático se puede realizar resección de la mucosa redundante con engrapadora circular.

## Prolapso total

En la actualidad, el tratamiento del prolapso total es quirúrgico y existen numerosas técnicas que han sido utilizadas desde que el primer tratamiento introducido por Lisframe en el siglo XVII, quién efectuó una extirpación de recto.

Gracias al mejor conocimiento de las alteraciones funcionales y anatomopatológicas se han desarrollado mejores técnicas, las cuales se clasifican en:

- Procedimientos perianales.
- Procedimientos abdominales.

## Procedimientos perianales

El primer procedimiento descrito fue el realizado por Thiersch en 1891, quién llevó a cabo un cerclaje anal, con el fin de soportar y contener el prolapso mediante la reducción de la luz del orificio anal. Esta técnica se emplea en la actualidad solamente en pacientes seniles y con elevado riesgo anestésico y quirúrgico, porque es fácil de realizar, inclusive aplicando sólo anestesia local; sin embargo, puede producir una disfunción impor

**Cuadro 35–1. Procedimientos quirúrgicos más representativos utilizados en el tratamiento del prolapso rectal**

| Perineales | Abdominales |
|---|---|
| Procedimientos perineales | Suspensión y fijación |
| Rectosigmoidectomía perineal (Altemeier) | Sigmoidopexia (Pemberton–Stalker) |
| Resección de la mucosa rectal (Delorme) | Rectopexia presacral |
| Suspensión y fijación perineal (Wyatt) | Rectopexia lateral (Orr–Loygue) |
| Cerclaje anal (Thiersch) | Rectopexia anterior (Ripstein) |
| Resección transanal con engrapadora (STARR) | Rectopexia posterior (Wells, Notaras) |
| Plicación de la mucosa | Cabestrillo del puborrectal (Nigro) |
| Reparación del piso pélvico | Procedimientos de resección y fijación |
| Protectomia perineal + reparación de los músculos elevadores | Resección sigmoidea con rectopexia (Frykman–Goldberg) Tanto laparoscópico como convencional |

tante en la defecación, que puede llegar a la obstrucción, y recidiva del prolapso hasta en 56% de los casos.

Otra técnica fue la propuesta por Delmore en 1900, que consiste en la resección del intestino prolapsado con reanastomosis y reparación del piso pélvico; por desgracia, este procedimiento tiene una elevada morbimortalidad, debido a complicaciones, como abscesos, fístulas y estenosis, con una recidiva de hasta 38%.

## Procedimientos abdominales

La vía abdominal se prefiere con mucho a la vía perineal para el manejo del prolapso rectal completo debido a que en general se presentan menores tasas de recidivas con esta última; sin embargo, constituyen un reto quirúrgico importante para el cirujano que las realice. Con el avance en las técnicas quirúrgicas en cirugía laparoscópica, así como con el advenimiento de nuevas engrapadoras y del mejor entrenamiento de los cirujanos colorrectales, la reparación abdominal por vía laparoscópica se está convirtiendo en la primera opción para el tratamiento de esta problemática.

Frykman–Goldberg (1955) describe la técnica que consiste en la resección del sigmoides redundante con reanastomosis colorrectal; esta técnica se acompaña de morbilidad de hasta 10% y de recidivas de cerca de 18%.

Roscoe y Graham, y posteriormente Goligher, en 1958, realizaron la movilización completa del recto con sección de los ligamentos laterales, lo cual permitió la reducción del prolapso y la aproximación de los músculos elevadores del ano en su cara anterior; se obtuvieron muy buenos resultados, con recidivas de sólo 8%.

Por esta vía, en 1972 Nigro procedió al cierre de los elevadores del ano y a la colocación de una banda de teflón fijada al pubis con cierre del piso pélvico. Esto dio buenos resultados, comparables con la técnica anterior, y ese mismo año Ripstein realizó el mismo procedimiento, pero sin sección de los ligamentos laterales, gracias a lo cual las recidivas disminuyeron a 2.3%.

Con el advenimiento de las engrapadoras y el abordaje laparoscópico en la última década se ha intentado realizar la corrección del prolapso con implantes de malla para sostener el piso pélvico, sin modificar sustancialmente las técnicas de abordaje convencional, como la rectopexia posterior de Wells.

En un estudio realizado en Veracruz en 1990 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "ARC" del Instituto Mexicano del Seguro Social se utilizó la técnica de fijación del recto al promontorio del sacro con material de sutura y se obtuvieron buenos resultados en 98.72% de los casos. Hubo recidiva en un solo caso y se debió a un defecto en la técnica empleada, el cual se corrigió a los días, resolviéndose el prolapso. Por ello los autores consideran que es un procedimiento excelente para corregir el prolapso total (figura 35–5).

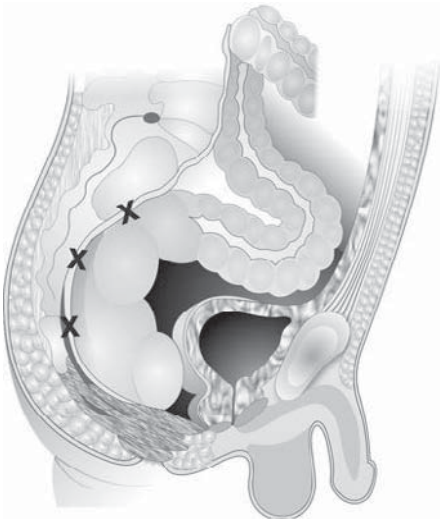


**Figura 35–5.** Fijación del recto al promontorio del sacro con puntos separados.

La vía abdominal para la corrección del prolapso resultó la más utilizada al hacer una revisión de la experiencia en el manejo quirúrgico del prolapso rectal en dos hospitales considerados de tercer nivel de la ciudad de México (INCMNSZ, HCM), siendo la rectopexia presacral por vía laparoscópica manoasistida la más frecuente, con índices de morbimortalidad bajos y con una recurrencia de 7 de los 42 (8%) casos operados de esta forma.

Es importante mencionar que una gran mayoría de los pacientes operados de prolapso rectal siguen teniendo algún grado de incontinencia, estreñimiento, disfunción vesical o sexual después de la intervención, lo que constituye un pronóstico reservado para ellos.

Con lo anteriormente mencionado puede concluirse que no hay hasta la fecha ningún procedimiento que se considere de elección para el manejo de esta entidad. Desgraciadamente la mayoría de los procedimientos sólo son aceptados por el cirujano que los realiza. Se tiene que individualizar y protocolizar muy bien a todos los pacientes con prolapso rectal para poder ofrecer mejores resultados anatomofisiológicos, debido a que es una patología de difícil manejo y amerita un manejo por parte de cirujanos entrenados en este tipo de problemas, así como un equipo multidisciplinario.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS


1. Baker R, Senagore AJ, Luchtefeld MA: Laparoscopic–assisted *vs.* open resection. Rectopexy offers excellent results. *Dis Colon Rectum* 1995;38:199–203.
2. Castellanos JJ, Tapia H, Gonzales CQ: Experiencia en el manejo quirúrgico del prolapso rectal en 2 hospitales de tercer nivel. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:6–12.
3. De Vogel PL, Kamastra PE: Rupture of the rectum with evisceration of small intestine through the anus: a complication of advanced rectal prolapse. Case report. *Eur J Surg* 1994;100:187–192.
4. Deen K, Grant E, Billinham C, Keighley M: Abdominal resection rectopexy with pelvic floor repair *versus* perineal rectosigmoidectomy and pelvic floor repair for full thickness rectal prolapse. *Br J Surg* 1994:81:302–306.
5. Delmore E: Sur le traitement des prolapsus du rectum totaux, par l'excision de la muqueuse rectale on recto–colique. *Bull Men Soc Chir Paris* 1900;26:498–493.
6. Frykman HM: Abdominal rectopexy and primary sigmoid resection of rectal procidentia. *Am J Surg* 1955;90:780–784.
7. Golberg SM, Madoff RD: Colpete rectal prolapse: an evaluation of management and results. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 460–465.
8. Goliger J: *Surgery of the anus, rectum and colon.* 5ª ed. Londres, Brisllere Tindal, 1984:437.
9. Jacobs LK, Lin YJ, Orkin BA: The best operation for rectal prolapse. *Surg Clin N Am* 1977;77:49–53.
10. Jiménez EF, García AM, Esteban CF, Cerdán MJ: Prolapso anal secundario a lipoma del sigmoide. *Rev Esp Enf Dig* 2005;97:839–843.
11. Kisilcan F, Tanyel FG, Pamukcu BN, Hiczonmez A: Prolapso reducción. *Int J Colorectal Dis* 1994;1:31–36.
12. Mannaerts GH, Ruseler CH: Surgical treatment of rectal prolapse. *Ned Tr Voor Geneesk* 2006;150:781–785.
13. Madoff RD, Mallgren A: One hundred years of rectal prolapse surgery. *Dis Colon Rectum* 1999;42:441–450.
14. Nigro ND: Prodicentia, the etiology of the rectal procidentia. *Dis Colon Rectum* 1972;15:330–335.
15. Pérez MA, Canales KA, Morales GM, Roesch DF: Resultados de la corrección del prolapso rectal con la técnica de fijación al promontorio del sacro. *Cir Ciruj* 2001;69:215–219.
16. Ripstein CH, Lanater BE: Etiology and surgical therapy of massive prolapse of the rectum. *Ann Surg* 1963;157:259–263.
17. Ripstein CH: Procidentia. Definitive corrective surgery. *Dis Colon Rectum* 1972;15:334–339.
18. Senapati A, Nicholls R, Thompson J, Phillips R: Results of Delorme's procedure for rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 1994;37:456–461.
19. Scaglia M, Delaim G, Ribero F, Comotti F, Huntel L: Occult rectal prolapse: functional results after rectopexy. *Chir Ta* 1993;45:183–187.
20. Seproudhis L, Ropert A, Gosselin A, Bretagne J: Constipation after rectopexy for rectal prolapse, where is the obstruction? *Dig Dis Sci* 1993;38:1801–1806.
21. Soliman SM: Triple suspension rectopexy for complete rectal prolapse. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:115–119.
22. Stavros G: Review rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis* 2007;231–243.
23. Stefanson T, Arvidson D, Pahlman L: Laparoscopic suture rectopexy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:211–217.
24. Tiersch J: Citado por Corman ML: Rectal prolapse. Surgical techniques. *Surg Clin N Am* 1988;68:1255–1261.
25. Warren BF, Davies JD: Prolapse–induced inflammatory polyps of the colorectum and anal transition zone. *Histopathology* 1994;58:978–984.
26. Zhiona F, Ferchion M, Pisa J, Jedouni A, Meriah S: Uterine fixation to the promontori and the Orr–Loygue operation in associated genital and rectal prolapse. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:277–283.

Capítulo 36

# Hemorragia digestiva baja

*Juan Manuel Herrerías Gutiérrez, Cristina Castro Márquez, Federico Argüelles Arias, Josefa María García Montes*

## INTRODUCCIÓN

Se define la hemorragia digestiva baja (HDB) como la emisión o expulsión de sangre por el ano procedente del tubo digestivo, de tramos inferiores al ligamento de Treitz. Por lo general se suele emitir sangre roja cuando procede de los últimos tramos del colon o el recto, recibiendo el nombre de rectorragia. La hematoquecia es la salida de sangre roja–negra por el ano mezclada o no con las heces y que procede de intestino delgado, colon o recto.

La hemorragia digestiva de origen oscuro se define como la presencia de sangre en las heces, no observada por el paciente (test de sangre oculta en heces positiva), con o sin anemia ferropénica crónica y en la que la endoscopia digestiva alta y baja es normal. Los pacientes con hemorragia oculta o evidente de origen oscuro plantean un reto importante porque ignoran que sufren una pérdida digestiva; en ellos resulta difícil el diagnóstico preciso.

El sangrado digestivo constituye 1% de las urgencias hospitalarias, con una mortalidad de entre 5 y 12%. Además, es la causa de más de 300 000 ingresos hospitalarios al año en EUA. Aunque la hemorragia digestiva baja es unas cinco veces menos frecuente que la alta, parece que su incidencia está infraestimada, considerándose que la tasa de incidencia anual de hospitalización por esta patología es de 20 a 30 por cada 100 000 habitantes. La incidencia de hemorragia digestiva baja es mayor en los hombres y aumenta con la edad, presumiblemente por la elevada frecuencia de diverticulosis y de enfermedad vascular en hombres ancianos.

## PRONÓSTICO

Actualmente existe poca información sobre las variables pronósticas de la hemorragia digestiva baja en comparación con la hemorragia digestiva alta. Un estudio que examinó los factores predictivos clínicos de la gravedad de la hemorragia digestiva baja identificó siete factores de riesgo independientes para la hemorragia digestiva baja severa:

1. Frecuencia cardiaca $\geq$ 100 latidos por minuto.
2. Presión arterial sistólica $\leq$ 115 mmHg.
3. Síncope.
4. Ausencia de dolor a la palpación abdominal.
5. Sangrado rectal durante las primeras 4 h de evaluación.
6. Uso de ácido acetilsalicílico.
7. Más de dos patologías crónicas presentes en el paciente.

La probabilidad de severidad de la hemorragia aumenta con el número de factores presentes en el paciente. De esta forma, parece que las variables clínicas que predicen la gravedad de la hemorragia digestiva baja son similares a las identificadas en la hemorragia digestiva alta.

Como ya se ha dicho, ante un paciente que acude al hospital por presentar sangrado agudo del tracto digestivo inferior es necesario identificar los posibles factores de riesgo existentes y asegurar la estabilidad hemodinámica, dejando para un segundo tiempo la búsqueda de la causa probable.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos, cuando se habla de sangrado digestivo bajo es más frecuente que se trate de una hemorragia procedente de colon o recto, y con menos frecuencia el sangrado puede provenir de intestino delgado, como se comentó al principio. Entre las causas más frecuentes de hemorragia digestiva baja relevante se encuentran los divertículos colónicos y las ectasias vasculares, mientras que las neoplasias y las hemorroides provocan a menudo sangrado aunque sin repercusión hemodinámica. Existen además otras causas menos frecuentes, como la úlcera rectal solitaria, varices colónicas, vasculitis, endometriosis, lesiones del intestino delgado (tumores, isquemia mesentérica, divertículo de Meckel), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y colitis isquémica o actínica (cuadro 36–1). En ocasiones, en la fase aguda es difícil identificar el origen exacto del sangrado en un gran número de pacientes, por lo que es necesario tener en cuenta los antecedentes médicos del paciente y los signos o síntomas acompañantes, así como la edad. De tal manera, en los pacientes jóvenes las causas más frecuentes de HDB son el divertículo de Meckel, la EII y los pólipos; en pacientes mayores de 60 años, la diverticulosis colónica, angiodisplasias y neoplasias.

**Cuadro 36–1. Causas de hemorragia digestiva baja aguda**

| |
|---|
| **Frecuentes** |
| Diverticulosis colónica |
| Angioectasias |
| **Menos frecuentes** |
| Lesiones polipoides |
| Lesiones tumorales |
| Hemorroides |
| Enfermedad inflamatoria intestinal |
| Colitis isquémica o por radiación |
| Causa desconocida |
| **Infrecuentes** |
| Lesión de Dieulafoy |
| Ulceraciones colónicas |
| Varices rectales |

## LESIONES EN EL COLON Y EL RECTO

### Enfermedad diverticular

Los divertículos son evaginaciones de la mucosa intestinal que pueden estar presentes en el nacimiento (congénitos) o ser adquiridos. Los divertículos verdaderos suponen una evaginación de todas las capas de la pared intestinal, mientras que los falsos obedecen a una herniación de la mucosa y submucosa a través de la pared muscular. Su prevalencia aumenta con la edad, afectando a dos terceras partes de los pacientes hacia los 80 años de edad.

La mayoría de las personas afectadas de diverticulosis colónica tienen un curso asintomático; sin embargo, un pequeño número de pacientes presentan hemorragia diverticular, que resulta de la ruptura de los vasos rectos de la pared del divertículo. La hemorragia por divertículos colónicos es poco frecuente, aunque es la causa más frecuente de sangrado masivo digestivo bajo, por la elevada prevalencia de diverticulosis en los países occidentales. Representa 22% de las causas de hemorragia digestiva baja, basada en sangrado activo o presencia de estigmas, tales como vaso visible o restos hemáticos adheridos. El sangrado cesa espontáneamente en 80% de los casos y no suele tener repercusión hemodinámica, excepto en personas de edad avanzada y personas con patologías concomitantes, siendo la tasa de resangrado tras el tratamiento endoscópico, según Bloofeld y col., de 38%, con un riesgo acumulado de sangrado a los cuatro años de 25%. Según otros autores, existe recidiva del sangrado en 10 a 40% de los casos, ya sea por el mismo divertículo o por algún otro de los muchos que suelen presentar estos sujetos.

El riesgo de resangrado diverticular aumenta con el tiempo, probablemente porque la hemorragia puede proceder de los múltiples divertículos que existen en estos pacientes, siendo su tasa de aparición proporcional a la gravedad de la hemorragia inicial.

En más de 70% de los casos los divertículos se encuentran en el lado izquierdo del colon, principalmente en países occidentales, siendo más frecuentes los divertículos en el lado derecho en Asia y afectando a sujetos más jóvenes. Su frecuencia ha aumentado claramente en los últimos años, en una probable relación con el aumento de la edad y con la menor ingesta de fibra. La patogenia de la diverticulosis se considera multifactorial, estimándose que las alteraciones en la motilidad del colon, en la presión intraluminal y los cambios en los hábitos dietéticos (menor ingesta de fibra) son factores que inducen la aparición de estas lesiones. El sangrado diverticular, no obstante, se suele producir porque los divertículos se localizan en la pared del colon en la zona

donde penetran los vasos nutrientes, induciéndose el sangrado por erosión de la arteria colónica y no por inflamación o edema, como se pensaba al principio.

La hemorragia por divertículos suele ser en la mayoría de los casos poco llamativa y sin dolor. La sangre es habitualmente rojo brillante, pero puede ser granate e incluso melénica, según el lugar y la rapidez del sangrado.

Suelen sangrar los divertículos del lado derecho más que los del lado izquierdo, visualizados sobre todo a través de angiografía. Se sabe que el diagnóstico de la enfermedad diverticular debe hacerse mediante colonoscopia completa para identificar la extensión de la enfermedad, el tamaño de los divertículos y descartar cualquier otra causa concomitante que también pudiera inducir sangrado rectal, si bien en el caso de sangrado agudo la colonoscopia urgente es difícil de realizar debido a que el colon está lleno de heces y la mucosa tapizada de sangre.

La identificación de un divertículo sangrante es complicada, aunque en caso de que se identifique se debe tratar siempre de cohibir la hemorragia mediante la inyección de sustancias esclerosantes.

En caso de no cohibirse el sangrado mediante las técnicas comentadas será necesario recurrir a la cirugía. En estos casos es muy importante identificar la zona que esté sangrando por medio de la colonoscopia, angio–TAC o gammagrafía con Tc99 en la fase inicial del diagnóstico.

La mayoría de los casos de hemorragia diverticular en personas de edad avanzada pueden manejarse de forma conservadora, con un promedio de mortalidad menor a 5%.

El mejor tratamiento de un paciente con resangrado grave es la resección segmentaria, mientras que el resultado de la colectomía a ciegas suele ser insatisfactorio. La tasa de recurrencia en los casos de resección segmentaria es muy baja.

La cirugía electiva de la enfermedad diverticular presenta cierta discusión y no están claramente establecidas sus indicaciones, aunque parece claro que sujetos con enfermedad diverticular complicada en varias ocasiones (ya sea diverticulitis o episodios de hemorragia diverticular) deberán ser intervenidos de forma regulada.

Una resección colónica de urgencia conlleva una mayor mortalidad y tasa de complicaciones al compararse con la cirugía programada, sobre todo en pacientes de edad avanzada. La cirugía laparoscópica es una opción que se debe tener en cuenta hoy en día, por suponer una menor tasa de complicaciones posoperatorias y menor estancia hospitalaria.

## Angiodisplasias

Las angiodisplasias colónicas, ectasias vasculares o angioectasias son malformaciones arteriovenosas en la mucosa colónica o en el intestino delgado, consideradas por muchos autores como la causa principal de sangrado digestivo bajo agudo, crónico y oculto. Aunque son más frecuentes en el colon derecho (75%), pueden hallarse en todos los segmentos del tubo digestivo. Su patogenia es desconocida, pero probablemente esté relacionada con la edad, puesto que se identifican en más de dos tercios de los pacientes de más de 70 años de edad. En la mayoría de los casos son asintomáticos y cuando sangran lo hacen de forma intermitente e indolora, y sólo de forma ocasional pueden inducir un sangrado masivo, lo que hace difícil distinguirlas de un sangrado por divertículos. El sangrado es frecuente en pacientes con otras enfermedades, sobre todo nefropatía crónica, como resultado de coagulopatía o disfunción plaquetaria o por la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Aspirina® o anticoagulantes.

La terapia endoscópica puede ser efectiva en lesiones con sangrado activo, pero podría no resultar exitosa, sobre todo en aquellos con numerosas lesiones o con lesiones inaccesibles en el intestino delgado.

Las angiodisplasias suelen verse en la colonoscopia como lesiones mucosas rojas, circunscritas, que pueden medir desde 1 mm hasta varios centímetros. Dado que la mayoría de ellas no sangran, no es necesario realizar tratamiento endoscópico. Cuando tiene lugar una hemorragia digestiva baja los tratamientos con electrocoagulación, inyección de adrenalina, sonda térmica, coagulación con láser y coagulación con argón son técnicas seguras y efectivas.

El riesgo principal del tratamiento endoscópico es la perforación del colon, en especial el colon derecho, porque sus paredes son más delgadas. En casos de hemorragias recurrentes o incontroladas la cirugía es el tratamiento de elección.

En las telangiectasias hemorrágicas hereditarias (síndrome de Rendu–Osler–Weber) el sangrado ocurre en un tercio de los pacientes, principalmente en jóvenes. Su localización más frecuente es en el estómago y el intestino delgado, afectándose el colon en una minoría de casos.

Se incluye en este apartado la proctitis actínica, que es una complicación frecuente tras la aplicación de la radioterapia en la región pélvica, pudiendo ocasionar sangrado rectal y pérdida sanguínea recurrente. La aparición de angiodisplasias parece derivarse de la formación de vasos sanguíneos, secundaria a la endarteritis obliterante que produce la radiación.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

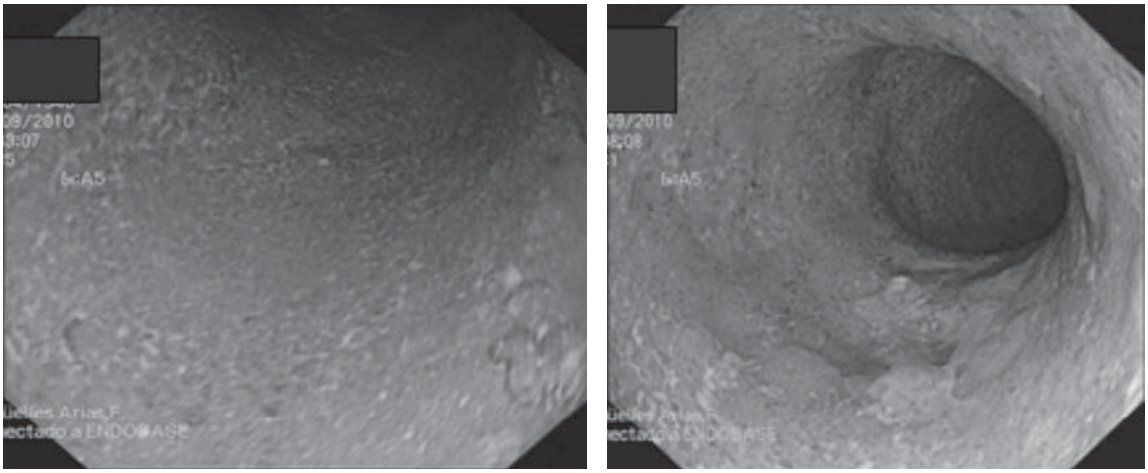


**Figura 36–1.** Imágenes de colitis ulcerativa. Mucosa granular, con pérdida de patrón vascular habitual, muy friable y con lesiones aftosas.

## Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La EII es una de las enfermedades crónicas más incapacitantes que existen en el mundo occidental. Su incidencia está aumentando en los países occidentales de forma importante y además entre la población más joven. Por ello es importante descartar esta patología en pacientes jóvenes con rectorragia asociada a diarrea.

El síntoma más característico de la colitis ulcerativa (CU) es la presencia de sangre o mucosidad en las heces, aunque no es específico de esta entidad (figura 36–1). La EC, a diferencia de la CU, puede afectar a todo el tubo digestivo (desde la boca hasta el ano), de forma segmentaria y discontinua y con afectación transmural de la pared del tubo digestivo. La localización más frecuente se asienta en íleon terminal y en colon asociada a íleon terminal (figura 36–2).

Los síntomas son más inespecíficos, siendo los más destacados diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. Así, es más frecuente que la CU debute con HDB, en especial casos de proctitis o proctosigmoiditis, aunque tampoco se debe olvidar la EC con afectación colónica. Ocasiona hemorragia digestiva baja significativa en 1.2 y 0.1% de los casos, respectivamente. En la mitad de los casos el sangrado cesa espontáneamente, existiendo una recidiva de 35%, y aunque clásicamente se cree que la CU es la que produce con más frecuencia hemorragia digestiva baja grave, se ha comprobado que la EC es la causa más frecuente.

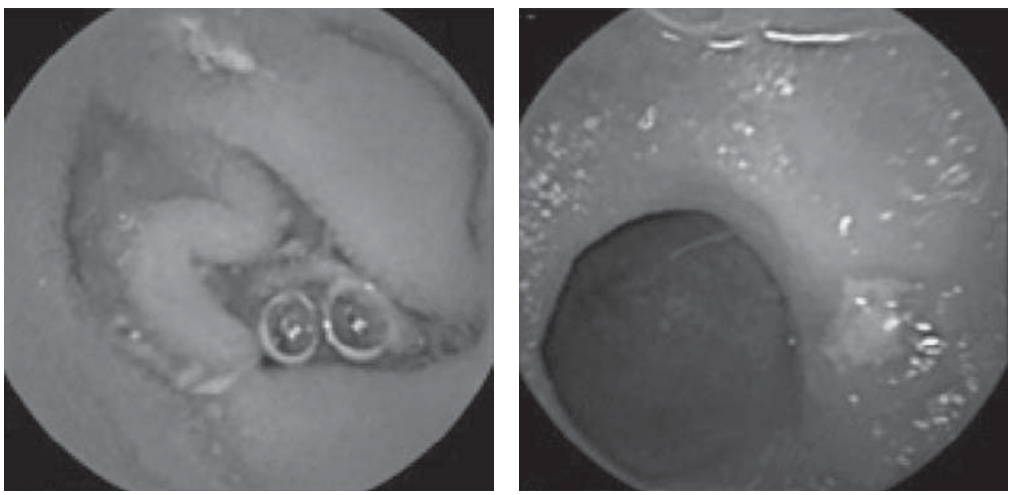


**Figura 36–2.** Úlceras en la mucosa yeyunal e ileal vistas por cápsula endoscópica en mujer de 27 años de edad con sangrado gastrointestinal crónico y diarrea compatibles con enfermedad de Crohn.

## Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en el medio mexicano. Provoca entre 2 y 9% de los casos de hematoquecia y es la causa más frecuente de anemia ferropénica y sangrado gastrointestinal crónico. Si su localización es muy baja, cerca del ano, puede aparecer rectorragia. Uno de los signos de alarma fundamentales para iniciar un estudio es el sangrado anal, por la obligatoriedad de descartar un proceso neoplásico. El cáncer de colon es una causa infrecuente de hemorragia digestiva baja aguda, estimándose una prevalencia de 1 a 17%. En muchas ocasiones el sangrado es silente y sólo induce en el paciente una anemia larvada que se pone de manifiesto de forma casual ante una analítica rutinaria.

En caso de que el sangrado se acompañe de pérdida de peso o de apetito, rectorragia intermitente, cambio de volumen en las heces o evidencia de pérdidas crónicas de sangre, se deberá sospechar de la existencia de una neoplasia colorrectal. Las neoplasias situadas en el colon izquierdo, en especial en colon sigmoides, a menudo debutan con un sangrado rectal. En el colon derecho, sin embargo, la anemia ferropénica es la forma más frecuente de presentación (figura 36–3).

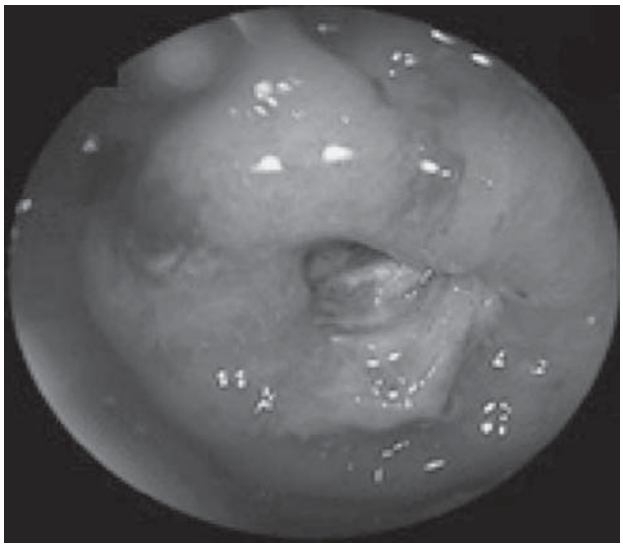


**Figura 36–3.** Cáncer de colon.

## Enfermedades anorrectales

Las enfermedades anorrectales constituyen entre 4 y 10% de los casos de hemorragia digestiva baja; entre ellas se encuentran las siguientes patologías:

### Hemorroides

Las hemorroides constituyen una de las causas más importantes de rectorragia, ocasionando entre 5 y 10% de los casos de hemorragia digestiva baja (figura 36–4). Se diferencian dos tipos de hemorroides: las internas, que se forman por encima de la línea dentada, cubiertas por mucosa rectal y de transición, y las externas, que se originan en el plexo hemorroidal inferior y están recubiertas de anodermo y piel. En la mayoría de los casos provocan rectorragias autolimitadas, escasas, que manchan el papel. En alguna ocasión, no obstante, suelen ser copiosas e incluso producir anemia. Se suelen acompañar

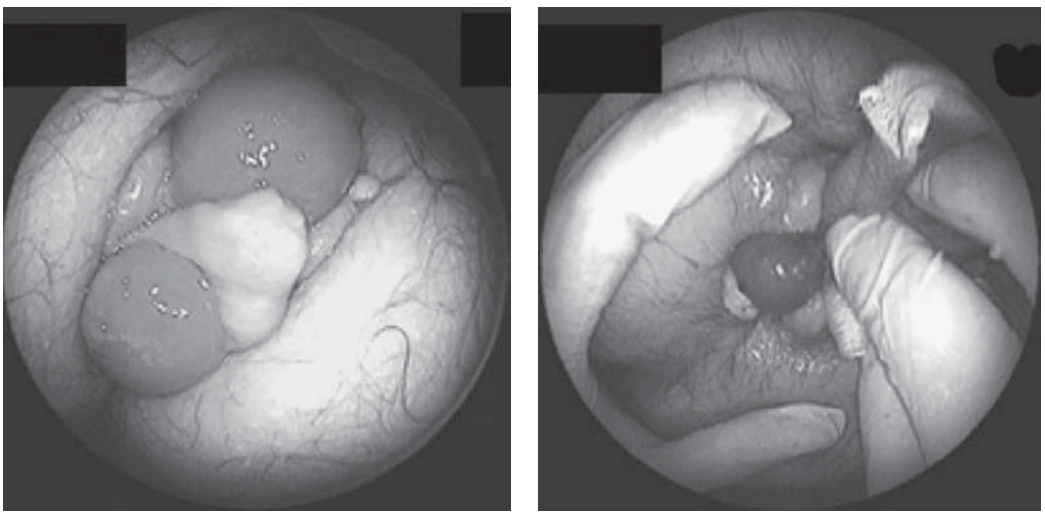


**Figura 36–4.** La imagen de la izquierda muestra hemorroides internas grado IV. En la imagen de la derecha, tras la colocación de una banda elástica, uno de los cordones hemorroidales queda reducido.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de prurito o dolor anal. Su incidencia es alta, aunque no se cuenta con datos definitivos. Se estima que es mayor entre los 40 y los 65 años de edad, con una prevalencia de 10 a 25%.

En presencia de hemorroides sangrantes debe realizarse una anuscopia que permita visualizar de forma detallada el ano. Después de los 50 años de edad, sobre todo si existen síntomas de alarma o factores de riesgo de cáncer de colon, se recomienda realizar una colonoscopia completa.

El tratamiento conservador con baños de asiento, modificación dietética y pomadas antihemorroidales suele ser efectivo. La ligadura con banda elástica, la inyección, la coagulación y la hemorroidectomía quirúrgica son alternativas en los casos resistentes.

### Fisura anal

La fisura anal es un desgarro longitudinal de la piel anal que suele producir rectorragia con la defecación, acompañada de intenso dolor que puede durar incluso horas. Se suele producir por un aumento del tono del esfínter anal interno que induce una herida en la piel anal.

El diagnóstico suele ser sencillo y en muchas ocasiones basta con una exploración anal, que a veces es muy dolorosa para el paciente.

Su localización suele ser posterior en la mayoría de las ocasiones. Cuando aparecen otras localizaciones debe buscarse alguna enfermedad subyacente, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

El tratamiento debe ser conservador en un principio, pero en un alto porcentaje de casos se observa ausencia de respuesta a este tratamiento, lo que obliga a acudir a la cirugía. Se puede comenzar con pomadas anestésicas y laxantes para facilitar la salida de las heces sin dolor. Las pomadas de nitroglicerina a 0.2% aplicadas varias veces al día pueden facilitar la cicatrización de la fisura, aunque pueden producir cefaleas en estos pacientes. La inyección de toxina botulínica, que produce una disminución del esfínter anal, obtiene buenas tasas de curación.

### Cáncer de ano

El cáncer del ano es una neoplasia poco común que representa sólo un pequeño porcentaje (4%) de todos los cánceres del tracto digestivo inferior. En general, el riesgo de padecer cáncer del ano va en aumento, relacionándose con prácticas sexuales como coito anal pasivo o promiscuidad sexual, que inducen la infección por el virus del papiloma humano.

### Colitis isquémica

Suele ocurrir con más frecuencia en personas de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares, asociadas a un bajo gasto cardiaco o por vasculopatía no oclusiva de una de las arterias cólicas. La causa de la colitis isquémica es una reducción en el flujo sanguíneo mesentérico, a menudo intermitente, resultante de episodios de baja presión sanguínea o vasoespasmo. Los segmentos del colon que se afectan con mayor frecuencia son aquellos en los que se superponen plexos vasculares, tales como flexura esplénica y la unión rectosigmoidea.

Los pacientes manifiestan habitualmente un dolor abdominal cólico, súbito, tanto espontáneo como a la palpación, junto a hematoquecia o rectorragia. El sangrado es autolimitado en la mayoría de los casos, aunque la isquemia colónica se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad. La presencia de taquicardia, hipotensión o fiebre podría sugerir un daño transmural con riesgo de infarto intestinal.

El diagnóstico de esta entidad se basa en datos clínicos y en la visualización de la mucosa a través de la colonoscopia. Es necesario descartar colitis infecciosa, EII y colitis farmacológica. En fases iniciales la mucosa puede verse edematosa, ulcerada y friable al roce. Alternativamente puede aparecer pálida, con pérdida del patrón vascular submucoso habitual. Cuando no es posible la colonoscopia se debe realizar un enema opaco, donde aparecen típicamente imágenes en “huellas dactilares” a lo largo del segmento afectado. El tratamiento es conservador por lo general, con medidas de sostén y tratamiento del trastorno vascular subyacente.

### Otras lesiones

Lesiones menos frecuentes son las varices anorrectales y la colopatía de la hipertensión portal que se producen en pacientes con hipertensión portal. Su localización más frecuente es la zona de ano–recto y pueden verse hasta en 40% de los pacientes con hipertensión portal que se someten a una colonoscopia. Sin embargo, el sangrado por varices rectales es raro, ocurriendo en de 1 a 5% de los casos, a veces con una evolución fatal.

Las lesiones de Dieulafoy (sangrado de vasos sanguíneos superficiales de la mucosa) son también muy extrañas como causantes de rectorragia, pero tampoco deben ser olvidadas, y hay que considerarlas en caso de sangrado localizado sobre una mucosa sana.

Es necesario también tener en cuenta que muchos microorganismos pueden penetrar y lesionar la mucosa del

colon, provocando una hemorragia digestiva baja aguda. Entre éstos se encuentran especies de *Salmonella, Escherichia coli* (sobre todo *E. coli* O157:H7), especies de *Shigella* y *Campylobacter.* El *Clostridium difficile* y el *Citomegalovirus* son también causas importantes de hemorragia digestiva baja, aunque el primero suele aparecer tras la toma de antibióticos y el segundo en pacientes inmunodeprimidos.

El sangrado pospolipectomía es la complicación más frecuente de una colonoscopia y ocurre en 0.2 a 1.8% de los casos de polipectomía endoscópica. Este tipo de sangrado constituye de 2 a 8% de todas las causas de hemorragia digestiva baja, pudiendo ocurrir hasta 14 días después de la intervención.

## LESIONES EN INTESTINO DELGADO

La hemorragia digestiva de origen intestinal supone entre 5 y 30% de las hemorragias digestivas recurrentes y se considera la causa más frecuente de HDB de origen no filiado. La causa más frecuente de hemorragia digestiva con origen en yeyuno o íleon es el tumor de intestino delgado, seguido del divertículo de Meckel y las malformaciones arteriovenosas. Otras causas más extrañas son fístulas aortoentéricas, cáncer de páncreas y endometriosis. Esta hemorragia puede acompañarse de gran morbilidad y con frecuencia su diagnóstico causal es difícil.

### Tumores intestinales

En algunas series los tumores intestinales representan la causa más frecuente de sangrado intestinal, seguida del divertículo de Meckel (figura 36–4). Ming–Chen Ba y col. encontraron 37 tumores en 69 pacientes estudiados, la mayoría de los cuales eran tumores estromales benignos. Éstos son los tumores encontrados con más frecuencia en el intestino delgado, mientras que los adenocarcinomas, los linfomas, los sarcomas y los tumores carcinoides representan sólo entre 1 y 2% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales.

El tumor carcinoide es una neoplasia de células endocrinas intraepiteliales. Tiene capacidad neurosecretora de diversos péptidos y aminas vasoactivas, entre las que destacan la 5–hidroxitriptamina (5–HT) y la serotonina, entre otras. Los carcinoides se dan en 9% de los pacientes con neoplasias endocrinas múltiples (MEN), sobre todo en el MEN–1. Se localizan con mayor frecuencia en el tubo digestivo (67%), situándose por orden de frecuencia en el intestino delgado (28%), el recto (19%), el colon (8%), el estómago (6%) y el apéndice (2%). Este tumor tiene la capacidad de invadir la pared intestinal y dar metástasis por vía linfática y hematógena.

Los linfomas primarios del intestino delgado se originan en el tejido linfoide de la mucosa y son principalmente de linfocitos B. La enfermedad de Hodgkin (LH) rara vez o nunca afecta al tubo digestivo, mientras que este órgano es la localización extraganglionar más frecuente de los linfomas no Hodgkin (LNH) (30 a 40%).

El carcinoma primario del intestino delgado se suele originar en el duodeno (en la vecindad de la papila de Váter) y en el yeyuno. Puede debutar con sangrado gastrointestinal, entre otros síntomas.

El tumor estromal gastrointestinal (GIST) representa menos de 3% de las neoplasias gastrointestinales; sin embargo, es el tumor mesenquimático más frecuente del tracto digestivo. GIST se define por la expresión de un receptor de factor de crecimiento de tirosincinasa, CD117, lo que lo diferencia de los otros tumores mesenquimáticos como leiomiomas, leiomiosarcomas, leiomioblastomas y tumores neurogénicos, que no expresan esta proteína. De 70 a 80% de los GIST son benignos, localizándose la mayoría en estómago (60 a 70%) e intestino delgado (20 a 30%).

El síndrome de Peutz–Jeghers se hereda con tendencia autosómica dominante. Se caracteriza por pólipos del tubo digestivo y pigmentación melánica mucocutánea. Los pólipos son más frecuentes en el intestino delgado, pero también puede haberlos en el intestino grueso y en el estómago.

### Divertículos intestinales

La localización más frecuente de los divertículos de intestino delgado es la proximal (80% localizados en yeyuno), seguida de la ileal, donde se suele localizar el divertículo de Meckel (15%) y en 5% de los casos aparece en ambos segmentos. Por estudios radiológicos baritados se estima una prevalencia de 6% para los divertículos duodenales, con una incidencia que aumenta con la edad, mientras que la prevalencia de los divertículos yeyunales es menor (0.5% a 5%). En general, son múltiples y su tamaño varía desde unos milímetros hasta 10 cm, localizándose habitualmente en el borde mesentérico del intestino delgado. Los divertículos del intestino delgado son por lo general adquiridos, pues carecen de una verdadera pared muscular. En la mayoría de los casos los divertículos son asintomáticos (60 a 70%), des-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cubriéndose de forma casual en 40% de los casos. En caso de tener manifestación clínica la más habitual es en forma de dolor abdominal recidivante (49%), saciedad precoz (por compresión extrínseca) y flatulencia. Pueden aparecer también borborigmos y diarrea por la existencia de un trastorno asociado de la motilidad. La hemorragia digestiva aparece en 29% de los casos, siendo en muchas ocasiones difícil de localizar el punto exacto de sangrado. La hemorragia con origen en un divertículo intestinal suele presentar un curso clínico recurrente, por lo que estos pacientes pueden requerir varios ingresos antes de llegarse a un diagnóstico de certeza. La enteroscopia de doble balón y la angiografía del intestino delgado permiten un diagnóstico cierto en los casos en que existe una sospecha de hemorragia por esta patología. La capsuloendoscopia se utiliza cada vez más para detectar el sangrado recidivante de causa no filiada, permitiendo el descubrimiento tanto del divertículo de Meckel como de otros divertículos ileales. Cuando la hemorragia no cede y se ha localizado el punto sangrante a través de las pruebas diagnósticas citadas, la resección quirúrgica del tramo de intestino afectado es el tratamiento de elección.

El divertículo de Meckel constituye la segunda causa más frecuente de sangrado intestinal, sobre todo en niños, y es la malformación congénita más frecuente del tubo digestivo. Suele inducir complicaciones como úlceras, invaginaciones, obstrucción intestinal y perforación. Su localización a menudo es difícil y en la mayoría de los casos la cirugía es el tratamiento de elección.

### Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares son, como ya se ha dicho, una de las causas más frecuentes de hemorragia digestiva, y pueden ser solitarias o múltiples. Están constituidas fundamentalmente por angiodisplasias (vasos formados erróneamente) y telangiectasias (dilataciones distales de vasos sanguíneos) intestinales. Otras lesiones vasculares son hemangiomas, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma y otras asociadas a enfermedades congénitas o sistémicas, como el síndrome de Rendu–Osler–Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria), el síndrome de Turner, el síndrome de CREST y el síndrome de Ehlers–Danlos. Su frecuencia es mayor con la edad.

Las malformaciones arteriovenosas congénitas son otra importante causa por considerar ante un sangrado intestinal. Pueden ocurrir en cualquier parte del árbol vascular, afectando también a segmentos intestinales y al colon. Desde el punto de vista histológico son comunicaciones congénitas persistentes entre arterias y venas a nivel submucoso. Su diagnóstico se realiza fundamentalmente a través de la angiografía. El tratamiento puede realizarse por vía endoscópica en las de tamaño pequeño y que se localizan en tramos accesibles del intestino, o bien mediante cirugía, obligando a resecar el segmento afectado en lesiones de mayor tamaño o con sangrado importante.

Otra entidad más rara son las fístulas aortoentéricas, que suelen aparecer a veces en el posoperatorio de los aneurismas de aorta abdominal, oscilando entre 21 días y dos años. Cuando ocurre una hemorragia digestiva alta o baja por esta causa se necesita una actuación y manejo rápidos, puesto que de ser masivas llevan al paciente a la muerte en poco tiempo. La endoscopia digestiva alta y la TAC son métodos útiles para el diagnóstico. La clave para la supervivencia del paciente es una sospecha y un diagnóstico precoz, con una intervención quirúrgica urgente.

## DIAGNÓSTICO

Para realizar un diagnóstico correcto del origen de la hemorragia es imprescindible la información extraída de la anamnesis realizada al paciente. La hemorragia digestiva baja en adultos está causada con frecuencia por divertículos o ectasias vasculares, mientras que en pacientes jóvenes son más frecuentes las causas infecciosas o inflamatorias. Según los síntomas referidos por el paciente y los hallazgos obtenidos en una adecuada exploración física es posible sospechar una u otra etiología, y así la hemorragia por ectasias vasculares suele ser indolora, mientras que el dolor abdominal acompañante se suele ver en la colitis isquémica o en la inflamatoria. También los antecedentes de radioterapia, traumatismos, hábitos intestinales y enfermedad anorrectal son importantes para el diagnóstico.

En segundo lugar, hay que apoyarse en las pruebas complementarias disponibles.

### Tacto rectal

El examen anal y la exploración digital del recto son imprescindibles en los casos de hemorragia digestiva baja. De esta manera se debe iniciar el estudio de una hemorragia digestiva baja, ya que permite conocer el aspecto del contenido rectal cuando no se ha observado directamente la deposición hemática. Además, permite descartar lesiones ocupantes de espacio e irregularidades de la

pared rectal que pudieran orientar al origen de la hemorragia. La sangre roja brillante indica un origen del colon distal o una hemorragia rápida proximal (estómago o intestino delgado), mientras que las heces negras indican un sangrado lento en el colon derecho o más proximal. La realización inicial de una anuscopia permite detectar anomalías anorrectales como hemorroides internas, laceraciones, desgarros o fisuras anales.

## Colonoscopia

Se considera como la prueba diagnóstica más efectiva en la hemorragia digestiva baja. Además de lograrse una visión completa del colon, permite ver parte del íleon mediante una ileoscopia y realizar técnicas terapéuticas como polipectomía y electrocoagulación. No cabe duda de que el diagnóstico de una hemorragia baja no grave debe ser estudiado mediante esta técnica tras la preparación del colon.

En los casos de HDB grave su utilidad es más dudosa. Peter y col. describieron su utilidad en 15 de 18 pacientes con sangrado bajo. Según algunas guías, se puede considerar como primera línea diagnóstica, pudiendo realizarse entre 12 y 48 h tras la aparición del sangrado y consiguiendo una alta eficacia. Las recomendaciones actuales consideran preciso realizar limpieza del colon siempre que sea posible antes de realizar la colonoscopia, puesto que facilita el procedimiento, la visualización endoscópica y la seguridad del mismo, disminuyendo el riesgo de perforación. No obstante, no queda claro que los casos de hemorragia con inestabilidad hemodinámica deban ser estudiados mediante colonoscopia urgente. Algunos autores consideran que debido a los restos de heces y hemáticos es muy difícil valorar correctamente la mucosa colónica, además de las complicaciones que pueden surgir en estos casos. Otros consideran que se debe intentar porque presenta una baja tasa de complicaciones y, aunque los resultados sólo se obtengan en un porcentaje bajo de casos, puede permitir el diagnóstico y el tratamiento. En la figura 36–5 se presenta una propuesta de algoritmo diagnóstico en este tipo de pacientes.

## Radioisótopos

La gammagrafía abdominal se puede realizar con hematíes marcados con tecnecio–99m o bien con tecneciosulfuro–99 coloidal. Ambas técnicas son útiles para detectar puntos sangrantes en el intestino, incluso con débitos tan bajos como 0.1 mL/min, aunque la sensibilidad de la prueba puede verse disminuida por el aumento de la motilidad intestinal que ocurre ante una hemorragia. La más empleada es la gammagrafía con hematíes marcados debido a que los marcadores utilizados en la segunda tienen una vida media muy corta, lo que impide un diagnóstico en la mayoría de los casos. En la gammagrafía con hematíes los trazadores permanecen incluso

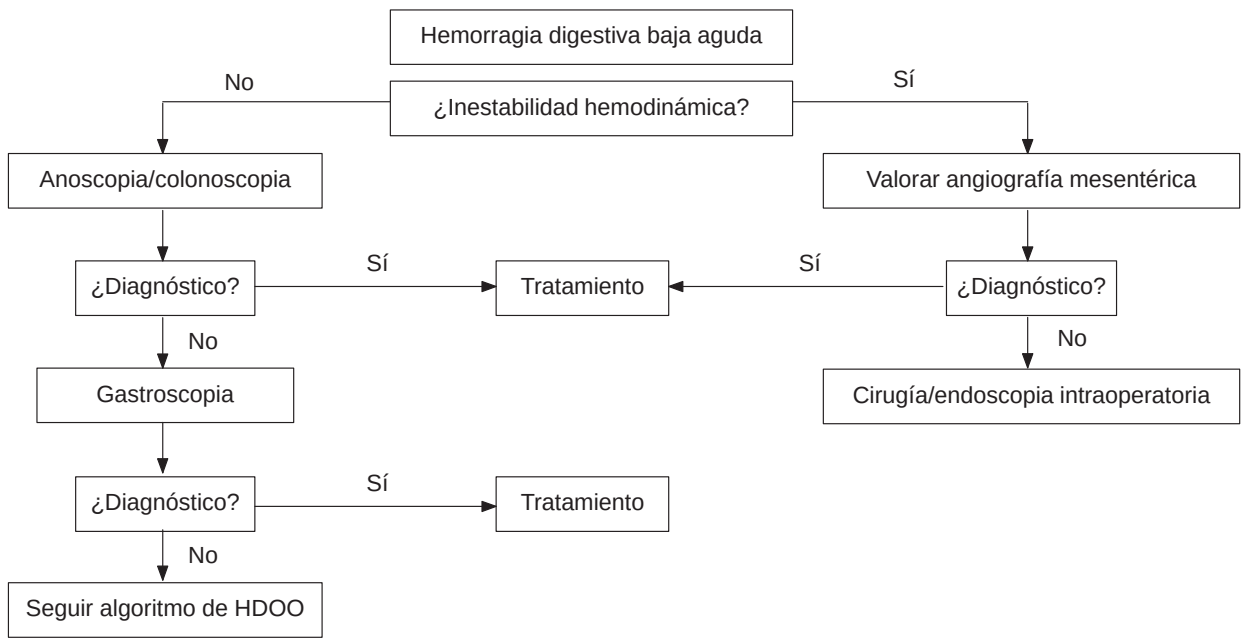



**Figura 36–5.** Algoritmo diagnóstico para la hemorragia digestiva baja.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hasta 24 h después de la inyección. Si la gammagrafía es negativa en una situación de presunta hemorragia activa, difícilmente se podrá visualizar el punto de sangrado mediante la angiografía selectiva, por lo que es aconsejable efectuar la exploración radioisotópica antes que la angiográfica. Cuando el punto sangrante se halla en el ángulo hepático del colon los resultados de la gammagrafía son muy difíciles de interpretar por la superposición de la actividad del isótopo captado por el parénquima hepático. En general, no está indicado el tratamiento quirúrgico apoyándose exclusivamente en los resultados de la gammagrafía con hematíes marcados.

Otro método isotópico útil es la gammagrafía con $^{99}$Tc pertecnetato para la localización del divertículo de Meckel. Sin embargo, esta técnica sólo demuestra la existencia del divertículo y no puede precisar si la causa de la hemorragia es la ulceración de la mucosa ectópica de aquél o no lo es.

## Angiografía

En sangrados con un débito de más de 0.5 a 1 mL/min la arteriografía mesentérica es capaz de localizar el punto sangrante mediante la observación de contraste extravasado. Permite la localización del punto de sangrado entre 40 y 86%. La especificidad de este procedimiento es de 100%, pero la sensibilidad varía de 47% con hemorragia digestiva baja aguda a 30% con sangrado recurrente. Esto se debe a que con frecuencia el sangrado es intermitente y lento, evitando así la detección de la lesión causante. La angiografía debería reservarse para aquellos pacientes con sangrado masivo que no puede ser detectado mediante colonoscopia, y para los que tienen endoscopias negativas, donde una intervención terapéutica rápida podría salvarles la vida, ya que la mayoría de las hemorragias digestivas bajas agudas se detienen de modo espontáneo. Algunos investigadores han propuesto el uso de vasodilatadores, anticoagulantes o trombolíticos para mejorar el rendimiento diagnóstico de la angiografía, pero no se han realizado estudios en profundidad.

Esta técnica tiene gran valor diagnóstico en los pacientes con hemorragia secundaria a anomalías vasculares (angiodisplasia, hemangioma, fístula aortoentérica) o lesiones tumorales que distorsionan la vascularización de la zona donde se asientan. La cateterización selectiva también permite la inyección de agentes vasoconstrictores como la vasopresina, o embolizantes, con finalidad terapéutica. También puede realizarse una microembolización superselectiva con muelle, la cual es una técnica segura y efectiva. En todo caso, la localización del punto sangrante orienta al cirujano sobre la topografía de la resección quirúrgica por realizar.

La angio–TAC puede ser útil para el diagnóstico, en especial de ectasia vascular del colon. Esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva, es fácil de usar y más barata que la angiografía convencional. No obstante, es incapaz de evaluar la hemorragia activa, depende del relleno venoso precoz de vasos dilatados para realizar el diagnóstico y no tiene potencial terapéutico.

## Enteroscopia

Si la colonoscopia y la gastroscopia no son capaces de detectar el origen de un sangrado gastrointestinal agudo o crónico, pueden utilizarse otros métodos que permitan visualizar por completo el intestino delgado. La enteroscopia permite la visualización de 15 a 120 cm del yeyuno proximal, pudiendo así verse lesiones intestinales altas, distales al ligamento de Treitz. La enteroscopia de pulsión tiene un moderado rendimiento, hallando lesiones en 23% de los casos de forma global. Según la indicación se encuentran hallazgos en 43% del sangrado digestivo oculto, siendo la eficacia muy superior cuando el sangrado es activo en el momento de hacer la enteroscopia (85%). El mayor rendimiento se obtiene en el estudio del sangrado gastrointestinal de origen oculto (cuya presentación puede ser en forma de anemia ferropénica por pérdidas o hemorragia digestiva franca), identificando hasta 58% de los puntos sangrantes. Incluso llega a descubrir hasta 23% de las lesiones gastroduodenales sangrantes que no han sido descubiertas con la endoscopia digestiva alta convencional. Sus ventajas son disponibilidad inmediata, seguridad y posibilidad de tomar biopsias y realizar terapéutica.

## Enteroscopia de doble balón

Es una nueva técnica que permite estudiar el intestino delgado accediendo tanto por vía oral como desde la válvula ileocecal y, al igual que la enteroscopia convencional, diagnosticar y tratar simultáneamente las lesiones encontradas. Consiste en un endoscopio que lleva un sobretubo con dos balones blandos de látex acoplados en su extremo distal que se rellenan de aire y se desinflan durante la exploración. Dichos balones están conectados a su vez mediante catéteres a un equipo de manometría que monitorea la presión y tiene un sistema de seguridad acústico–visual en caso de sobreexpresión (figura 36–6).

El equipo permite visualizar mediante endoscopia patologías del intestino delgado inaccesibles hasta aho-

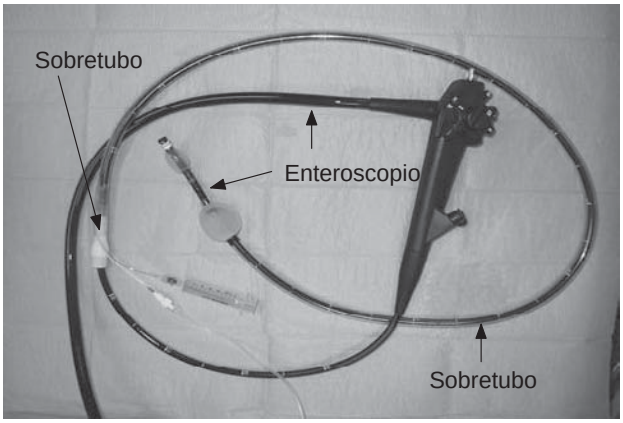



**Figura 36–6.** Enteroscopio de doble balón.

ra por su gran longitud. Las hemorragias digestivas y la enfermedad de Crohn constituyen las patologías que más se benefician de esta nueva prueba. El campo diagnóstico de la enteroscopia de doble balón es de 60 a 76% en pacientes con sangrado gastrointestinal de origen oscuro.

Recientemente se han publicado diversos estudios que han comparado la eficacia de la enteroscopia de doble balón con la enteroscopia por pulsión, observándose que es superior la primera frente a la segunda (73 *vs.* 44%; $p < 0.0001$), siendo por lo tanto la enteroscopia de doble balón más eficaz para identificar la causa del sangrado que la enteroscopia por pulsión. En otro estudio realizado a 31 pacientes con sangrado digestivo de origen oscuro se identificó sangrado en 74.2% de los pacientes, siendo posible identificar la causa de dicho sangrado en 91.3%.

## Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica es un dispositivo que a través de la ingestión oral permite la obtención de imágenes del tubo digestivo (figura 36–7). El sistema completo consta de un dispositivo endoscópico en forma de cápsula, un videograbador que el paciente porta durante el tránsito intestinal de la cápsula y un ordenador externo para procesar las imágenes obtenidas. Recoge dos imágenes por segundo, mide aproximadamente 3 x 1.1 cm, pesa 3.7 g y contiene en su interior una microcámara a color, una fuente de luz blanca, lentes de distancia focal corta, baterías, una antena y un transmisor de radiofrecuencia.

Este dispositivo es ingerido por el paciente sin dificultad, con agua, gracias a su cubierta deslizante, la cual impide además que se adhiera a la mucosa intestinal. Se precisa el ayuno habitual (de unas 8 h) en las técnicas endoscópicas y radiológicas. El desplazamiento de la cápsula por el tubo digestivo sigue los movimientos peristálticos gastrointestinales fisiológicos. La duración de la batería permite una exploración de 7 a 8 h durante las que la cápsula toma dos imágenes por segundo y las transmite al sistema de recogida de datos que lleva el paciente en un cinturón. Recientemente se ha desarrollado un nuevo modelo de cinturón que incluye los sensores en su interior sin necesidad de colocarlos sobre el paciente. Al final del recorrido la cápsula es eliminada por

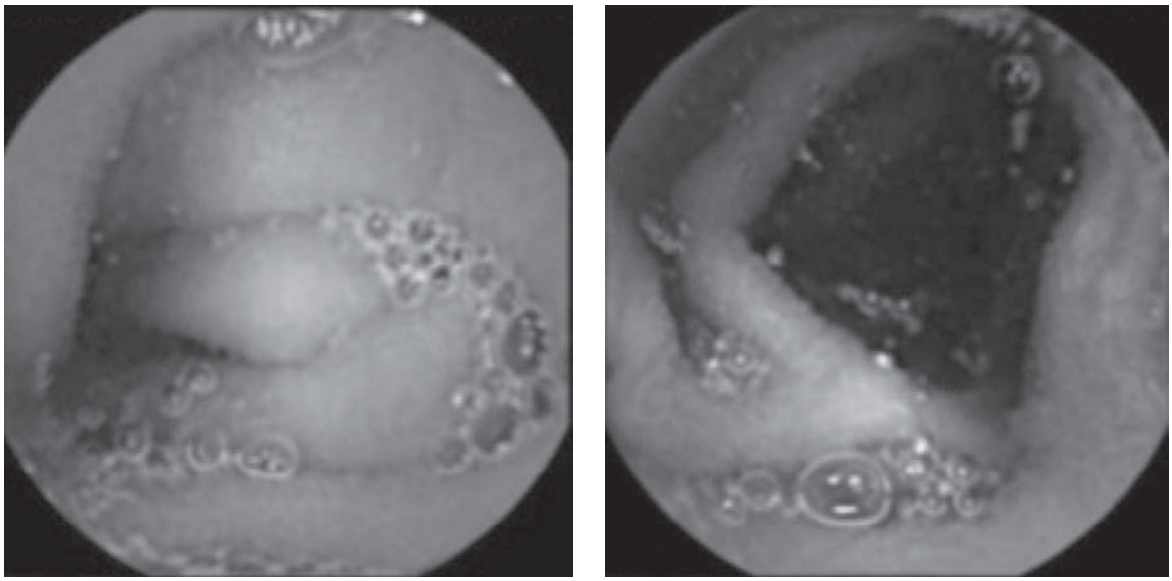


**Figura 36–7.** Imagen de intestino delgado normal. A la izquierda aparece la mucosa duodenal y a la derecha la del yeyuno.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

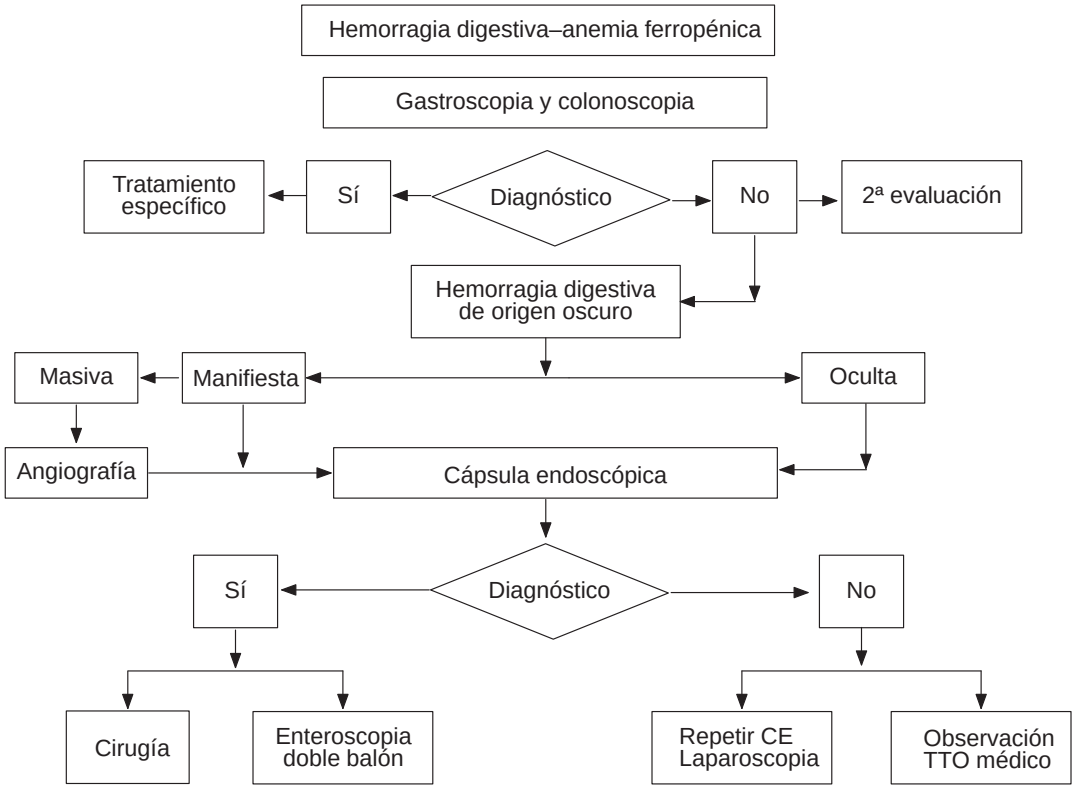



**Figura 36–8.** Algoritmo de diagnóstico de HDOO.

las heces, no siendo reutilizable. La grabación obtenida es descargada en una estación de trabajo conectada a un *software* que permite revisarla posteriormente. El *software* permite además localizar de forma aproximada las lesiones dentro del tubo digestivo, facilitando así una posible intervención quirúrgica en patologías que lo requieran.

Actualmente constituye el tercer escalón diagnóstico para el sangrado gastrointestinal de origen oscuro (tras gastroscopia y colonoscopia negativas) (figura 36–8) y existe un aumento progresivo de evidencia sobre el costo–efectividad de la técnica en otras situaciones clínicas, como detección de pequeñas lesiones en el intestino delgado en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn (EC), enteropatía asociada a AINE, enfermedad celiaca, síndromes de poliposis del intestino delgado o tumores. Otra indicación más debatida es el dolor abdominal crónico.

Un total de 14 estudios se analizaron en un metaanálisis para comparar la eficacia de la cápsula frente a la enteroscopia. La eficacia era de 63 y 28%, respectivamente (IY = 35%, $p < 0.00001$, 95% CI = 26 a 43%), y para conclusiones clínicamente significativas era de 56 y 26, respectivamente (IY = 30%, $p < 0.00001$, 95% CI = 21 a 38%). Tres estudios (n = 88) compararon la eficacia de la CE con radiografía de bario de intestino delgado, determinándose que para la CE y la radiografía de bario de intestino delgado para cualquier conclusión era de 67 y 8%, respectivamente (IY = 59%, $p < 0.00001$, 95% CI = 48 a 70%). La cantidad necesaria para obtener resultados fue de 3 (95% CI = 2 a 4). De 14 ensayos, 10 clasificaron los hallazgos obtenidos: 36% de lesiones vasculares *vs.* 20% encontradas por la enteroscopia; la CE encontró 11% de lesiones inflamatorias *vs.* 2% de la enteroscopia.

No se observan diferencias significativas entre la cápsula y la enteroscopia en cuanto a capacidad para detectar tumores intestinales.

La cápsula constituye hoy en día una herramienta fundamental para observar la mucosa del intestino delgado y por lo tanto para el diagnóstico de la hemorragia digestiva oscura.

Cada vez parece más claro que en la hemorragia digestiva es costo–efectiva y que en algunos casos sería preciso utilizarla con mayor prontitud (figuras 36–9 a 36–11). La ventaja fundamental que ofrece este método de exploración es la posibilidad de explorar la totalidad del intestino delgado sin necesidad de sedar al paciente. Sus principales limitaciones, sin embargo, son la falta de capacidad terapéutica, la incapacidad de control de

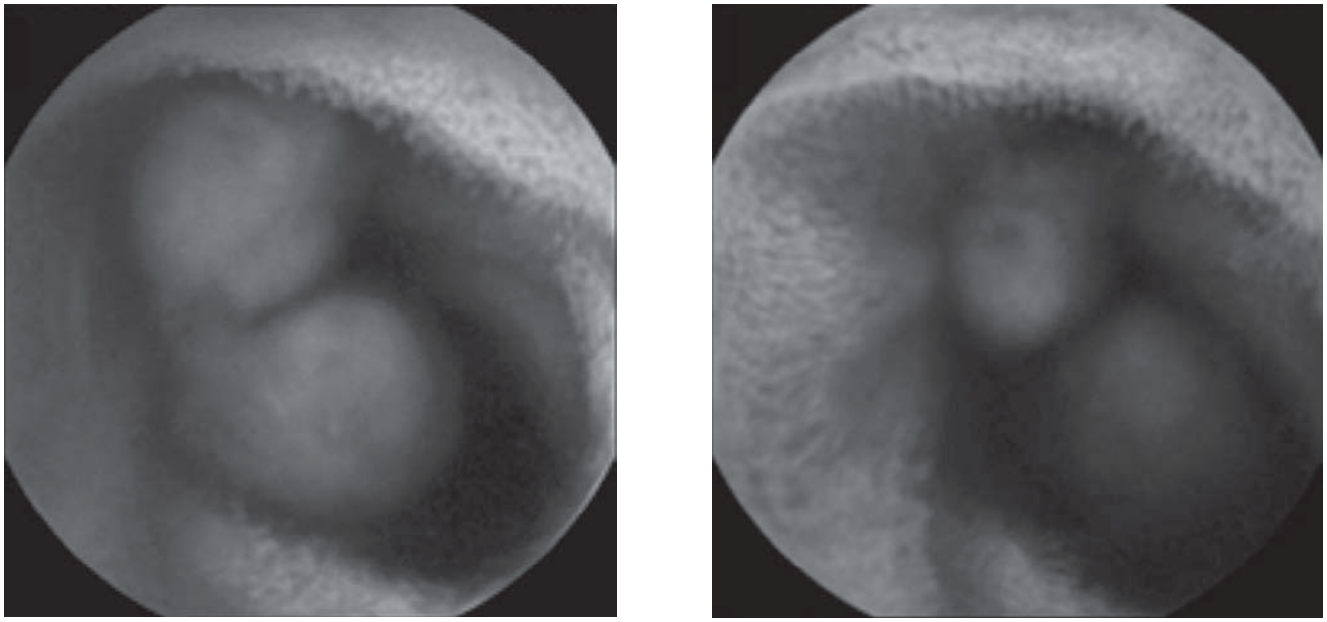


**Figura 36–9.** Imagen de un tumor de intestino delgado sangrante a través de capsuloendoscopia.

su movimiento, la dificultad para localizar las lesiones, la imposibilidad de biopsar lesiones sospechosas o la contraindicación por posibles estenosis. Por todo ello es necesario identificar qué pacientes podrían beneficiarse de esta exploración, con vistas a ampliar las posibilidades diagnósticas.

Según estudios realizados en grupos reducidos de pacientes, la sensibilidad de la cápsula endoscópica para la HDOO varía entre 88.9 y 95%, y la especificidad entre 86.3 y 95%. El valor predictivo positivo varía entre 88 y 97%, siendo el valor predictivo negativo de 82.6 a 100%.

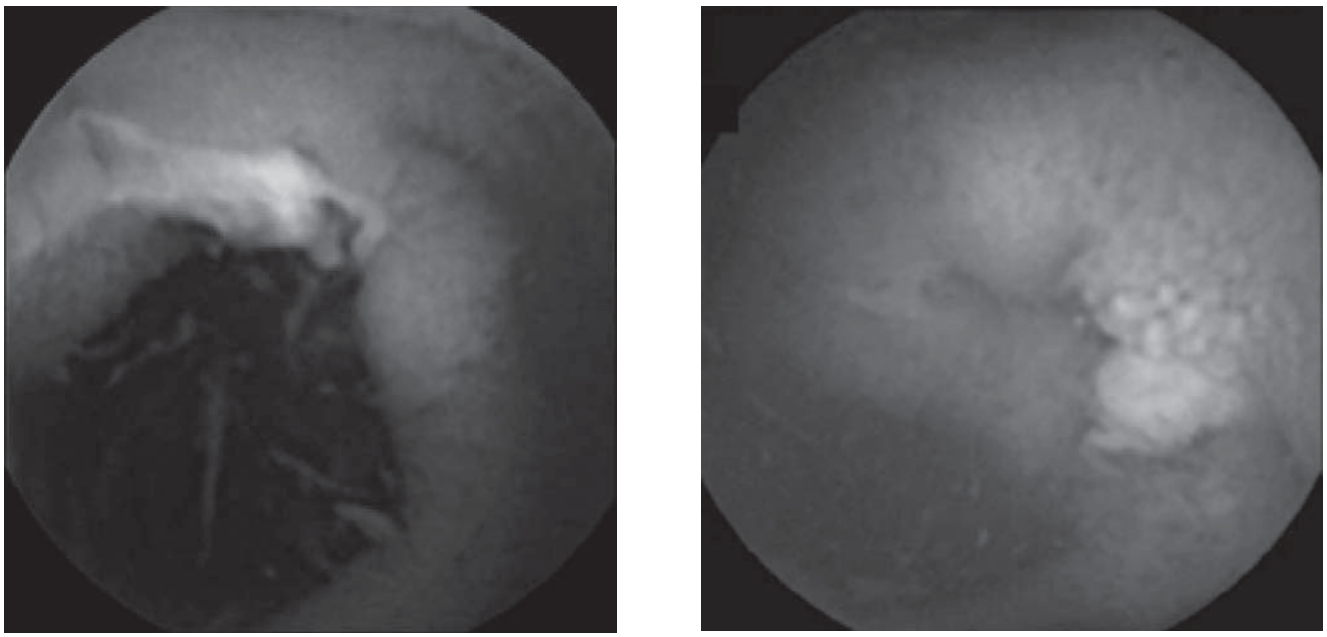


**Figura 36–10.** Úlcera observada mediante cápsula endoscópica de intestino delgado en una paciente con HDB que requirió transfusión sanguínea. La lesión producía estenosis de la luz intestinal impidiendo el paso de la cápsula. La paciente fue intervenida, siendo diagnosticada finalmente de enfermedad de Crohn de intestino delgado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

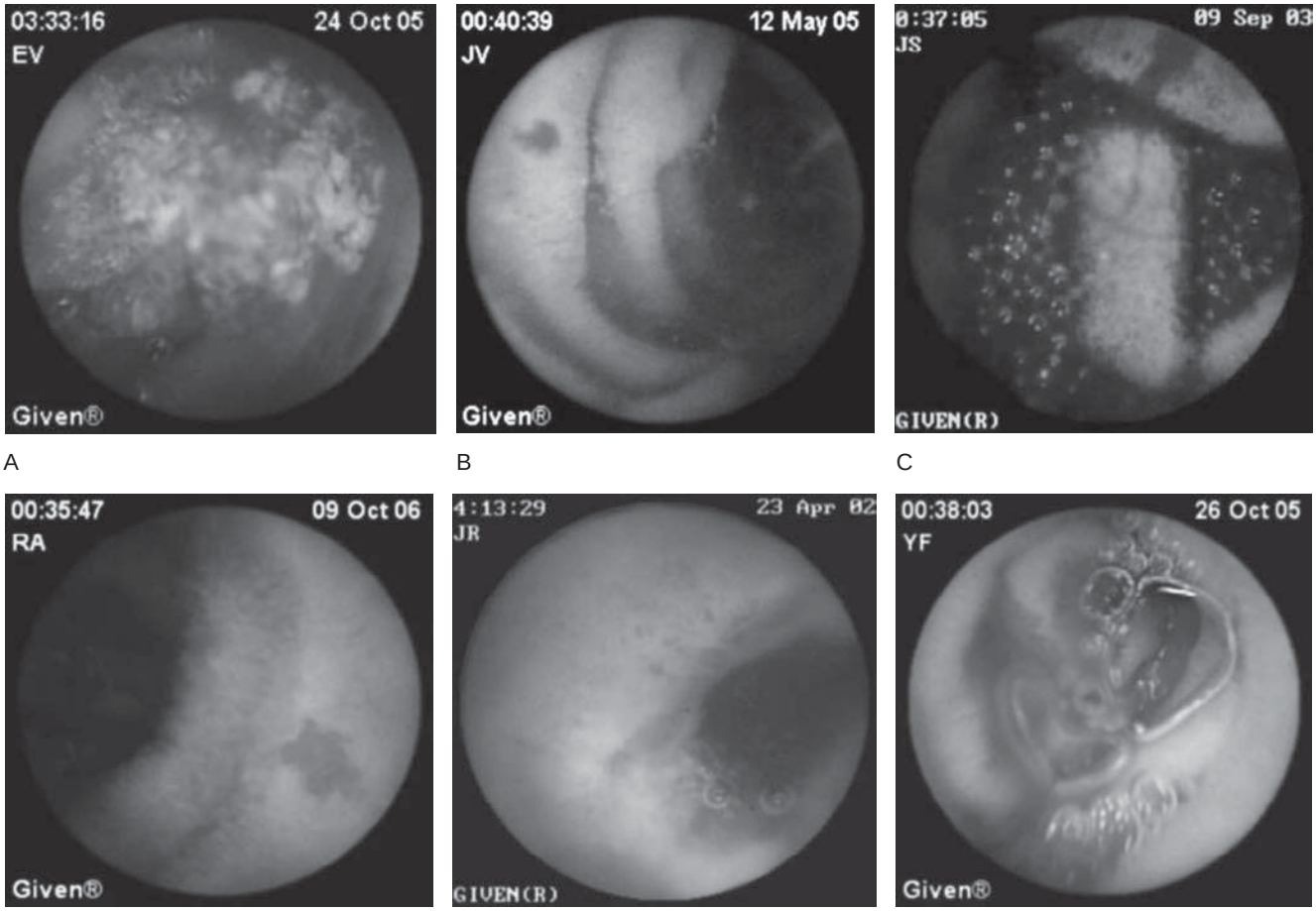



**Figura 36–11.** Distintas imágenes captadas por la cápsula endoscópica. ***A.*** Hemorragia activa. ***B.*** Angiodisplasia. ***C.*** Sangrado activo. ***D.*** Angiodisplasia. ***E.*** Estenosis ulcerada por AINE. ***F.*** Tumor intestinal.

## TRATAMIENTO

En un elevado número de enfermos con hemorragia digestiva baja el sangrado cede espontáneamente. Sin embargo, en quienes el sangrado es continuo o recurrente es necesario realizar algún tipo de intervención terapéutica con vistas a parar o prevenir la recurrencia. Superado el episodio agudo, estos pacientes seguirán tratamiento y control médico, tratamiento endoscópico o quirúrgico electivo.

### Tratamiento médico

Cuando se atiende a un paciente que presenta una hemorragia digestiva baja hay que considerar en primer lugar una serie de factores de la historia clínica, tales como:

a. Toma de Aspirina® o antiinflamatorios.
b. Enfermedad vascular conocida.
c. Episodios de sangrado previos.
d. Antecedentes de radioterapia pélvica.
e. Polipectomía.
f. Cirrosis hepática.
g. Enfermedad inflamatoria intestinal.
h. Existencia de coagulopatías.
i. Antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

Todo ello orienta eficazmente hacia el posible origen del sangrado. De la misma forma, la duración del sangrado, la frecuencia de los episodios y las características de las heces son de gran importancia. La hematoquecia debe ser diferenciada de la melena, la cual indica que el origen del sangrado es del tracto digestivo superior. No obstante, hasta 11% de los pacientes con hematoquecia tienen un sangrado gastrointestinal alto masivo, presentando inestabilidad hemodinámica (choque o hipotensión arterial). El tacto rectal seguido de un exhaustivo

examen físico ayuda a determinar la severidad del sangrado y a estratificar al paciente en un grupo de riesgo. Existe una serie de signos y síntomas que pueden ayudar a identificar si existe compromiso hemodinámico, tales como pérdida > 800 mL de sangre, fatiga, palidez, taquicardia (> 100 latidos por minuto), dolor torácico, disnea y taquipnea.

En caso de existir una hemorragia baja franca con repercusión hemodinámica es importante realizar una serie de medidas encaminadas a mantener la supervivencia del paciente:

- Reponer la volemia: es necesario para el control hemodinámico, considerándose suficiente una presión venosa central entre 6 y 12 mL, diuresis superior a 30 mL/h, presión arterial sistólica superior a 100 mmHg y frecuencia cardiaca inferior a 100 pulsaciones/min.
- Transfusión de sangre: se debe indicar transfusión de concentrados de hematíes con cifras de hemoglobina inferiores o iguales a 8 g/dL. En casos de otros factores de comorbilidad (insuficiencia cardiaca, enfermedad respiratoria crónica o riesgo de recidiva hemorrágica) se debe considerar la transfusión por debajo o igual a 9 g/dL.

Los pacientes con evidencia clínica de sangrado continuo o repercusión hemodinámica, así como los que requieren más de dos concentrados de sangre, deben ser monitoreados en la unidad de cuidados intensivos. Por el contrario, un paciente joven con escaso sangrado y que no presente signos de gravedad clínicos ni analíticos puede ser manejado de forma ambulatoria. La coagulopatía (definida como un tiempo de protrombina > 1.5) y la trombocitopenia (< 50 000 plaquetas/μL) deberían ser tratadas usando plasma fresco o plaquetas, respectivamente. A aquellos pacientes que tomen fármacos anticoagulantes se les debería administrar vitamina K, aunque el efecto de ésta es más lento que el del plasma fresco.

## Endoscopia

La realización de una endoscopia baja precoz o urgente está marcada por la situación hemodinámica del enfermo. Como ya se ha comentado, en la mayoría de los casos la HDB se autolimita o no llega a inducir inestabilidad hemodinámica, por lo que no es necesaria la colonoscopia urgente y se puede programar al paciente. En caso de precisar una endoscopia urgente el principal problema es la preparación. Suele ser muy difícil la visualización de la mucosa colónica por la existencia tanto de restos de heces como de restos hemáticos. Suele recomendarse la preparación con varios enemas de limpieza que arrastran por lo menos los restos de sigma y colon descendente, de tal forma que puedan ser visibles los tramos más proximales al endoscopio. Durante la endoscopia precoz se puede realizar tratamiento endoscópico en 20 a 25% de los enfermos. Las lesiones tratadas más habitualmente son divertículos, angiodisplasias, lesiones ulceradas en pólipos, colitis actínica y hemorragia pospolipectomía. Existen métodos térmicos como la termocoagulación (láser Nd:YAG coagulación monopolar/bipolar/multipolar, sondas de calor y argón plasma), inyección de sustancias esclerosantes y métodos físicos como los hemoclips y las bandas elásticas. La eficacia suele ser alta, entre 66 y 80%. El tratamiento endoscópico de la hemorragia diverticular debe emplearse con precaución en el colon derecho, debido a la delgadez de la pared del ciego. Ningún método aislado o en combinación con otro ha mostrado ser más eficaz y por lo tanto su aplicación dependerá de la disponibilidad del centro y de la experiencia del endoscopista.

### Termocoagulación

Se trata de hemostasia mediante el uso de calor local. La electrocoagulación bipolar (BICAP) y monopolar y las sondas de calor usan una sonda eléctrica o térmica, respectivamente, que aplica calor al tejido. La perforación en la pared del colon derecho ocurre en 2.5% de los casos. La coagulación con argón–plasma (APC) transmite calor al tejido sin entrar en contacto con él a través del gas argón ionizado. La profundidad de penetración está limitada por la extensión del tejido por disecar, mientras que la profundidad de coagulación depende de la potencia aplicada, la duración del procedimiento y la distancia de la punta de la sonda al tejido. El riesgo de perforación del colon parece ser casi inexistente. En los casos de proctitis actínica el tratamiento con argón y oxígeno hiperbárico (como publicaron recientemente Álvaro–Villegas y col.) suele ofrecer buenos resultados. La coagulación mediante láser Nd:YAG aplica una luz láser de alta energía que causa vaporización tisular. La profundidad de penetración del pulso de láser aumenta el riesgo de perforación.

### Terapia de inyección

La esclerosis de la lesión sangrante es un método barato y directo que usa sustancias esclerosantes como adrenalina, alcohol, trombina y cianoacrilato. La epinefrina en diluciones de 1:10 000 es muy utilizada y causa vaso-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

constricción y compresión física de los vasos sanguíneos. La adición de otras sustancias esclerosantes no parece añadir ventajas.

### Hemoclips

Estos dispositivos realizan hemostasia de lesiones sangrantes de forma eficaz. Existen algunos reutilizables que son más baratos y están disponibles en distintos tamaños, pero requieren personal entrenado y su inconveniente es que pueden presentar fallos tras usos repetidos. Otros no reutilizables son más fáciles y rápidos de colocar.

### Bandas elásticas

Se utilizan para el sangrado por hemorroides o varices rectales y para lesiones focales sangrantes de menos de 2 cm de diámetro, sobre tejido no fibrótico. El tejido es succionado dentro de un capuchón colocado en la punta del endoscopio y posteriormente se aplica una banda elástica. Este método no sólo puede producir hemostasia, sino que también disminuye el tamaño de las varices y hemorroides, pudiendo realizarse varias sesiones.

## Tratamiento angiográfico

La indicación principal del tratamiento angiográfico es la presencia de hemorragia activa durante la exploración. Puede realizarse con fármacos vasoactivos (hoy poco frecuentes) o mediante embolización supraselectiva del vaso sangrante con diferentes sustancias o materiales. La eficacia con este último procedimiento es elevada (71 a 100%), con una tasa muy baja de recidiva (< 15%). Añade a las complicaciones de la técnica diagnóstica las ocasionadas por la embolización (fundamentalmente lesiones isquémicas que pueden ir seguidas de perforación o estenosis) y el tiempo prolongado que se precisa para su realización, lo cual puede retrasar innecesariamente la intervención quirúrgica. El riesgo de complicaciones isquémicas es mayor cuando la angiografía se lleva a cabo por hemorragia colónica que por hemorragia digestiva alta, debido a la circulación colateral comparativamente escasa del colon. Es menor incluso cuando el sangrado es del colon derecho con respecto al izquierdo.

Varios estudios han señalado la seguridad y eficacia de la embolización superselectiva del tubo digestivo distal, consiguiendo una hemostasia inicial hasta en 100% de los casos.

Las angiodisplasias son más difíciles de tratar con embolización comparadas con el sangrado diverticular, teniendo además una mayor tendencia al resangrado (7 a 40%).

La infusión intraarterial de vasopresina o su análogo, la terlipresina, es útil para controlar el sangrado gastrointestinal, pero tiene una tasa de recurrencia de 50% después del cese de la infusión.

Además, es posible que aparezcan efectos adversos como dolor abdominal, y está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria, de forma que sólo se usa en casos seleccionados.

Actualmente el tratamiento angiográfico se reserva para aquellos pacientes en los que no sea posible la cirugía, o como un puente para ésta en los casos en que no se localice el punto de sangrado. No obstante, dadas sus posibles complicaciones y la necesidad de personal muy entrenado, debe seleccionarse bien a los pacientes que podrían beneficiarse de ella.

## Cirugía

Las indicaciones de intervención quirúrgica actuales de la HDB son:

a. Una hemorragia masiva.
b. Un sangrado persistente que requiera más de 4 a 6 unidades de sangre en 24 h.
c. La persistencia de la hemorragia durante 72 h o antes de que se requiera 10 unidades.
d. La recidiva grave ocurrida en los siete días siguientes a su limitación.

Es preciso recurrir a la cirugía en 15 a 25% de los casos, y en todos ellos tienen una gran trascendencia la localización exacta (sobre todo mediante angiografía) y el diagnóstico causal preoperatorio del sangrado. La resección segmentaria del colon, una vez localizada la hemorragia, es el tratamiento de elección, asociándose a una baja morbilidad, mortalidad de 0 a 14% y tasa de recidiva de 0 a 15%. Por el contrario, tanto la resección segmentaria del colon como la colectomía subtotal ciegas presentan una alta morbilidad, mortalidad de 27 a 57% y recidiva hemorrágica de 42%. Por ello, en estos pacientes la laparotomía urgente debe tener una primera fase diagnóstica dirigida a la localización de la lesión sangrante, sobre todo en pacientes con diverticulosis extensa, en los que no puede localizarse la hemorragia en un único divertículo. La endoscopia intraoperatoria es el mejor método para detectar estas pequeñas lesiones sangrantes, precisar su número y determinar el tipo

y la extensión de la intervención por realizar. Si a pesar de todo no se consigue localizar la causa de la hemorragia, la opción aconsejada es la colectomía subtotal que, en estas circunstancias, se asocia a una elevada morbimortalidad, mortalidad > 50% y tasa de resangrado de 75%.

## REFERENCIAS


1. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M: Fatal colonic ischemia: a population–based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1312–1319.
2. Brewer TG: Treatment of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 1993;77:993–1014.
3. Álvaro VJC, Sobrino CS, Tenorio TLC, De la Mora LJG, Hernández GA *et al.:* Argon plasma coagulation and hyperbaric oxygen therapy in chronic radiation proctopathy, effectiveness and impact on tissue toxicity. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:576–581.
4. Andres PG, Friedman LS: Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:225–281.
5. Ansar MZ, Collopy BT, Hart WG, Carson NJ, Chandraraj EJ: In–hospital mortality and associated complications after bowel surgery in Victorian public hospitals. *Aust NZJ Surg* 2000;70:1–2.
6. Barnert J, Messmann H: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:637–646.
7. Barnert J: Acute and chronic lower gastrointestinal bleeding. En: Messmann H (ed.): *Atlas of colonoscopy.* Stuttgart, Thieme, 2006:118–142.
8. Batoon SB, Zoneraich S: Misdiagnosed anorectal varices resulting in a fatal event. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3076–3077.
9. Bashir RM, Al–Kiwas FH: Rare causes of occult small intestinal bleeding including aortoenteric fistulas, small bowel tumors and small bowel ulcers. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996;6:709.
10. Bemvenuti GA, Julich MM: Ethanolamine injection for sclerotherapy of angiodysplasia of the colon. *Endoscopy* 1998;30:564.
11. Bloomfeld RS, Rockey DC, Shetzline MA: Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2367–2372.
12. Bloomfeld RS, Shetzline M, Jockey D: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:1608.
13. Bloomfeld RS, Smith TP, Schneider AM, Rockey DC: Provocative angiography in patients with gastrointestinal hemorrhage of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2807–2812.
14. Bodner J, Chemelli A, Zelger B, Kafka R: Bleeding Meckel's diverticulum. *J Am Coll Surg* 2005;200:631.
15. Bokhari M, Vernava AM, Ure T, Longo WE: Diverticular hemorrhage in the elderly–is it well tolerated? *Dis Colon Rectum* 1996;39:191–195.
16. Bresci G, Gambardella L, Parisi G, Federici G, Bertini M *et al.:* Colonic disease in cirrhotic patients with portal hypertension: an endoscopic and clinical evaluation. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:222–227.
17. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS: Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 1986;204:530–536.
18. Caos A, Benner KG, Manier J, McCarthy DM, Blessing LD *et al.:* Colonoscopy after Golytely preparation in acute rectal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:46–49.
19. Caunedo ÁA, Rodríguez TM, Barroso RN *et al.:* Papel de la cápsula endoscópica en el paciente con hemorragia digestiva de origen oscuro. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:482–488.
20. Chak A, Koheler MK, Sundaram SN, Cooper GS, Canto MI *et al.:* Diagnostic and therapeutic impact of push enteroscopy: analysis of factors associated with positive findings. *Gastrointest Endosc* 1998;47:18.
21. Dávila RE, Rajan E, Adler DG, Egan J, Hirota WK *et al.:* ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower–GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;62:656–660.
22. De Barros J, Rosas L, Cohen J, Vignati P, Sardella W *et al.:* The changing paradigm for the treatment of the colonic hemorrhage: superselective angiographic embolization. *Dis Colon Rectum* 2002;45:802.
23. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, SS Mudan, JM Woodruff *et al.:* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:251.
24. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Kalloo AN *et al.:* An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001;53:859–863.
25. Elta GH: Urgent colonoscopy for acute lower–GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:402.
26. Ernst O, Bulois P, Saint Drenant S *et al.:* Helicoidal CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 2003;13: 114.
27. Farrell JJ, Graeme F, Cook Kelsey PB: Treatment of bleeding colonic diverticula by endoscopic band ligation: an *in vivo* and *ex vivo* pilot study. *Endoscopy* 2003;35:823–829.
28. Farrell JJ, Friedman LS: Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1281–1298.
29. Flobert C, Cellier C, Berger A, Ngo A, Cuillerier E *et al.:* Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:195–198.
30. Foutch PG, Zimmerman K: Diverticular bleeding and the pigmented protuberance (sentinel clot): clinical implications, histopathological correlation and results of endoscopic intervention. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2589.
31. Foutch PG: Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993;88:807–818.
32. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA: Prevalence and natu-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ral history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995;90:564–567.
33. Funaki B, Kostelic JK, Lorenz J, Ha TV, Yip DL *et al.:* Superselective microcoil embolization of colonic hemorrhage. *Am J Roentgenol* 2001;177:829–836.
34. Gilbert DA: Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990;36:S8.
35. Gómez Rodríguez BJ, Romero Castro R, Hergueta Delgado P, Pellicer Bautista F, Herrerías Gutiérrez JM: Rendimiento de la enteroscopia. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2002; 65:201–206.
36. Green BT, Rockey DC, Portword G, Tarnasky PR, Guarisco S *et al.:* Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;11:2325.
37. Gupta N, Longo WE, Vernava AM: Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract: an entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperativity. *Dis Colon Rectum* 1995;38:979.
38. Hadithi M, Heine GD, Jacobs MA, van Bodegraven AA, Mulder CJ: A prospective study comparing video capsule endoscopy with double balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:52–57.
39. Hartman D, Schilling D, Bolz G, Hahne M, Jakobs R *et al.:* Capsule endoscopy *versus* push enteroscopy in patients with occult gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2003; 41:377.
40. Heine GDN, Hadithi M, Groenen MJ, Kuipers EJ, Jacobs MA *et al.:* Double balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small bowel disease. *Endoscopy* 2006;38:42–48.
41. Hunter JM, Pezim ME: Limited value of technetium 99m–labeled cells cintigraphy in localization of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1990;159:504.
42. Isaacson PG: Gastrointestinal lymphomas of T– and B–cell types. *Mod Pathol* 1999;12:151.
43. Janmohamed S, Bloom SR: Carcinoid tumors. *Postgrad Med J* 1997;73:207.
44. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:78–82.
45. Jensen DM, Machicado GA: Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988;95:1569–1574.
46. Jensen DM, Machicado GA: Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:477.
47. Junquera F, Quiroga S, Saperas E, Pérez Lafuente M, Videla S *et al.:* Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 2000;119:293–299.
48. Kjeldsen AD, Kjeldsen J: Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415–418.
49. Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim YH, Kim HJ *et al.:* Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:133–134.
50. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B *et al.:* Primary gastrointestinal non–Hogdkin's lymphoma: anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861.
51. Kuo WT, Lee DE, Saad WE, Patel N, Sahler LG *et al.:* Superselective microcoil embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1503.
52. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA *et al.:* Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long–term follow–up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:58–63.
53. Lempinen M, Salmela K, Kemppainen E: Jejunal diverticulosis: a potentially dangerous entity. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:905.
54. Lewis BS, Kornbluth A, Waye JD: Small bowel tumors: yield of enteroscopy. *Gut* 1991;32:763.
55. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI Jr *et al.:* Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:59–65.
56. Longo WE, Verneva AM III: Clinical implications of yeyunoileal diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:381.
57. Longstreth GF: Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population–based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:419.
58. Manabe N, Tanaka S, Fukumoto A, Nakao M*et al.:* Double–balloon enteroscopy in patients with GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 2006;64:135–140.
59. Mata A, Bordas JM, Feu F, Ginés A, Pellisé M *et al.:* Wireless capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a comparative study with push enteroscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:189.
60. May A, Nachbar L, Schneider M, Ell C: Prospective comparison of push enteroscopy and push–and–pull enteroscopy in patients with suspected small–bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2016–2024.
61. McGuire HH: Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. *Ann Surg* 1994;220:653.
62. Rockey DC: Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2006;130:165–171.
63. Ming CB, San HQ, Xiang CH, Ying W, Guo XL *et al.:* Diagnosis and treatment of small intestinal bleeding: retrospective analysis of 76 cases. *Gastroenterol* 2006;12(45): 7371–7374.
64. Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5–decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934.
65. Mulcahy HE, Patel RS, Postic G, Eloubeidi MA, Vaughan JA *et al.:* Yield of colonoscopy in patients with nonacute rectal bleeding: a multicenter database study of 1 766 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:328.
66. Mylonaki M, MacLean D, Fritscher RA, Swain P: Wireless capsule endoscopy detection of Meckel's diverticulum after nondiagnostic surgery. *Endoscopy* 2002;34:1018.
67. Naveau S, Poynard T, Pauphilet C, Aubert A, Chaput JC: Rectal and colonic varices in cirrhosis. *Lancet* 1989;1:624.
68. Ohyama T, Akurai Y, Ito M, Daito K, Sezai S *et al.:* Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. *Digestion* 2000;61:189–192.

69. Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Alexander GL *et al.:* Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1999;49:153–157.
70. Parkes BM, Obeid FN, Sorensen VJ *et al.:* Tha management of massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1993;59:676.
71. Peck DJ, McLoughlin RF, Hughson MN, RN Rankin: Percutaneous embolotherapy of lower gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:747.
72. Pennazio M, Eisen G, Goldfarb N: ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005;37: 1046–1050.
73. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G *et al.:* Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643.
74. Perks FJ, Gillespie I, Patel D: Multidetector computed tomography imaging of aortoenteric fistula. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:343.
75. Pérez Cuadrado E, Más P, Hallal H, Shanabo J, Munoz E *et al.:* Double–balloon enteroscopy: a descriptive study of 50 explorations. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:73–81.
76. Peter P, Deyhle P, Brandli H, Krejs GJ, Bron B *et al.:* Endoscopic diagnosis of acute perianal hemorrhage. *Endoscopy* 1974;6:229–232.
77. Hoedema RE, Luchtefeld MA: The management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 2010–2024.
78. Rodríguez HE, Ziauddin F, Quiros ED, Brown AM, Podbielski FJ: Jejunal diverticulosis and gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:412.
79. Romaozinho JM, Pontes JM, Lerias C, Ferreira M, Freitas D: Dieulafoy's lesion: management and long–term outcome. *Endoscopy* 2004;36:416–420.
80. Sass DA, Chopra KB, Finkelstein SD, Schauer PR: Jejunal gastrointestinal stromal tumor: a cause of obscure gastrointestinal bleeding. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:214–217.
81. Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH: Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008;40:115–119.
82. Schmulewitz N, Fisher DA, Jockey DC: Early colonoscopy for acute lower GI bleeding predicts shorter hospital stay: a retrospective study of experience in single center. *Gastrointest Endosc* 2003;58:841.
83. Setya V, Singer JA, Minken SL: Subtotal colectomy as a last resort for unrelenting, unlocalizated, lower gastrointestinal hemorrhage: experience with 12 cases. *Am Surg* 1992;58: 295.
84. Strate LL, Orav EJ, Syngal S: Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003;163:838–843.
85. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S: Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1004–1010.
86. Su MY, Chiu CT, Wu CS, Ho YP, Lien JM *et al.:* Endoscopic hemorrhoidal ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc* 2003;58:871.
87. Sun B, Rajan E, Cheng S, Shen R, Zhang C *et al.:* Diagnostic yield and therapeutic impact of double–balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2011–2015.
88. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK *et al.:* A meta–analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2407–2418.
89. Tsiotos GG, Farnell MB, Ilstrup DM: Nonmeckelian jejunal or ileal diverticulosis: an analysis of 112 cases. *Surgery* 1994;116:726.
90. Vernava AM III, Moore BA, Longo WE, Johnson FE: Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1997;40: 846–858.
91. Voeller GR, Bunch G, Brito LG: Use of technetium 99m–labeled blood cell scintigraphy in the detection and management of gastrointestinal hemorrhage. *Surgery* 1991;110:799.
92. Walker AM, Bohn RL, Cali C, Cook SF, Ajene AN *et al.:* Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 1333.
93. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M *et al.:* Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp–related factors and patient–related factors. *Gastrointest Endosc* 2006;64:73–78.
94. Watson JP, Bennett MK, Griffin SM, Matthewson K: The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest Endosc* 2000;52:342–345.
95. Zuckerman GR, Trellis DR, Sherman TM, Clouse RE: An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1995;40: 1614.
96. Zuckerman GR, Prakash C: Acute lower intestinal bleeding. Part II. Etiology, therapy and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1999;49:228.
97. Yamamoto H, Yano T, Kita H, Sunada K, Ido K *et al.:* New system of double–balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology* 2003;125:1556.
98. Yen HH, Chen YY, Soon MS: Double balloon enteroscopy reveals the diagnosis in chronic gastrointestinal bleeding. Small intestinal diverticulosis. *Gut* 2007;56:167.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 37

# Ictericia

*Janett Sofía Jacobo Karam, Guadalupe Valencia Pérez*

## INTRODUCCIÓN

Se denomina ictericia a la coloración amarillenta de las escleras, las membranas mucosas y la piel. Su magnitud y extensión dependen del grado de acumulación del pigmento biliar, lo cual se produce cuando existe un desequilibrio entre la producción y la excreción de las sales biliares. En situaciones fisiológicas el sistema reticuloendotelial produce diariamente de 65 a 75% de las bilirrubinas totales; éstas se sintetizan a partir de la destrucción de los eritrocitos viejos, por la degradación de los grupos hem de la hemoglobina. El resto de las bilirrubinas (de 25 a 35%) se forman por el recambio de los grupos hem y hematoproteínas en el hígado a través del citocromo P–450.

Los grupos hem son degradados por el sistema hem oxigenasa a biliverdina, que posteriormente se degrada a bilirrubina por la enzima biliverdina reductasa. La bilirrubina recién formada se llama bilirrubina no conjugada o indirecta (BI) (soluble en lípidos), que se libera a la circulación y se une a la albúmina para ser transportada por el plasma; llega a los hepatocitos y atraviesa la membrana plasmática a través de un polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) y es captada por el citoplasma. La bilirrubina recién captada, bilirrubina indirecta, es no polar (liposoluble) y debe ser transformada en bilirrubina polar (soluble en agua), para poder ser excretada por la bilis, lo cual se logra mediante la conjugación con el ácido glucurónido en el retículo endoplásmico liso y rugoso, a través de la acción de la enzima uridín difosfato (UDP)–glucuroniltransferasa. Los productos formados, monoglucuronato y diglucuronato de bilirrubina, constituyen la bilirrubina directa o conjugada (BD), que es transportada a los canalículos y excretada por la bilis mediante el transportador de anión orgánico multiespecífico dependiente de ATP (cMOAT), también llamado proteína 2 asociada a multifármaco resistente (MRP–2).

Al fin la bilis sale de los canalículos hacia los conductos de Hering y sucesivamente a los colangiolos, los conductos intralobulares y los conductos hepáticos derecho e izquierdo que convergen y forman el hepático común; luego pasa al colédoco y llega a la segunda porción del duodeno a través del ámpula de Vater.

La mayor parte de los ácidos biliares (95%) que llegan al duodeno son reabsorbidos a través de la mucosa intestinal en todo el trayecto del intestino delgado; 5% pasa a colon, en donde se reabsorbe de 2 a 3%, excretando sólo 2% a través de las heces, lo que le da el color. 90% de los ácidos biliares absorbidos llegan al hígado a través de la vena porta y nuevamente son conjugados y excretados por el hígado (circulación enterohepática); el 10% restante se excreta por el riñón.

La bilirrubina indirecta es liposoluble y no se filtra por el glomérulo renal ni es eliminada por la orina. La bilirrubina directa es hidrosoluble y, por lo tanto, puede eliminarse por la orina. El aumento de la BD en orina ocasiona cambios en el color de ésta dándole un color oscuro (coluria) semejante a un refresco de cola; esta diferenciación es útil clínicamente. Si el paciente acude por ictericia y no tiene cambios en la coloración en la orina se podrá pensar que se trata de un problema de destrucción de los eritrocitos o falta de conjugación; por el contrario, si tiene ictericia y coluria se trata de un problema en la excreción de la bilis a nivel intrahepático o de obstrucción en las vías biliares extrahepáticas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En condiciones fisiológicas existen bajas concentraciones de bilirrubina total (BI + BD) en el suero (0.3 a 1.0 mg/dL). Cuando los niveles de bilirrubina aumentan se produce ictericia y para que ésta se pueda detectar clínicamente se requiere un aumento en el suero $\geq$ 2.5 mg/dL.

La ictericia debe distinguirse clínicamente de la coloración amarillenta de la piel y las palmas de las manos, con excepción de las escleras, causada por la quinacrina y el consumo de grandes cantidades de carotenos en vegetales y frutas, como la zanahoria, el tomate, la calabaza de Castilla y la papaya, secundaria a hipercarotenemia.

## CLASIFICACIÓN

La ictericia se puede clasificar de acuerdo con el sitio de afección o de acuerdo con la bilirrubina predominante.

De acuerdo con el sitio de afección se clasifica en:

1. Prehepática: cuando la causa de elevación de la bilirrubina se encuentra antes del hígado y hay elevación de la bilirrubina indirecta.
2. Hepática: cuando la alteración se encuentra en el hígado, debida a falta de captación (síndrome de Rotor), de conjugación (síndrome de Gilbert, de Crijer–Najjar), de excreción (síndrome de Dubin–Johnson, colestasis por medicamentos) y de transporte. Predomina la elevación de la bilirrubina directa, excepto cuando es por falta de conjugación, y hay aumento de la bilirrubina indirecta.
3. Poshepática: cuando la alteración se encuentra en los conductos biliares y predomina la bilirrubina directa.

De acuerdo con el tipo de bilirrubina que predomine se clasifica en:

1. Hiperbilirrubinemia no conjugada o indirecta (cuadro 37–1):
   a. Producción excesiva de bilirrubina.
   b. Alteraciones en la conjugación.
2. Hiperbilirrubinemia conjugada o directa (cuadro 37–2):
   a. Obstructiva y enfermedad de conductos biliares.
   b. No obstructiva.

Las causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia no conjugada en los niños varían con la edad: durante los dos primeros días de vida se debe a enfermedades hemolíticas; de los tres a los siete días después del nacimiento (cuando son prematuros o se asocia con hipoxia y acidosis) se presenta la ictericia fisiológica; entre la primera y la octava semanas se debe a enfermedades congénitas hemolíticas por deficiencias enzimáticas, ictericia de la leche materna y síndrome de Crijer–Najjar. Las causas de hiperbilirrubinemia conjugada en el neonato durante la primera semana pueden ser secundarias a eritroblastosis con colestasis, infecciones bacterianas y causas vasculares (enfermedades congénitas cardiacas); después de la primera semana pueden ser las anomalías de los conductos biliares, las enfermedades genéticas (galactosemia, deficiencia de $\alpha_1$–antitripsina, TORCH) y la alimentación parenteral.

Se ha descrito que los recién nacidos alimentados al seno materno tienen de tres a seis veces más riesgo de desarrollar elevación de las bilirrubinas totales que los que reciben fórmula. La ictericia se ha asociado a diversos componentes de la leche materna (LM), entre ellos esteroides, grasas, citocinas y factor de crecimiento epidérmico; sin embargo, no se ha precisado el mecanismo

**Cuadro 37–1. Causas de hiperbilirrubinemia indirecta**

| | | |
|---|---|---|
| Producción excesiva de bilirrubina | 1. Hemólisis | a. Morfología anormal de eritrocitos (anemia de células falciformes, esferocitosis hereditaria) |
| | | b. Hemólisis mecánica (prótesis valvulares) |
| | | c. Anemia hemolítica inmunitaria e inducida por medicamentos |
| | 2. Eritropoyesis ineficaz | a. Talasemias, anemia sideroblástica |
| | | b. Anemia megaloblástica secundaria a intoxicación por plomo |
| | 3. Absorción de hematomas | |
| | 4. Transfusión masiva o incompatible | |
| Por metabolismo defectuoso de la bilirrubina | Falla en la conjugación | Ictericia fisiológica del recién nacido |
| | | Ictericia del prematuro |
| | | Síndrome de Gilbert |
| | | Síndrome de Crijer–Najjar |
| | | Síndrome de Lucey–Driscoll |
| | | Enfermedad de Gardner–Arias (leche materna) |

**Cuadro 37–2. Causas de hiperbilirrubinemia directa**

| | Adultos | Niños |
|---|---|---|
| Obstructivas y enfermedad de los conductos biliares | Coledocolitiasis | Atresia biliar |
| | Cáncer del páncreas, vías biliares, ámpula de Vater | Quistes del colédoco |
| | Parásitos *(Ascaris lumbricoides)* | Síndrome de disminución de conductos biliares |
| | Cirrosis biliar primaria | |
| | Colangitis esclerosante primaria | Rechazo agudo y crónico |
| | Estenosis biliar | Enfermedad injerto contra huésped |
| | Rechazo agudo y crónico | Síndrome de Alagille |
| | Enfermedad injerto contra huésped | |
| | Síndrome de conductos evanescentes | |
| No obstructivas | | |
| Hepatocelular | Hepatitis, cirrosis | Igual |
| Infecciosas | Hepatitis viral, citomegalovirus, sepsis, bacteremia, sífilis, mononucleosis, leptospirosis | Igual |
| Tóxicas | Medicamentos (acetaminofén, halotano, esteroides anabólicos, estrógenos). Alcohol | Igual |
| | Nutrición parenteral | |
| Metabólicas | Enfermedad de Wilson | Deficiencia de alfa 1 antitripsina |
| | Hemocromatosis | Galactosemia, tirosinemia |
| Infiltración y almacenamiento | Amiloidosis | Desórdenes de lípidos, glucógeno, histiocitosis X |
| | Cáncer metastásico | |
| Alteración en el transporte canalicular | Colestasis del embarazo | |
| | Síndrome de Dubin–Johnson | Síndrome de Dubin–Johnson |
| | Colestasis benigna recurrente Intrahepática | Colestasis intrahepática familiar progresiva Defectos en la síntesis de ácidos biliares |
| Misceláneos | Síndrome de Rotor | Igual |
| | Isquemia | |

Modificado de la referencia 9.

preciso por el cual la LM causa ictericia. La leche materna tiene mayores cantidades de bilirrubina en comparación a la leche de fórmula. Los recién nacidos pueden tener mayor cantidad de bilirrubinas que los adultos por el alto recambio de eritrocitos y por la deficiente actividad de la enzima uridin difosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A1, que metaboliza la BI a través de la conjugación con el glucurónido para después salir del hepatocito como componente de las sales biliares.

Estudios realizados al quinto día de nacimiento en ratones alimentados al seno materno muestran que existe un incremento en las bilirrubinas séricas secundario a una reducción o supresión a nivel intestinal de la expresión del gen UGT1A1.

En los adultos las causas más frecuentes de ictericia son las lesiones hepatocelulares (hepatitis, cirrosis), la obstrucción benigna (litiasis y estenosis) y maligna de los conductos biliares (neoplasias), y la hemólisis. En los ancianos las neoplasias constituyen la causa más frecuente. Como se aprecia, las causas de ictericia son múltiples. Para el abordaje diagnóstico de un paciente con ictericia es fundamental realizar una historia clínica completa y un interrogatorio exhaustivo que incluyan género, edad, antecedentes, datos clínicos y exploración física completa, para orientar hacia el diagnóstico clínico de una ictericia prehepática, hepática o posthepática, y solicitar los exámenes de laboratorio y gabinete necesarios para corroborar lo anterior (cuadro 37–3).

## EXÁMENES DE LABORATORIO

### Biometría hemática

Muestra leucocitosis, anemia, leucopenia y trombocitopenia, las cuales se relacionan con las patologías que se enlistan en la figura 37–1.

### Pruebas de funcionamiento hepático

Incluyen aspartato aminotransferasa (AST), alanin aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltransferasa (GGT), proteínas totales (PT),

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 37–3. Abordaje diagnóstico del paciente con ictericia**

| Ictericia | | |
|---|---|---|
| **Antecedentes** | **Datos clínicos** | **Exploración física** |
| Transfusiones | Evolución y características de la ictericia | Magnitud de la ictericia |
| Alcoholismo | Prurito | Estigmas de hepatopatía crónica |
| Drogas | Dolor abdominal | Estigmas de hipertensión portal |
| Tatuajes | Fiebre | Hepatomegalia |
| Medicamentos | Ataque al estado general | Hígado pequeño |
| Historial familiar de ictericia | Pérdida de peso | Adenomegalias |
| Enfermedades autoinmunitarias | Síndrome anémico | Esplenomegalia |
| Lugar de residencia | Coluria | Fiebre |
| Ingestión de alimentos (mariscos) | Hipocolia | Huellas de rascado |
| Embarazo | Orina normal | Xantomas, xantelasmas |
| | | Hiperpigmentación |
| | | Soplo cardiaco |

albúmina (A), globulina (G), relación albúmina–globulina (A/G), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), tiempo de protrombina (TP) y colesterol.

Cuando hay una elevación importante de las aminotransferasas (AMT) y la albúmina, e inversión A/G se habla de daño hepatocelular agudo; la elevación de las AMT mayor de 10 veces del valor normal indica que el TP se encuentra prolongado; en el daño crónico las AMT están poco elevadas, pero hay hipoalbuminemia, inversión A/G, colesterol bajo y TP prolongado. La ictericia se origina a expensas de la BD.

La albúmina es una proteína que sintetiza el hepatocito y al haber un daño hepatocelular deja de producirse; sin embargo, tiene una vida media prolongada (21 días), por lo que sólo es útil como marcador de daño hepático crónico.

Cuando la alteración predominante es en FA, GGT y BD, se habla de un problema colestásico u obstructivo cuya alteración puede ser intrahepática (colestasis por drogas) o poshepática (litiasis, estenosis benigna o maligna de los conductos biliares, neoplasia del páncreas y del ámpula de Vater).

En estos casos el TP también se encuentra prolongado y el colesterol muestra elevación, en especial en los casos de colestasis intrahepática (figura 37–2).

La prolongación del TP se debe a causas hepatocelulares (falla en la síntesis de la protrombina) o a la alteración en la activación de la protrombina por deficiencia de vitamina K, lo cual puede deberse a:

1. Colestasis y problemas obstructivos de la vía biliar, ya que la vitamina K es liposoluble y para su absorción depende de la acción de las sales biliares.
2. Síndrome de malabsorción intestinal.
3. Desnutrición.
4. Uso de anticoagulantes (figura 37–2).

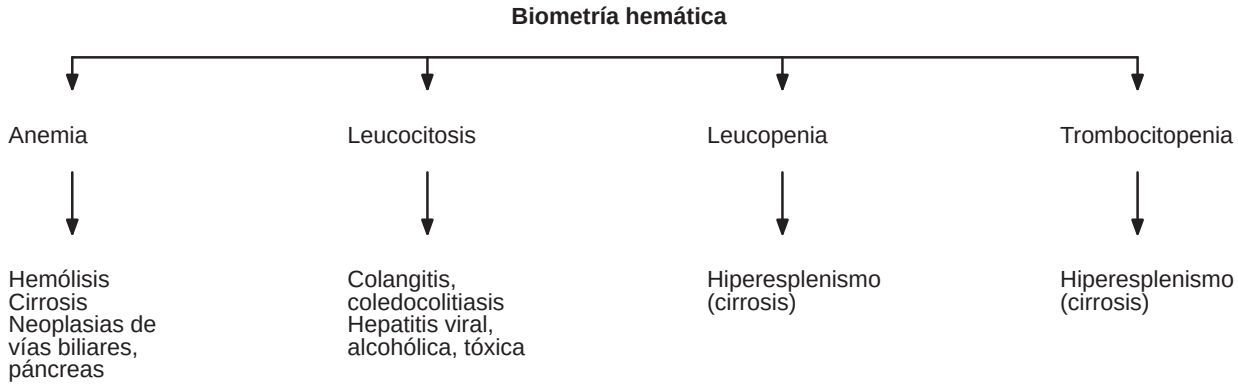



**Figura 37–1.** Ictericia y alteraciones en la biometría hemática.

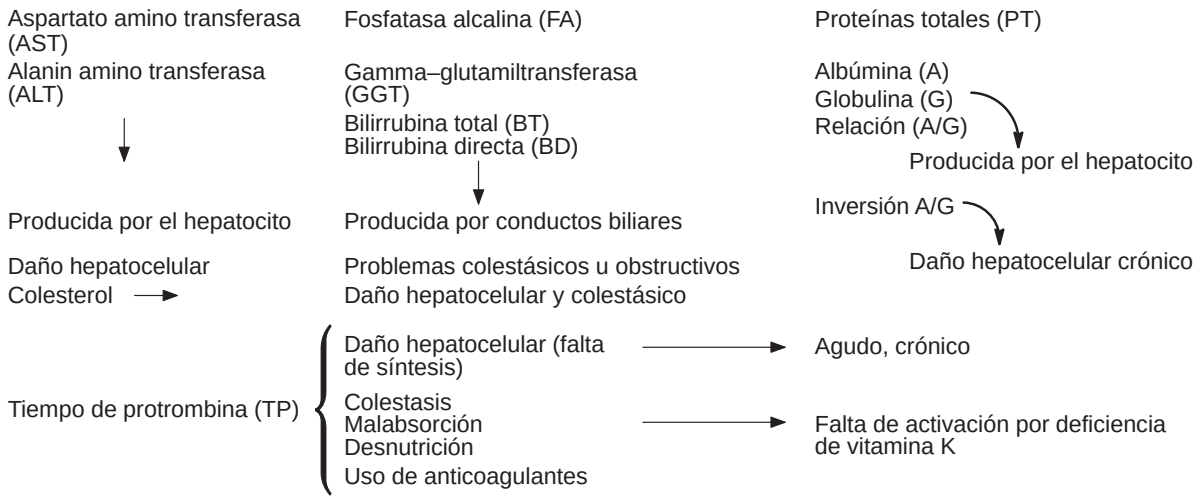



**Figura 37–2.** Ictericia y alteración en las pruebas de funcionamiento hepático.

## Examen general de orina

En la ictericia prehepática o por defectos de conjugación predomina la bilirrubina indirecta, que está unida a la albúmina y no se filtra por el riñón, por lo que la orina no cambia de color.

En caso contrario, cuando la ictericia es hepática o poshepática, predomina la bilirrubina directa filtrada por el riñón y la orina se tiñe de color café oscuro, lo cual se conoce como coluria.

Debe hacerse un diagnóstico diferencial con sangre en la orina (hematuria), que también puede darle a la orina una coloración oscura.

## Frotis de sangre periférica

En algunas hiperbilirrubinemias indirectas de origen hemolítico puede mostrar alteraciones francas en la morfología del eritrocito.

En los casos de problemas infecciosos, como el paludismo, es posible observar los parásitos intraeritrocitarios.

En determinados problemas hematológicos, como la esferocitosis hereditaria, se identifica la presencia de esferocitos (glóbulos rojos sin zona central acrónica); en la hemólisis por microangiopatía hay fragmentación de los eritrocitos.

Ante la sospecha de hemólisis es importante revisar la biometría hemática y el frotis de sangre periférica, y solicitar las pruebas específicas, como la cuenta de reticulocitos, la deshidrogenasa láctica, la haptoglobina sérica, la hemoglobina libre y la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs).

## DIAGNÓSTICO

Si se correlacionan los datos clínicos (género, edad, antecedentes, síntomas y exploración física) con los datos de laboratorio, se puede integrar un diagnóstico.

1. Si el paciente tiene antecedentes de uso de drogas, transfusión, tatuajes o ingestión de mariscos con ataque al estado general, dolor en el área hepática con fiebre o sin fiebre, hepatomegalia, hipocolia y coluria, se puede pensar en hepatitis viral. Las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) muestran daño hepatocelular agudo y aumento de la BD. La ictericia es de corta evolución.
2. En un paciente con consumo crónico de alcohol (más de cinco años) a dosis tóxicas (de 60 a 80 g/día), estigmas de hepatopatía crónica y presencia y ausencia de hepatomegalia, la ictericia casi siempre es de evolución prolongada y puede ser secundaria a hepatitis alcohólica o a cirrosis hepática. Las PFH muestran la elevación de aminotransferasas con predominio de la AST e incremento de la GGT, con inversión A/G y aumento de la BD.
3. Si existen antecedentes familiares de ictericia y el paciente acude por ictericia intermitente, fiebre, síndrome anémico y esplenomegalia, es probable que curse con esferocitosis y tenga un incremento de BI, anemia, pruebas de hemólisis positivas y EGO normal. Si un paciente asintomático con exploración física normal sólo presenta ictericia leve intermitente —que puede durar mucho tiempo y se asocia con ejercicio, estrés o el consumo de be-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bidas alcohólicas—, entonces el diagnóstico es síndrome de Gilbert, las PFH sólo presentarán un incremento de BI y la biometría hemática y el EGO serán normales.

4. Algunos medicamentos, como los esteroides anabólicos, la eritromicina y los estrógenos, causan colestasis intrahepática. En estos casos la ictericia es súbita y se acompaña de prurito, coluria, incremento de la BD y GGT. Otros medicamentos, como el acetaminofén y el halotano, causan ictericia súbita progresiva, secundaria a daño hepatocelular agudo fulminante o subfulminante, acompañados de encefalopatía. En estos casos hay un incremento importante de las aminotransferasas, del tiempo de protrombina y de la bilirrubina directa.
5. La ictericia de los problemas obstructivos benignos, como la coledocolitiasis, las estenosis benignas de la vía biliar común y la estenosis del esfínter de Oddi, se acompaña de dolor abdominal tipo cólico y fiebre, con una corta evolución y una elevación de las bilirrubinas menor de 15 mg/dL.
6. La ictericia de las patologías malignas (como en los carcinomas de las vías biliares y el páncreas) es progresiva, generalizada, afecta escleras, mucosas y tegumentos; es mayor de 15 mg/dL, se acompaña de ataque al estado general, pérdida de peso y dolor abdominal, y se puede palpar la vesícula, que causa dolor por la retención de bilis. En la neoplasia del ámpula de Vater la ictericia es intermitente y se acompaña de melena secundaria a necrosis tisular; después de la melena disminuye la ictericia. Las PFH muestran elevación de BD, GGT y FA.
7. La ictericia en los casos de hemólisis es intermitente, acompañada de fiebre, ataque al estado general, disnea, fatiga y taquicardia; puede encontrarse esplenomegalia con el hígado normal y elevación de la bilirrubina a expensas de la bilirrubina indirecta. En la biometría hemática se documenta anemia y pueden encontrarse anormalidades en el frotis de sangre periférica. Las pruebas de hemólisis, como reticulocitos, deshidrogenasa láctica, hemoglobina libre y haptoglobina, confirman el diagnóstico y en algunos casos hay sangre en el EGO. El Coombs es positivo en casos de hemólisis autoinmunitaria.
8. Ictericia fisiológica del recién nacido. Los neonatos tienen escasa flora intestinal y tardía colonización del tubo gastrointestinal, por lo cual corren un gran riesgo de absorber bilirrubina no conjugada formada a partir de la β–glucuronidasa intestinal. El catabolismo microbiano de la bilirrubina en la luz del intestino contribuye a la homeostasis de la bilirrubina sérica, sobre todo en la etapa neonatal. Debido a la escasa microflora y colonización tardía, el recién nacido tiene disminuida la reducción de la bilirrubina a urobilina, por lo que la bilirrubina no conjugada se acumula en la luz del intestino, alterando la circulación enterohepática. La ictericia llega a su nivel máximo entre dos y cinco días después del nacimiento, y casi siempre desaparece a las dos semanas.

Dentro de las causas de hiperbilirrubinemia familiar no hemolítica se encuentran:

1. Síndrome de Rotor. Es un síndrome familiar de hiperbilirrubinemia conjugada, con ausencia de pigmentos biliares en el hígado, por alteraciones en las mitocondrias y peroxisomas. Se trata de un defecto en la captación hepática más que en la excreción de sales biliares con herencia probablemente autosómica.
2. Síndrome de Dubin–Johnson. Es autosómico recesivo y lo causa una mutación del gen transportador de aniones orgánicos multiespecífico (cMOAT). También se le llama "proteína asociada con multifármaco resistente" (Epstein), que consiste en la ausencia de esa proteína a nivel hepático en los pacientes afectados, por lo que falla en la excreción de la bilirrubina conjugada y no conjugada junto con bilirrubinuria. Se caracteriza por la presencia de pigmentos biliares en el hígado que ocasionan un aspecto negruzco.
3. Síndrome de Gilbert. Es un síndrome benigno, familiar, con ictericia leve intermitente que llega a ser clínicamente aparente después del ayuno prolongado, el vómito, el ejercicio y las infecciones intercurrentes. Se presenta entre 2 y 5% de la población y se caracteriza por un aumento de la bilirrubina indirecta —que no se debe a hemólisis—, con pruebas de funcionamiento hepático e histología normal. Se debe a una deficiencia de la glucuronidación de la bilirrubina, en la que la bilis contiene una cantidad mayor de monodiglucuronato que de diglucuronato, debido a una alteración en la región promotora del gen que codifica la UGT1*1, que tiene un dinucléotido TA adicional ($A[TA]_7$ TAA).

   Se hereda en forma autosómica recesiva y los pacientes homocigotos adquieren esta afección. La prueba de ayuno (dieta de 400 calorías/día) confirma lo anterior, ya que los niveles de bilirrubina indirecta se duplican en relación con la cifra inicial. No requiere tratamiento.

4. Síndrome de Crijer–Najjar. Es poco frecuente y se estima que se presenta en 1 de cada 1 000 000 de recién nacidos vivos. Se hereda en forma autosómica recesiva.

   La causa principal es la mutación en uno de los cinco exones (1*1–5) en el gen de la enzima uridin difosfato glucuroniltransferasa (UGT1*1). Se describen los síndromes tipo I y tipo II. En el síndrome de Crijer–Najjar tipo I hay ausencia de conjugación de la bilirrubina y se caracteriza por altos niveles de hiperbilirrubinemia al nacer (de 20 a 30 mg/dL), con alteraciones neurológicas (kernicterus) y sin respuesta a fenobarbital.

   En el tipo II la conjugación de bilirrubina disminuye a menos de 10%, los niveles de bilirrubina son más bajos (de 8 a 12 mg/dL) y hay respuesta al fenobarbital.

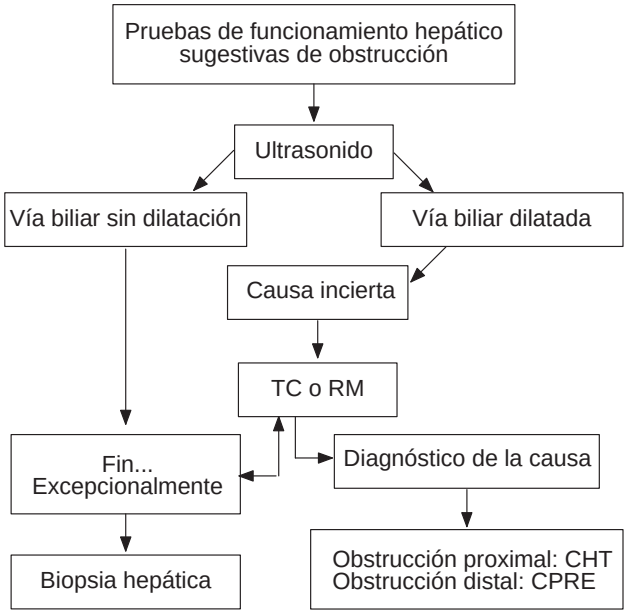



**Figura 37–3.** Algoritmo diagnóstico en un paciente con sospecha de daño obstructivo.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

En los últimos años se han presentado grandes avances en las técnicas de adquisición de las imágenes, gracias a la aparición de nuevos métodos diagnósticos para la valoración del paciente ictérico. Cada vez es más necesario establecer un esquema de indicación de métodos de gabinete, que ayude a elegir el método de imagen idóneo para cada paciente (figuras 37–3 y 37–4).

Existe una gran variedad de métodos de imagen para la valoración del paciente ictérico, que incluyen métodos poco usados en la actualidad, como la colecistografía oral; estudios que aportan mayor definición anatómica, como el ultrasonido abdominal y endoscópico (figuras 37–5); la tomografía computarizada de abdomen (TAC) (figuras 37–6 y 37–7); la resonancia magnética (RM); y los métodos que requieren mayor invasión, pero que brindan la oportunidad de realizar un procedimiento terapéutico, como la colangiografía transhepática (CTH) (figuras 37–8), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (figuras 37–9) y la colangiorresonancia magnética (CRM).

Los estudios de imagen tienen el objetivo de solucionar dos problemas específicos:

1. Definir si la ictericia se debe a daño hepatocelular o a obstrucción de la vía biliar.
2. Definir el nivel, la naturaleza y la extensión de las lesiones que obstruyen la vía biliar.

En los casos en que la vía biliar es de calibre normal y la ictericia se debe a daño hepatocelular, existen hallazgos específicos en los estudios de imagen para determinar el grado de daño morfológico por lesión difusa crónica del parénquima hepático, y por lo general aquí suele finalizar el papel de los estudios de imagen, ex-

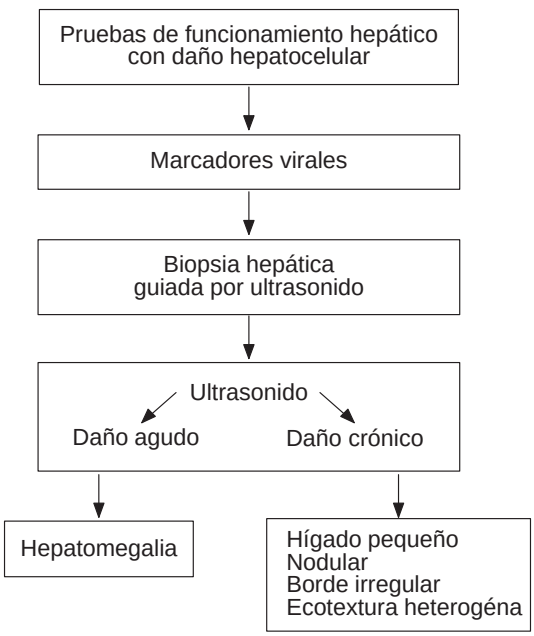



**Figura 37–4.** Algoritmo diagnóstico en un paciente con sospecha de daño hepatocelular.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 37–5.** Dilatación de la vía biliar intrahepática en cortes transversales en un ultrasonido del lóbulo hepático derecho.

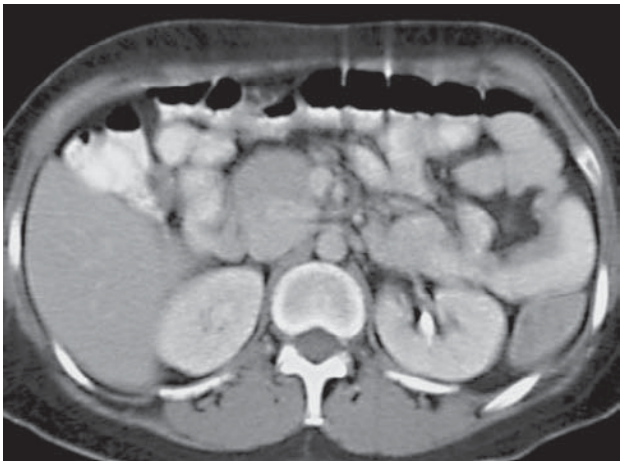


**Figura 37–7.** TAC del mismo paciente que muestra una neoplasia en la cabeza del páncreas.

cepto en casos específicos en los que será necesaria una toma de biopsia guiada. Tanto el ultrasonido como la tomografía computarizada detectan la dilatación de la vía biliar con gran exactitud (figuras 37–5 a 37–8); sin embargo, debido a la mayor disponibilidad, al costo del estudio y a su capacidad multiplanar, el ultrasonido es en general el método inicial para el estudio del paciente ictérico. La tomografía y la resonancia magnética se realizan para complementar los hallazgos erróneos, incompletos o indeterminados. La CTH y la CPRE se utilizan cuando la tomografía y el ultrasonido son normales, pero con alta sospecha clínica de obstrucción, o cuando los hallazgos son equívocos o no pueden aportar toda la información necesaria para establecer la terapéutica adecuada (extensión tumoral). La elección entre la CTH y la CPRE depende de la sospecha diagnóstica y del sitio de obstrucción. La CPRE se prefiere cuando las obstrucciones son distales, mientras que la CTH se prefiere en las obstrucciones proximales.

El ultrasonido y la tomografía pueden definir la etiología de la obstrucción (benigna *vs.* maligna) siempre y cuando la masa sea $\geq$ 2 cm. Cuando hay sospecha de neoplasia y ésta no es aparente por ultrasonido abdominal ni tomografía, se debe recurrir a técnicas de imagen más sofisticadas, como la colangiorresonancia magnética, que brindan la oportunidad de realizar un estudio con gran definición anatómica de las vías biliares, sin el

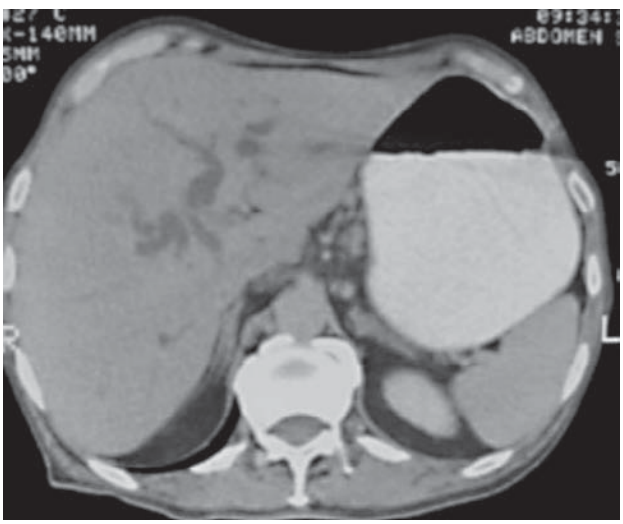



**Figura 37–6.** TAC que muestra la dilatación de las vías biliares.



**Figura 37–8.** CPRE con dilatación importante del colédoco y defectos de llenado interno por coledocolitiasis.



**Figura 37–9.** CTH con dilatación de la vía biliar intrahepática y del colédoco con compresión extrínseca duodenal por carcinoma de la cabeza del páncreas.

riesgo asociado a procedimientos invasivos como la CPRE. Otra opción sería recurrir al ultrasonido endoscópico, que tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar lesiones pequeñas. Una lesión que no forma una masa definida (la mayoría de los colangiocarcinomas) difícilmente es detectada, aunque su existencia puede inferirse por el nivel de obstrucción y la ausencia de otras lesiones. Los tumores polipoides intraductales son raros, pero generalmente son mejor detectados por ultrasonido que por tomografía computarizada.

La ausencia de dilatación biliar en el momento del estudio no excluye un proceso obstructivo intermitente (coledocolitiasis) y las estenosis difusas de la vía biliar (colangitis esclerosante) pueden dar un patrón obstructivo sin dilatación del árbol biliar. A la inversa, puede haber dilatación de la vía biliar sin proceso obstructivo (dilatación biliar residual posterior a un episodio previo obstructivo).

## BIOPSIA HEPÁTICA

En general, en los casos de ictericia aguda no se requiere una biopsia; sin embargo, es útil para el diagnóstico de hepatitis crónicas y cirrosis, y en los casos de colestasis prolongada por medicamentos, así como para el diagnóstico diferencial de los síndromes colestásicos, en especial en las enfermedades de conductos biliares y problemas infiltrativos y de almacenamiento.

## REFERENCIAS


1. Crawford JM, Hauster SC, Gollan JL: Formation hepatic metabolism, and transport of bile pigments: a status report. *Semin Liver Dis* 1988;8:105–118.
2. De la Torre SM, Hernández MJ: Vías biliares. En: Pedrosa C, Casanova R: *Diagnóstico por imagen.* 2ª ed. España, McGraw–Hill, 2000:689–727.
3. Eder AF, Mano CS: *Wintrobe's clinical hematology.* 11ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003:42.
4. Fujiwara R, Chen S, Karin M, Tukey RH: Reduced expression of UGT1A1 in intestine of humanized *UGT1* mice via inactivation of NF–κB leads to hiperbilirubinemia. *Gastroenterology* 2012;142:109–118.
5. Gubernick K: US approach to jaundice in infants and children. *Radiographics* 2000;20:173–195.
6. Henkin R: Hepatobiliary imaging in 2002. *Ap Radiology* 2002;6:20–26.
7. Maisels MJ: Neonatal jaundice. *Semin Liver Dis* 1988;8: 148–162.
8. May G, James EM, Bender CE, Williams HJ: Diagnosis and treatment of jaundice. *Radiographics* 1986;6:847–890.
9. Mieli VG, Thompson R: Genetic and metabolic liver diseases in childhood. En: Weinstein WF, Hawkey CJ, Bosch J: *Clinical gastroenterology and hepatology.* Filadelfia, Elsevier Mosby, 2005:687–691.
10. Pedrosa C, Casanova R: Computed tomography in obstructive jaundice. *Radiology* 1981;139:635–645.
11. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás P *et al.:* Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:60–73.
12. Reuben A: Jaundice. En: Weinstein WF, Hawkey CJ, Bosch J: *Clinical gastroenterology and hepatology.* Filadelfia, Elsevier Mosby, 2005:85–92.
13. Saini S: Imaging of the hepatobiliar tract. *N Engl J Med* 1997;336:1889–1894.
14. Sherlock S: Jaundice. En: *Disease of the liver and biliary system.* 11ª ed. Reino Unido, Blackwell, 2002:205–218.
15. Sherlock S, Dooley J: The liver in infancy and childhood. En: *Disease of the liver and biliary system.* 11ª ed. Reino Unido, Blackwell, 2002:453–470.
16. Strassburg CP, Manns MP: Jaundice, genes and promoters. *J Hepatology* 2000;33:476–479.
17. Thompson R, Strautnieks S: BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001;21:545–550.
18. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217–1227.
19. Vítek L, Zelenka J *et al.:* The impact of intestinal microflora on serum bilirrubin levels. *J Hepatology* 2005;42:238–243.
20. Watanabe N: MR imaging of acute biliary disorders. *Radiographics* 2007;27:477–495.
21. Yeh BM, Liu PS, Soto JA: MR imaging and CT of the biliary tract. *Radiographics* 2009;29:1669–1688.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 38

# Hepatitis virales

*María Saraí González Huerzo, Armando Chevreuil Benítez, Juan Francisco Sánchez Ávila*

La definición de hepatitis viral involucra cualquier inflamación del hígado, ya sea aguda, crónica o ambas, secundaria a una infección viral. Son cinco los virus identificados en la actualidad con tropismo selectivo por el hepatocito, lo que permite su caracterización como virus hepatotropos; se nombran de acuerdo con las primeras cinco letras del abecedario (A, B, C, D, E). En términos generales, los virus de la hepatitis A y E (VHA y VHE) son causantes de hepatitis aguda, la cual suele ser autolimitada; no presentan riesgo de cronicidad y una vez resuelta ésta confieren inmunidad por el resto de la vida del paciente. La hepatitis ocasionada por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), por el contrario, presenta riesgo de evolucionar a la cronicidad, y en este caso es tributaria de tratamiento médico específico a fin de evitar o retrasar la progresión a cirrosis y sus complicaciones. Es importante remarcar que los pacientes pueden cursar totalmente asintomáticos durante la fase crónica y debutar clínicamente con alguna de las complicaciones de la cirrosis. Por último, el virus de la hepatitis D (VHD) es un virus peculiar, considerado incompleto, ya que requiere la presencia del VHB para su replicación en el hombre (cuadro 38–1). A continuación se hará una revisión práctica de cada uno de ellos.

## VIRUS DE LA HEPATITIS A (VHA)

### El virus

Es la causa más común de hepatitis viral aguda en el mundo. El virus, identificado en 1973, consta de una cadena de RNA lineal, no encapsulada, con polaridad positiva, que pertenece a la familia *Picornaviridae*, del género *Hepatovirus* del cual es especie única por sus características hepatotrópicas. Son cuatro los genotipos identificados que afectan al humano y uno solo el serotipo, es decir, cuentan con antigenicidad similar, por lo que ser inmune a una cepa confiere protección al resto. Hasta el momento no existe evidencia de que el virus sea citopático directo, por lo que el daño al hígado parece ser secundario a la respuesta inmunitaria del huésped. Es extremadamente estable a las variaciones de temperatura, pH y solventes, lo que explica la fácil persistencia, diseminación y en consecuencia propagación de la enfermedad.

### Epidemiología

La hepatitis A presenta una distribución mundial; su tasa de prevalencia difiere en diversas regiones geográficas y está determinada básicamente por la disponibilidad de servicios de sanidad adecuados (agua potable, distribución de excretas, etc.), educación higiénica de la población, estado socioeconómico y políticas de vacunación. Las regiones hiperendémicas suelen corresponder a países en vías en desarrollo en donde la exposición al virus es muy frecuente durante la niñez. México es un país considerado de alta prevalencia, con evidencia de seroconversión en la edad adulta cercana a entre 80 y 90%. Por el contrario, los países de baja prevalencia de la enfermedad se caracterizan por ser países desarrollados, con adecuados servicios sanitarios, buena educación para la salud y programas de vacunación universal. En estos países la exposición a la enfermedad es baja

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 38–1. Virus hepatotropos**

| | Partícula viral | Morfología | Genoma | Clasificación |
|---|---|---|---|---|
| Virus de la hepatitis A | 28 nm | Icosaédrico, sin envoltura | RNA lineal 7.5 Kb | Familia *Picornaviridae,* género *Hepatovirus* |
| Virus de la hepatitis B | 42 nm | Virión de doble capa esférico | DNA de 3.2 Kb circular | Familia *Hepadnavirus* |
| Virus de la hepatitis C | 50 a 60 nm | Con envoltura | RNA lineal de 9.6 Kb | Familia *Flaviviridae,* género *Hepacivirus* |
| Virus de la hepatitis D | 35 a 37 nm | Partícula híbrida con envoltura HBsAg y núcleo *core* de VHD | RNA circular de 1.7 Kb | Familia *Deltaviridae* |
| Virus de la hepatitis E | 32 nm | Esférico, sin envoltura | RNA lineal de 7.5 Kb | Familia *Hepeviridae,* género *Hepevirus* |

durante la infancia y muestra una curva ascendente a lo largo de la vida, principalmente por exposición a grupos de alto riesgo: viajeros a zonas endémicas, manipuladores de alimentos, personal de salud, habitantes de orfelinatos, guarderías, hombres que tienen sexo con hombres e individuos con VIH positivo, entre otros.

## Transmisión

Los principales mecanismos de transmisión de la enfermedad incluyen la transmisión fecal–oral mediante contacto persona a persona, así como a través de la ingesta de alimentos crudos o parcialmente cocinados y agua contaminada. La probabilidad de contagio en individuos expuestos es muy alta; por el contrario, la vía percutánea es un mecanismo extremadamente raro de adquisición de la enfermedad, descrito sólo en reportes de casos de usuarios de drogas endovenosas.

## Manifestaciones clínicas

La infección por VHA no presenta riesgo de evolucionar a la cronicidad y se caracteriza por un cuadro de hepatitis aguda, generalmente autolimitado. El periodo de incubación tiene una duración de 15 a 50 días, con una media aproximada de 30 días. La presencia de manifestaciones clínicas está directamente relacionada con la edad del individuo en el momento de la infección. Los adultos presentan enfermedad manifiesta con mayor frecuencia que los infantes y el cuadro puede ser lo suficientemente grave como para requerir hospitalización en 25% de los casos, y desarrollar falla hepática fulminante en 1% de los individuos (particularmente adultos mayores, con coinfección por VIH o enfermedad hepática crónica). En el adulto, 85% de los individuos pueden desarrollar síntomas prodrómicos, los cuales pueden tener una duración aproximada de una semana y caracterizarse por malestar general, anorexia, náusea, vómitos y molestias abdominales. La presencia de coluria marca el inicio de la fase ictérica y ésta típicamente se asocia a una mejoría en la sintomatología previa. La duración de la ictericia es variable y puede ser de varias semanas; está presente en cerca de 70% de los adultos, mientras que en el infante puede cursar anictérica y asociarse a síntomas inespecíficos. A la exploración los hallazgos más significativos incluyen hepatomegalia dolorosa, ictericia y, con menos frecuencia, esplenomegalia y linfadenopatía. La ictericia es clínicamente evidente a partir de una cifra de bilirrubina total de 3 mg/dL y puede acompañarse de prurito generalizado. De 10 a 15% de los individuos pueden presentar algún cuadro atípico y prolongado, como los denominados hepatitis recurrente o hepatitis colestásica. En ausencia de falla hepática el cuadro se resuelve en su totalidad, dando lugar a inmunización activa que protege por el resto de la vida. Algunas manifestaciones extrahepáticas incluyen *rash,* artralgias y, con menos frecuencia, vasculitis cutánea, disfunción renal, pancreatitis aguda y cardiomiopatía. Se ha descrito la asociación a la infección por el VHA como desencadenante de hepatitis autoinmunitaria.

## Diagnóstico

Una elevación importante de las aminotransferasas (AST y ALT) es marcador de necrosis de hepatocitos. Habitualmente se encuentran cifras mayores de 500 UI/mL, a menudo alcanzando cifras de miles, con predominio de ALT sobre AST, los cuales disminuyen con rapidez. La elevación de bilirrubinas también es frecuente, llegando a presentar picos de hasta 25 mg/dL; éstas disminuyen con más lentitud. Habitualmente tanto la fosfatasa alcalina como la gamma glutamiltranspeptidasa se elevan discretamente. La determinación de factores de coagulación (TP, INR, factor V) puede ser de utilidad

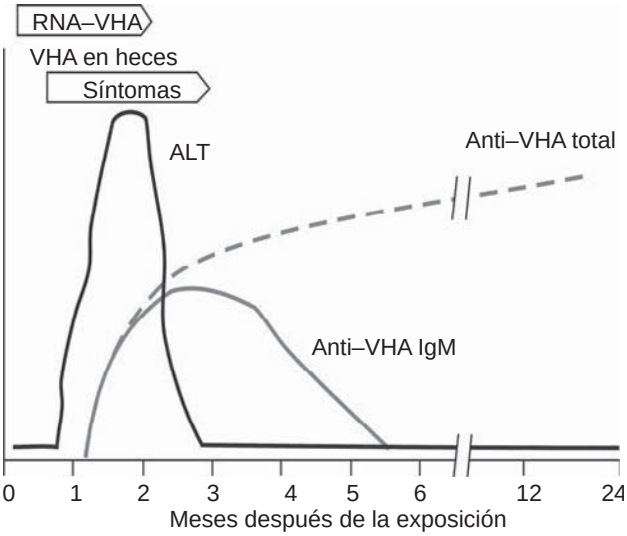



**Figura 38–1.** Infección por el virus VHA. Curso serológico típico.

para identificar de manera temprana una disfunción sintética que permita identificar el riesgo de desarrollo de falla hepática fulminante. El diagnóstico se realiza mediante la determinación del anticuerpo específico contra el virus de la hepatitis A de tipo IgM (anti–VHA IgM). Éste se encuentra positivo durante la fase aguda y desaparece unos cuatro a seis meses después. Por el contrario, la fracción IgG del anti–VHA aparece durante la enfermedad, pero permanece positivo por muchos años como huella inmunitaria de contacto con el virus. La determinación de RNA–VHA por PCR no se realiza de manera rutinaria y se reserva para fines de investigación (figura 38–1).

## Tratamiento

La mayoría de los individuos con hepatitis A no requieren ningún manejo específico. Las medidas suelen ser de soporte con orientación dietética y de actividad física, y en ocasiones hay manejo sintomático. Es posible que se requiera hospitalización para hidratación endovenosa en individuos con pobre tolerancia a la vía oral. En caso de alteraciones en el estado de conciencia y una alteración en los parámetros sintéticos en las proteínas de coagulación (prolongación del tiempo de protrombina) habrá que proporcionar al sujeto y a los familiares datos de alerta acerca de la posibilidad de falla hepática fulminante. En este caso debe realizarse la referencia temprana a unidades médicas de alta especialidad que cuenten con unidad de cuidados intensivos y la opción de trasplante hepático. En caso de formas atípicas (colestásica y recurrente), algunos autores han recomendado el uso de prednisona. Como manejo farmacológico de los síntomas es común prescribir metoclopramida como antihemético y paracetamol para síntomas sistémicos sin exceder la dosis de 4 g/día. En caso de prurito, el tratamiento de elección es la colestiramina, un quelante de sales biliares.

## Prevención

Existen por lo menos dos vacunas comercialmente disponibles obtenidas de virus inactivados con formalina, que son altamente efectivas. Aprobadas para su uso a partir de 1995, han demostrado seroconversión en > 97% de los casos después de la aplicación de la segunda dosis, y a partir del año 2007 se amplió su indicación a profilaxis posexposición (en las primeras dos semanas), lo que permite sustituir el uso tradicional previo de inmunoglobulina hiperinmunitaria en individuos inmunocompetentes expuestos. La implementación de vacunación a personal de alto riesgo a partir de 1999 en EUA demostró una disminución importante en la incidencia de casos nuevos, por lo que a partir de 2006 se adoptó la vacunación universal a infantes. Con estas medidas la incidencia de casos nuevos ha disminuido en 90% los últimos 15 años en aquel país. En zonas de alta prevalencia (como México) la vacunación sistemática a infantes requiere una modificación a las políticas actuales de vacunación y la inclusión de vacunas combinadas para disminuir costos y mejorar apego.

# VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

## El virus

Pertenece a la familia de los hepadnavirus, que se caracterizan por ser hepatotrópicos y afectan a humanos y animales. Es extremadamente lábil al medio ambiente y no existe evidencia de que produzca daño mediante un efecto citopático directo. La estructura del virus está constituida por un DNA encapsulado circular de doble cadena parcial que codifica cuatro poliproteínas mediante cuatro regiones de lectura sobrepuestas:

1. Gen S (superficie): corresponde a la envoltura viral, que incluye la región preS1 (proteína L), preS2 (proteína M) y S. Las dos primeras representan las regiones más inmunogénicas de la partí-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cula viral (regiones a, d, w, y, r); el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) recombinante representa la base de las vacunas contra el VHB disponibles actualmente.
2. Gen C *(core):* corresponde a la nucleocápside que circunda al DNA viral, incluye *precore* y *core*. Un péptido derivado de este último, el antígeno e del virus de la hepatitis E (AgeHB), modificado y expulsado de hepatocitos infectados, sirve como marcador de replicación viral activa.
3. Gen P (polimerasa): corresponde al DNA polimerasa; sirve como transcriptasa reversa para la síntesis de RNA a partir de DNA.
4. Gen X: corresponde a dos proteínas que son de utilidad en la replicación viral y puede estar involucrado en la carcinogénesis asociada al virus. Existen ocho genotipos identificados, nombrados por las primeras letras del abecedario (A a H). Esta clasificación se basa en una divergencia genotípica por grupo de al menos 8% de la secuencia nucleotídica.

## Epidemiología

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) presenta una distribución global, con prevalencias geográficas definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como alta, intermedia o baja. Los países asiáticos y África han sido considerados tradicionalmente como de alta prevalencia, definida como antígeno de superficie (AgsHB) prevalente en más de 8% de la población general. A pesar del dramático cambio después de la implementación de la política de vacunación universal a infantes en ciertas regiones asiáticas, el principal mecanismo de transmisión sigue siendo vertical (transmisión madre–hijo), altamente eficaz, ya que cursa con un alto índice de cronicidad en infantes por mecanismos de inmunotolerancia. Por el contrario, México es considerado de baja prevalencia, definido como prevalencia del AgsHB en población abierta menor a 2%. En dos estudios independientes realizados en población mexicana se encontró positividad para el AgsHB de 0.21% y de 1.4 a 3.3% para el AntiHBc; este último marcador es un posible indicador de infección previa.

## Transmisión

La infección ocurre como consecuencia de exposición percutánea a sangre y secreciones contaminadas. El VHB es 100 veces más infectante que el VIH y 10 veces más que el VHC. En países de baja prevalencia (como México) la enfermedad suele adquirirse en la edad adulta temprana, mediante contacto sexual o parenteral. Los grupos de alto riesgo identificados en quienes se recomienda el escrutinio son:

- Individuos nacidos en áreas endémicas.
- Personas que hayan utilizado drogas endovenosas.
- Personas con múltiples contactos sexuales y hombres que tienen sexo con hombres.
- Infectados con VIH y VHC.
- Hepatópatas, nefrópatas, mujeres embarazadas y pacientes bajo inmunosupresión.
- Contactos intradomiciliarios y sexuales de individuos con AgsHB positivo.
- Trabajadores de la salud potencialmente expuestos.

Las pruebas recomendadas para el escrutinio incluyen la determinación de AgsHB y el anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB (anti–HBs). De manera alternativa se puede emplear el anticuerpo anti *core* total (anti–HBc), cuya positividad acompañada de la positividad de alguno de los marcadores anteriores permitirá diferenciar entre el sujeto infectado y el que ya cuenta con inmunidad.

## Manifestaciones clínicas

### Hepatitis aguda

La edad en el momento de la infección determinará los posibles escenarios clínicos del individuo expuesto. Así, el individuo que adquiere la enfermedad durante el periodo perinatal presenta un alto índice de cronicidad, habitualmente sin evidencia clínica de la enfermedad aguda. Cuando la exposición se presenta durante la edad adulta en un individuo inmunocompetente lo más probable es que sea clínicamente evidente, con resolución total del cuadro en > 90% de los casos.

El periodo de incubación puede variar de algunas semanas a meses; esto depende de la cantidad del inóculo y de la vía del mismo. Es habitual observar un cuadro prodrómico caracterizado por fatiga, fiebre artralgia y eritema, esto secundario a complejos antígeno–anticuerpos circulantes.

Los niveles de enzimas hepáticas pueden alcanzar cifras de miles y ser indistinguibles de otras causas de hepatitis aguda (p. ej., VHA). La presencia de ictericia es

variable y puede llegar a durar meses. En el caso de un cuadro agudo que se resolverá es posible observar seroconversión del antígeno "e" del virus de la hepatitis B (AgeHB) y AgsHB en sus respectivos anticuerpos, Anti–HBs y anticuerpo contra el antígeno "e" del virus de la hepatitis B (Anti–HBe) durante los primeros meses. Existe un riesgo menor de 1% de desarrollar falla hepática fulminante que puede ser identificado por datos tempranos de falla sintética (tiempo de protrombina, INR, factor V) y presencia de encefalopatía, en cuyo caso el individuo debe ser referido a centros de alta especialidad que cuenten con unidad de cuidados intensivos y la posibilidad de trasplante hepático. En un curso de hepatitis aguda no complicada más de 90% de los individuos adultos inmunocompetentes resolverán la infección. En 2 a 5% de los individuos persiste el AgsHB por más de seis meses, lo que deberá hacer sospechar de la posibilidad de evolución a hepatitis crónica o a un estado de portador inactivo.

### Hepatitis crónica

Suele cursar asintomática o con datos poco específicos, como fatiga, o malestar inespecífico en el cuadrante superior derecho. En ocasiones el diagnóstico se realiza al evaluar a un paciente por hallazgo de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (habitualmente elevación discreta de enzimas hepáticas), o manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por el VHB.

En el otro extremo del espectro clínico se encuentra el paciente que debuta con complicaciones de cirrosis asociada a infección por el VHB. Es poco frecuente contar con el antecedente de un cuadro de hepatitis aguda previa identificable. Las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad parecen estar en relación con complejos inmunitarios circulantes y pueden ser de manera inicial la única manifestación de la enfermedad; se presentan en aproximadamente 16% de los individuos infectados y su presencia deberá hacer sospechar de la infección. Se recomienda buscar intencionadamente la presencia de VHB.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis B se basa en la determinación en suero de los antígenos y anticuerpos asociados al VHB, así como en su correlación con niveles de enzimas hepáticas (ALT) y carga viral determinada mediante PCR del DNA–VHB. La presencia o ausencia de estos marcadores permite determinar la fase de la enfermedad en que se encuentre un individuo infectado.

A continuación se describe cada uno de los marcadores y su trascendencia clínica:

a. Antígeno de superficie y anticuerpo (AgsHB y anti–HBs). El AgsHB es el marcador fundamental de infección por VHB. Habitualmente se detecta tras 1 a 10 semanas después de la infección aguda. La mayoría de los sujetos que se recuperan de la infección aguda lo eliminan en cuatro a seis meses. La persistencia del AgsHB por más de seis meses indica infección crónica. En contraparte, el anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti–HBs) es neutralizante y confiere inmunidad contra el VHB. El anti–HBs se puede detectar en individuos que se han recuperado de la infección por VHB y en aquellos que han respondido satisfactoriamente al esquema de vacunación contra VHB.
b. Antígeno *core* y anticuerpo anti *core* del VHB (HBcAg y anti–HBc). El antígeno *core* del VHB (HBcAg) es un antígeno intracelular que no se expresa en suero. El anticuerpo anti *core* de tipo IgM (anti–HBc IgM) es el primer anticuerpo en generarse durante la infección aguda. Usualmente se detecta en el primer mes tras de la aparición del AgsHB y su presencia indica infección reciente. El anticuerpo anti–HBc de tipo IgG se presenta (solo o asociado con anti–HBs) en los sujetos con infección resuelta, y con AgsHB positivo en sujetos con infección crónica.
c. Antígeno "e" y anticuerpo anti–e del VHB (AgeHB y anti–HBe). Tradicionalmente el AgeHB se considera como un marcador de replicación viral y de infectividad. Su presencia habitualmente se asocia a niveles de DNA–VHB detectables en suero. Durante la infección aguda el AgeHB desaparece rápidamente, antes de la negativización del AgsHB. Sin embargo, en pacientes con infección crónica puede persistir por años o décadas. La seroconversión de AgeHB en anti–HBe se asocia a una disminución en los niveles del DNA–VHB (< 20 000 UI/mL) y a disminución de la actividad inflamatoria hepática. Sin embargo, hay pacientes con AgeHB negativo y anti–HBe positivo que presentan hepatopatía activa, niveles de ALT elevados y DNA–VHB moderadamente alto, lo cual se denomina hepatitis crónica con Age HB negativo. Estos pacientes habitualmente están infectados por una variante del VHB que cuenta con una capacidad disminuida o abolida de produ-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

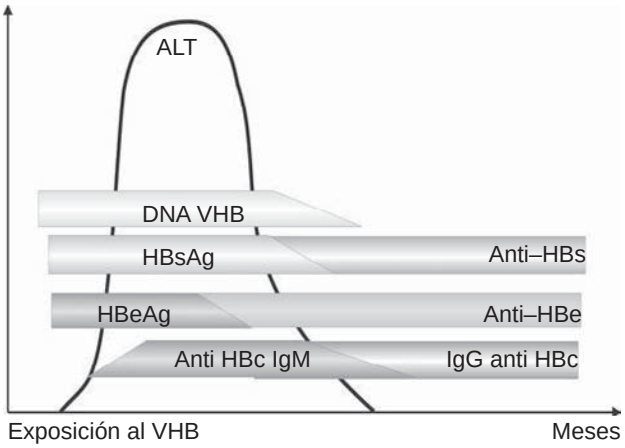



**Figura 38–2.** Comportamiento de los marcadores séricos durante la infección aguda por VHB. ALT: alanino–aminotransferasa; HBc: antígeno *core* de hepatitis B; HBeAg: antígeno "e" de hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; VHB: virus de hepatitis B; IgM: inmunoglobulina M.

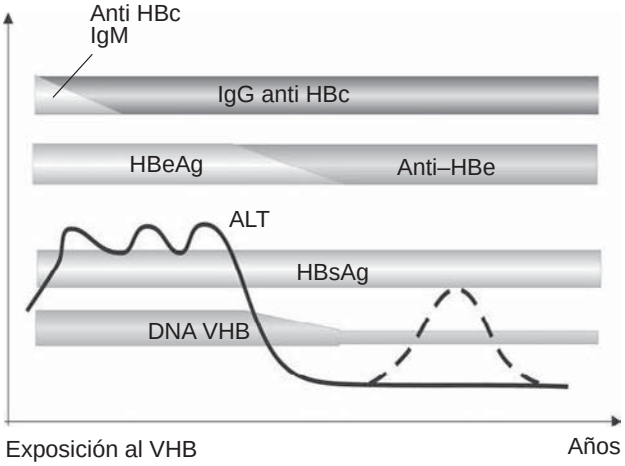



**Figura 38–3.** Patrón de los marcadores séricos en la infección crónica por VHB. ALT: alanino–aminotransferasa; HBo: antígeno *core* de hepatitis B; HBeAg: antígeno "e" de hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; VHB: virus de hepatitis B; IgM: inmunoglobulina M.

cir AgeHB, denominada mutación precore, y la variante más común es la mutación G–A en el nucleótido 1896.

## Ensayos moleculares

### *DNA–VHB*

La determinación de la replicación viral puede realizarse mediante DNA ramificado (bDNA) o por reacción en cadena de polimerasa (PCR). En los pacientes con infección aguda estos marcadores son rápidamente positivos y puede preceder a la detección del AgsHB. En pacientes con infección activa y AgeHB positivo los niveles de DNA–VHB suelen ser mayores de 20 000 UI/mL. En hepatitis crónica niveles elevados del DNA del VHB aumentan la posibilidad de progresión de la enfermedad y permiten definir quiénes son candidatos a tratamiento médico. Además, este marcador es la mejor herramienta para monitorear la respuesta al manejo farmacológico.

Los patrones de anticuerpos típicos durante la infección aguda y crónica por VHB se muestran en las figuras 38–2 y 38–3.

## Genotipo

Como ya se comentó, son ocho los genotipos del VHB; en la actualidad no se recomienda su realización de manera rutinaria.

En México predominan el G y el H.

## Tratamiento

### Hepatitis viral aguda

En caso de un cuadro de hepatitis aguda por VHB no complicada en el adulto inmunocompetente no está indicado tratamiento médico específico; deben vigilarse datos de falla de síntesis hepática que sugieran el desarrollo de falla hepática fulminante y referir de manera temprana a centros de alta especialidad con posibilidad de trasplante. En caso de estado de portador inactivo no se recomienda ningún manejo médico, aunque estos pacientes deben ser vigilados regularmente por la posibilidad de reactivación de la enfermedad o depuración espontánea del AgsHB, o ambas.

La indicación de tratamiento médico se limita a individuos con evidencia de hepatitis crónica y deterioro de la función hepática, y a pacientes con cirrosis hepática por el VHB.

El objetivo del tratamiento incluye prevenir la progresión a cirrosis y sus complicaciones. Los parámetros que evalúan la respuesta al tratamiento involucran la supresión sostenida del DNA–VHB, seroconversión del AgeHB en Anti–HBe, normalización de enzimas hepáticas (ALT), normalización y disminución de la actividad inflamatoria y fibrosis hepática y finalmente (aunque muy rara vez se logra) la seroconversión del AgsHB en AntiHBs. La erradicación completa del VHB es poco frecuente debido a la persistencia del DNA circular covalentemente cerrada (cccDNA) en los hepatocitos del huésped.

Las guías de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD, por sus siglas en inglés) consideran como indicación de inicio de tratamiento a los pacientes con hepatitis crónica antígeno "e" positivo (AgeHB) ante la presencia de DNA–VHB > 20 000 UI/mL, en combinación con niveles de ALT séricas persistentemente elevados (dos veces o más por arriba del límite superior normal en un periodo de tres a seis meses). Los criterios secundarios incluyen:

a. DNA–VHB ≥ 20 000 UI/mL.
b. Los niveles de ALT están elevados (entre una y dos veces por arriba del valor normal en un periodo de tres a seis meses).
c. El sujeto tiene más de 40 años de edad.
d. Tiene evidencia histológica de actividad inflamatoria moderada–severa o fibrosis significativa, o ambas.

## Hepatitis viral crónica

Para los pacientes con hepatitis crónica AgeHB negativo está indicado el tratamiento en los que presenten un DNA–VHB > 20 000 UI/mL y niveles séricos de ALT elevados (dos veces por arriba del valor normal). Los criterios secundarios incluyen DNA–VHB > 2 000 y < 20 000 UI/mL con niveles de ALT anormales (una a dos veces por arriba del valor normal) y persistentemente elevados. La evidencia histológica de actividad inflamatoria y fibrosis favorece la decisión de iniciar el tratamiento.

En pacientes con cirrosis hepática compensada el tratamiento se limita a los antivirales orales disponibles, y está indicado en aquellos pacientes con niveles de ALT > 2 veces por arriba del valor normal. Los criterios secundarios incluyen la presencia de alteración de los niveles de ALT (> 1 vez por arriba del valor normal) e incluso con valores normales cuando el DNA–VHB es ≥ 2 000 UI/mL.

Existen dos grupos de fármacos disponibles:

1. El primero es el interferón alfa, que se distingue del resto por su mecanismo de acción (inmunomodulador y antiviral) y por ser de aplicación percutánea, con duración definida de administración, aunque limitado a individuos con reserva hepática conservada (hepatitis crónica y cirrosis compensada) y sin comorbilidades que contraindiquen su administración. Presenta la ventaja de que, en presencia de respuesta, ésta es sostenida sin necesidad de terapia de mantenimiento.
2. En el segundo grupo están los antivirales orales: análogos nucleosídicos: lamivudina y telbivudina; análogos nucleotídicos: adefovir, tenofovir, y agentes del grupo ciclopentano: entecavir. En general suelen ser razonablemente seguros y de administración oral, por lo que pueden administrarse incluso en pacientes con evidencia de cirrosis complicada. Han demostrado eficacia y su limitante incluye administración prolongada y riesgo riesgo de generación de resistencia en algunos de ellos. Los agentes orales que ofrecen la más alta barrera genética para resistencia son el entecavir y el tenofovir. Es por esto que, en general, en la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica por VHB, tanto AgeHB positivo como AgeHB negativo, los fármacos de primera línea son entecavir, interferón alfa pegilado y tenofovir, quedando lamivudina, adefovir y telbivudina como fármacos de segunda línea.

Los porcentajes de respuesta a cada uno de los agentes antivirales disponibles a corto y largo plazo en pacientes AgeHB positivo y negativo se muestran en los cuadros 38–3 y 38–4. En el cuadro 38–5 se muestran las tasas de

**Cuadro 38–2. Marcadores séricos, bioquímicos y moleculares en el diagnóstico de la infección por VHB**

| Marcador | HBsAg | Anti–HBs | HBeAg | Anti–Hbe | Anti–HBc IgM | Anti–HBc total | DNA–VHB (UI/mL) | ALT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hepatitis B | + | – | + | – | + | + | Detectable | Elevado |
| Hepatitis B crónica, HBeAg (+) (tipo salvaje) | + | –/+ | + | – | – | + | > 20 000 | Elevado |
| Hepatitis B crónica, HBeAg (–) (variante precore) | + | –/+ | – | + | – | + | > 20 000 | Elevado |
| Portador inactivo | + | –/+ | – | + | – | + | < 2 000 | Normal |
| Resuelta | – | –/+ | – | + | – | + | Indetectable | Normal |
| Vacunados | – | + | – | – | – | – | Indetectable | Normal |

ALT: alanino–aminotransferasa; HBc: antígeno *core* de hepatitis B; HBeAg: antígeno "E" de hepatitis B; HbsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; VHB: virus de hepatitis B; IgM: Inmunoglobulina M.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 38–3. Tasas de respuesta (%) con las terapias para hepatitis crónica por VHB en pacientes HBeAg positivo**

| Parámetro de respuesta | Lamivudina | Adefovir dipivoxil | Entecavir | Telbivudina | Tenofovir disoproxil | Peg–Interferón |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tratamiento por 48 a 52 semanas | | | | | | |
| Mejoría histológica | 49 a 62 | 53 a 68 | 72 | 65 | 74 | 38 |
| DNA–VHB indetectable | 40 a 44 | 21 | 67 | 60 | 76 | 25 |
| Seroconversión HBeAg | 16 a 21 | 12 | 21 | 22 | 21 | 27 |
| Pérdida del HBsAg | < 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| Tratamiento extendido | | | | | | |
| DNA–VHB indetectable | NA | 39 (5.0 años) | 94 (5.0 años) | 79 (4.0 años) | 77 (4.0 años) | 13 (4.5 años) |
| Seroconversión HBeAg | 47 (3.0 años) | 48 (5.0 años) | 41 (5.0 años) | 42 (4.0 años) | 31 (3.0 años) | 37 (4.5 años) |
| Pérdida del HBsAg | 0 a 3 (2.0 a 3.0 años) | 2 (5.0 años) | 5 (2.0 años) | 1 (2.0) | 10 (4.0 años) | 8 (4.5 años) |

Adaptado de: Kwon H, Lok AS: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:275–284.

desarrollo de variantes resistentes tras el uso prolongado de los diferentes agentes orales disponibles para el tratamiento del VHB.

La mejor herramienta de monitoreo para la respuesta viral es la determinación de los niveles séricos de DNA–VHB, lo que permite identificar falla primaria al tratamiento, respuesta subóptima y resistencia. A fin de evitar la aparición de resistencia, los principios básicos incluyen:

a. Tratar sólo a los individuos en los que esté indicado.
b. Evitar la monoterapia secuencial y la interrupción del tratamiento que pudiera resultar en multidrogorresistencia.
c. Vigilar el apego al esquema.
d. Elegir los fármacos de primera línea con alta barrera genética y potencia antiviral.

## Prevención

La infección por hepatitis B es una enfermedad prevenible mediante vacunación. La vacuna consiste en el antígeno de superficie (AgsHB) sintetizado mediante ingeniería recombinante y es altamente efectiva. Son dos las vacunas comercialmente disponibles en México y se recomienda su aplicación a personal catalogado como de alto riesgo. En el país fue incluido en el programa de vacunación universal a infantes (vacuna pentavalente) a partir de 1998, lográndose una cobertura mayor de 80% de los casos en México, de acuerdo con datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud en 2010.

# VIRUS DE LA HEPATITIS C

## El virus

El virus de la hepatitis C fue identificado en 1989 y es el responsable de la mayoría de los episodios de hepatitis postransfusión catalogadas previamente como de etiología no A, no B. Es un virus RNA de una cadena lineal con polaridad positiva que pertenece a la familia *Flaviviridae,* y es miembro único del género *Hepacivirus.* Se caracteriza por estar envuelto en una doble cu-

**Cuadro 38–4. Tasas de respuesta (%) con las terapias para hepatitis crónica por VHB en pacientes HBeAg negativo**

| Parámetro de respuesta | Lamivudina | Adefovir dipivoxil | Entecavir | Telbivudina | Tenofovir disoproxil | Peg–Interferón |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tratamiento por 48 a 52 semanas | | | | | | |
| Mejoría histológica | 60 a 66 | 64 a 69 | 70 | 67 | 72 | 48 |
| DNA–VHB indetectable | 60 a 73 | 51 | 90 | 88 | 93 | 63 |
| Pérdida del HBsAg | < 1 | NA | < 1 | < 1 | 0 | 4 |
| Tratamiento extendido | | | | | | |
| DNA–VHB indetectable | 6 (4.0 años) | 67 (5.0 años) | NA | 84 (4.0 años) | 86 (3.0 años) | 18 (4.0 años) |
| Pérdida del HBsAg | < 1 (4.0 años) | 5 (5.0 años) | NA | < 1 (2.0) | 0 (4.0 años) | 8 (4.0 años) |

Adaptado de: Kwon H, Lok AS: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:275–284.

**Cuadro 38–5. Resistencia genotípica con los diferentes análogos de núcleos(t)ido para el tratamiento de la hepatitis B**

| Análogo de núcleos(t)ido | Incidencia de resistencia genotípica (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Año 1** | **Año 2** | **Año 3** | **Año 4** | **Año 5** |
| **Pacientes sin tratamiento previo con análogos de núcleos(t)ido** | | | | | |
| Lamivudina | ~24 | 45 | 55 | 71 | 65 |
| Telbivudina | 5 a 10 | 10 a 20 | NA | NA | NA |
| Adefovir dipivoxil | 0 | 3 | 11 | 18 | 29 |
| Entecavir | 0 | ~1 | 1 a 2 | 1 a 2 | 1 a 2 |
| Tenofovir disoproxil | 0 | 0 | 0 | 0 | NA |
| **Pacientes con resistencia a lamivudina** | | | | | |
| Adefovir dipivoxil | ~5 | ~20 | NA | NA | NA |
| Entecavir | 6 | 15 | 36 | 46 | 51 |

Adaptado de: Kwon H, Lok AS: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:275–284.

bierta de 50 a 60 nanómetros de diámetro, tiene 9.6 kb de longitud y contiene un único armazón de lectura abierta que codifica una poliproteína que es modificada en tres polipéptidos. Las proteínas estructurales son dos antígenos de la envoltura (E1 y E2) y una proteína relativamente conservada: la nucleocápside. Presenta una alta frecuencia de mutabilidad por falta de una exonucleasa que corrija errores durante la replicación viral, lo cual tiene implicaciones clínicas que incluyen una modificación evolutiva en la estructura del virus que ha permitido clasificarlo en diferentes genotipos (1 a 6), con una similitud en la secuencia de su estructura en alrededor de 60 a 70%, y más de 70 subtipos con similitud en su secuencia entre 77 y 80%. El genotipo es uno de los principales factores de respuesta al tratamiento. Además, el desarrollo durante la replicación de viriones cercanamente relacionados pero con secuencias heterogéneas (cuasiespecies) en un mismo individuo infectado explica en parte el escape al sistema inmunitario del individuo, lo que facilita la persistencia de la infección (cronicidad) que caracteriza a esta infección.

## Epidemiología

Se estima una prevalencia global de la infección por VHC de aproximadamente 2.2%, o cerca de 130 millones de individuos infectados. La prevalencia difiere en las diferentes regiones geográficas, desde 0.01% en algunos países del norte de Europa hasta entre 15 y 20% en Egipto. En México se estima una prevalencia nacional aproximada de 1.4%, y cabe mencionar que la infección crónica por el VHC, junto con el alcohol, son las principales causas de enfermedad hepática crónica en el país, englobando ambas alrededor de 80% de los casos de hepatopatía crónica en la población.

## Transmisión

El principal mecanismo de transmisión incluye la exposición percutánea a sangre contaminada, y en menor medida exposición no percutánea, básicamente sexual o perinatal. En el pasado la mayoría de casos se atribuyeron a la transfusión de sangre y derivados contaminados, pero a partir de la implementación de la Norma Oficial Mexicana que obligó al escrutinio a todo producto sanguíneo a partir de 1993 este mecanismo de transmisión disminuyó drásticamente la incidencia de casos agudos, aunque la prevalencia continuó en ascenso durante varias décadas debido básicamente a la prolongada historia natural de la enfermedad. En la actualidad la población con mayor riesgo incluye a usuarios de drogas endovenosas, pacientes en hemodiálisis, individuos sometidos a perforaciones corporales, trabajadores de la salud y finalmente, en países en desarrollo, a individuos sometidos a procedimientos médicos o dentales con instrumental manipulado con técnicas de esterilización inadecuadas. Las vías de transmisión no percutáneas se consideran en general ineficientes e incluyen a individuos con múltiples contactos sexuales, en particular aquellos coinfectados y con prácticas sexuales traumáticas, y a hijos de madres con la infección.

## Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación puede variar de 15 a 120 días, con una media de 50 días. A diferencia de la infección aguda por VHA y VHB, un episodio clínicamente evidente de hepatitis aguda por VHC es poco frecuente. La ictericia se presenta en sólo 10% de los casos y los principales síntomas suelen ser inespecíficos (náusea o fatiga) y estar presentes en 20 a 30% de los casos. El riesgo de evolucionar a la cronicidad varía de 40 a 90% de los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

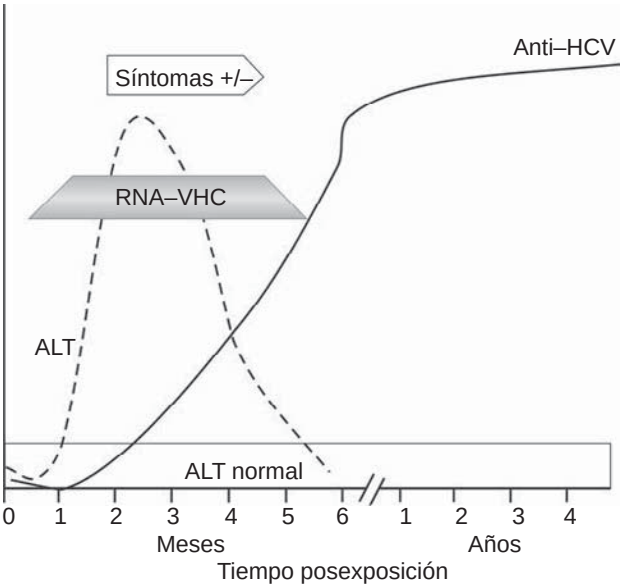



**Figura 38–4.** Patrón serológico típico de hepatitis C aguda con recuperación.

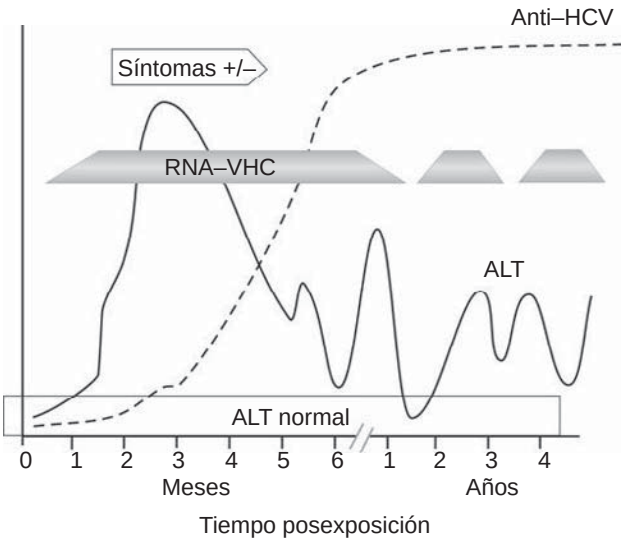



**Figura 38–5.** Patrón serológico de infección aguda por VHC con progresión a infección crónica.

individuos. La hepatitis crónica presenta una duración de varias décadas y también suele cursar asintomática, por lo que el diagnóstico puede llegar a realizarse décadas después del contacto y en presencia de complicaciones de la cirrosis. Se estima que cerca de 25% de los infectados presentarán cirrosis en un lapso aproximado de 20 años, lapso que puede acortarse o prolongarse en presencia o ausencia de otros factores. Es frecuente observar fluctuaciones en los niveles de aminotransferasas, que se caracterizan por elevación discreta de éstas (no más de 10 veces su valor normal). En un pequeño porcentaje de casos la única manifestación de la enfermedad puede ser la presencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por el VHC. Las asociaciones descritas incluyen crioglobulinemia mixta, liquen plano, porfiria cutánea tarda, distiroidismo autoinmunitario, artropatía, síndrome *sicca* y fibromialgia, entre otras. La aparición en suero de los anticuerpos anti–VHC varía de dos semanas hasta tres meses a partir del contacto, por lo que ante la sospecha se sugiere realizar ensayos moleculares de detección del VHC (PCR RNA–VHC) (figuras 38–4 y 38–5).

## Diagnóstico

El diagnóstico requiere la realización de anticuerpos contra el VHC en individuos de alto riesgo para la infección. Como ya se comentó, la enfermedad puede cursar asintomática por décadas y sin historia evidente de un episodio de hepatitis aguda, por lo que conocer los grupos de riesgo para desarrollo de la enfermedad es de vital importancia para una adecuada evaluación e identificación de casos. Además, todo individuo bajo estudio de alteraciones en las pruebas de función hepática y hepatopatía crónica debe ser sometido a pruebas de escrutinio para el virus. Los exámenes disponibles de utilidad en el diagnóstico de la infección por el VHC incluyen de manera inicial los anticuerpos específicos contra el VHC (Anti–VHC), que se realizan mediante inmunoensayo enzimático (EIA) o inmunoensayo mediante quimioluminiscencia (CIA). Presentan una especificidad mayor de 99% y están indicados ante la sospecha de infección por VHC. Los ensayos moleculares detectan el RNA del VHC y se realizan mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT–PCR) y la amplificación mediada por transcripción (TMA), son altamente sensibles y alcanzan una especificidad de hasta 99%. Son de utilidad pronóstica en caso de contemplarse tratamiento (carga viral basal), como monitoreo y para determinar respuesta al mismo. También se utilizan como prueba confirmatoria y para descartar la infección en casos de sospecha de anti–VHC falso positivo/negativo, como es el caso de una infección resuelta o una infección en un individuo con sistema inmunitario comprometido, respectivamente. Finalmente, la determinación del genotipo del virus tiene implicaciones pronósticas en caso de tratamiento médico. El VHC cuenta con seis genotipos principales, numerados de 1 a 6. El genotipo 1 predomina en México con aproximadamente 70% de los casos, y en menor proporción el 2 y el 3 con 30% de los casos. Los enfermos con el genotipo 1 re-

quieren mayor duración del tratamiento médico con menores posibilidades de respuesta al mismo, por lo que su determinación es útil para estimar la posibilidad de respuesta al tratamiento y determinar su duración. La determinación del genotipo no tiene implicaciones diagnósticas, en cambio es imprescindible en caso de considerarse tratamiento médico.

## Tratamiento

### Hepatitis C aguda

Es poco frecuente enfrentarse al evento de un cuadro agudo de hepatitis C. La posibilidad de eliminación espontánea del virus es de cerca de 25 a 50%, por lo que se recomienda no iniciar tratamiento antes de las 8 a 12 semanas, a fin de evitar tratamientos innecesarios. Se ha demostrado que esta espera no repercute en los resultados del tratamiento posterior. El tratamiento se basa en interferón alfa pegilado por 12 a 24 semanas, de acuerdo con el genotipo y la presencia de respuesta viral el primer mes de tratamiento. La respuesta al tratamiento en el caso de hepatitis aguda por VHC suele ser excelente y alcanzarse hasta en 98% de los individuos tratados. A diferencia del tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC, en este escenario no existe consenso sobre la utilización rutinaria de ribavirina en combinación con interferón.

### Hepatitis C crónica

El objetivo del tratamiento consiste en prevenir el desarrollo de complicaciones y la muerte relacionada con el VHC, ya que es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en México y en el mundo. La respuesta al tratamiento incluye diversos parámetros, una evaluación bioquímica (normalización de aminotransferasas), virológica (negativización del RNA del VHC) e histológica (normalización de la histología hepática). Son los parámetros virológicos los que determinan la curación del individuo y son los que se monitorean durante y después del tratamiento, para así definir el resultado: falta de respuesta, recaída o curación (respuesta viral sostenida). La cinética viral durante el tratamiento predice el comportamiento del virus, permite estimar resultados y determinar la duración óptima de aquél. Las características generales del individuo candidato al tratamiento médico incluyen evidencia de infección por el VHC determinado mediante RNA–VHC presente en suero, enfermedad hepática compensada, ausencia de alguna enfermedad sistémica descontrolada, parámetros bioquímicos mínimos aceptables que incluyen creatinina, albúmina e INR en parámetros normales, plaquetas > 75 000 mm, hemoglobina > 13 ♂ y > 12 ♀, neutrófilos > 1 500/mm$^3$, disposición a apegarse al tratamiento médico y finalmente ausencia de contraindicaciones para el uso de interferón y ribavirina. Los dos principales factores asociados a una buena respuesta al tratamiento incluyen el genotipo 2 y el 3, y una carga viral basal baja (menor de 600 000 IU/mL). Otros factores involucrados en una mejor respuesta incluyen sexo femenino, edad menor de 40 años, etnia no afroamericana, peso menor a 75 kg, ausencia de resistencia a la insulina, niveles de ALT elevados, ausencia de fibrosis y cirrosis, y presencia de polimorfismos del gen de IL–28. El tratamiento estándar para la infección crónica por el VHC consiste en la terapia combinada a base de interferón alfa pegilado más ribavirina para los genotipos 2 y 3, y a partir del año 2011 el esquema de tratamiento recomendado para la infección crónica por VHC genotipo 1 incluye un triple esquema basado en interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina ajustada para el peso más un inhibidor de proteasa, como se verá a continuación.

### Genotipos 2 y 3

La recomendación de manejo incluye interferón alfa pegilado subcutáneo semanal más ribavirina 800 mg vía oral en dosis divididas. Ya que existen dos interferones pegilados disponibles comercialmente, a continuación se describen las recomendaciones de dosificación:

- PegIFN–α –2b, 1.5 μg/kg/semanal mediante administración subcutánea.
- PegIFN–α –2a, dosis fija de 180 μg/semana mediante administración subcutánea.

La duración recomendada es de 24 semanas. Con este esquema la posibilidad de respuesta viral sostenida es de cerca de 80% de los pacientes sometidos al tratamiento.

### Genotipo 1

Durante 2011 se emitieron nuevas recomendaciones de manejo para individuos con infección crónica por el VHC con genotipo 1. Incluye la combinación estándar con interferón alfa pegilado más ribavirina en dosis ajustadas para el peso, acompañadas de un inhibidor de proteasa (antivirales de acción directa). Los resultados obtenidos con la terapia estándar previa a base de interferón pegilado y ribavirina alcanzaban de 40 a 50% de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

respuesta viral sostenida en pacientes vírgenes a tratamiento, mientras que en los individuos sometidos a retratamiento por falla previa se lograba en 0 a 29%. Las tasas de respuesta logradas para pacientes sin tratamiento previo con este nuevo esquema aumentan hasta 70 a 96%, con posibilidad de acortar la duración del esquema de acuerdo con la respuesta viral durante el tratamiento, y en individuos que habían sido sometidos a terapia estándar y fallaron varían de 40 a 88%, de acuerdo con el comportamiento de la cinética viral al tratamiento previo.

Estos inhibidores de proteasas NS3/4A forman parte del grupo de los antivirales de acción directa. La serin proteasa NS3/4A es necesaria para la replicación del RNA–VHC y el ensamblaje de los viriones. Tanto boceprevir como telaprevir actúan inhibiendo esta proteasa y han demostrado un bloqueo potente de la replicación viral, que resulta en mejores tasas de RVS tanto en pacientes vírgenes al tratamiento como en aquellos con falla a terapia antiviral combinada estándar. En el momento de escribir estas líneas aún no se encuentran disponibles en México; sin embargo, al menos uno de ellos está bajo proceso regulatorio de aprobación por parte de las autoridades sanitarias.

### Prevención

Ya que no existe vacuna disponible ni profilaxis posexposición efectiva, la prevención es la mejor estrategia para prevenir la infección. Consiste en evitar conductas de alto riesgo y la implementación adecuada de precauciones universales, con una educación en salud en cuanto a evitar compartir agujas para uso personal o médico, esterilización rigurosa de accesorios utilizados en perforaciones corporales, educación sexual y perinatal, entre otros.

## VIRUS DE LA HEPATITIS D

### El virus

Inicialmente considerado como un marcador de infección por el VHB (antígeno delta), el virus de hepatitis D fue descubierto en 1977 por Rizzetto y col. Es una partícula esférica que contiene un genoma constituido por RNA de forma espiral, con polaridad negativa y un solo armazón de lectura. Está constituido por 1 700 nucleótidos y es el genoma viral de origen animal más pequeño que se ha identificado. Tiene la característica única de requerir para su supervivencia la envoltura de otro virus, el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB). Dentro de ésta se encuentra una nucleocápside que contiene el genoma RNA y el antígeno Delta (AgHD) con dos isoformas, una corta y otra larga. La isoforma corta del AgHD promueve la replicación del RNA del VHD, mientras que la isoforma larga promueve el ensamblaje viral y la secreción en el suero. Pertenece a la familia *Deltaviridae*, siendo el género único de esta familia. Por sus características antes mencionadas se le considera un virus incompleto, defectuoso o satélite.

### Epidemiología

El VHD presenta una distribución global y depende enteramente de la presencia de infección por VHB. Se estima que 5% de los infectados por el VHB presentan coinfección con el VHD; la mayor prevalencia se encuentra en las cuencas del Mediterráneo y del Amazonas. Se ha observado una disminución progresiva en la incidencia a nivel global desde la identificación inicial del virus, debido en parte a la implementación de escrutinio a productos sanguíneos, medidas de precaución universal, educación sexual, vacunación contra hepatitis B y a las mejoras en el control farmacológico de la infección crónica por el VHB. Se han identificado ocho genotipos: el tipo 1 es el de mayor distribución global y se observa en la cuenca del Mediterráneo, en África, Europa y Norteamérica; el genotipo 2 predomina en países asiáticos y Rusia, el genotipo 3 en Sudamérica, el 4 en Japón y Taiwán, y los genotipos 5 a 8 en África.

### Transmisión

La transmisión requiere la presencia del VHB y el mecanismo es similar que para la hepatitis B. Predomina la exposición parenteral y sexual. La principal causa de adquisición de la enfermedad incluye hoy en día la exposición percutánea a través de agujas contaminadas en drogadicción endovenosa, perforaciones corporales con material no esterilizado adecuadamente; la exposición sexual es otra vía posible de transmisión, así como el contacto intradomiciliario. Por el contrario, la transmisión vertical (madre–hijo) es poco frecuente.

### Manifestaciones clínicas

La infección por el VHD presenta dos posibles escenarios clínicos:

1. Coinfección. Existe infección aguda simultánea del VHB y del VHD. Los síntomas son similares a un cuadro agudo por infección del VHB, el cual puede variar desde un cuadro leve de hepatitis aguda hasta falla hepática fulminante. Bioquímicamente puede presentarse un doble pico de hipertransaminasemia; la segunda elevación de aminotransferasas suele corresponder al periodo de replicación del VHD, el cual es temporalmente posterior al del VHB. Dado que la infección aguda por el VHB suele resolverse espontáneamente en adultos inmunocompetentes, la infección por el VHD también se elimina.
2. Superinfección. La superinfección o sobreinfección se caracteriza por la adquisición del VHD en individuos con infección crónica previa por el VHB. Puede presentarse como un cuadro de hepatitis aguda sobrepuesta a la hepatopatía crónica o como un episodio de reactivación del VHB. El cuadro puede ser lo suficientemente grave como para desencadenar falla hepática. A diferencia de la coinfección, la evolución a la cronicidad es alta: alrededor de 70 a 80% de individuos sobreinfectados desarrollarán hepatopatía crónica por el VHD, manifestada por positividad del RNA–VHD, mientras que la replicación viral por el VHB suele inhibirse durante esta fase. La evidencia sugiere que la infección por VHD incrementa dos veces la mortalidad relacionada con la hepatopatía y tres veces el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma cuando se compara con monoinfección por VHB.

## Diagnóstico

Los exámenes útiles para el diagnóstico de la hepatitis delta incluyen marcadores séricos: antígeno delta (AgHD) y su anticuerpo correspondiente, el Anti–HD, los cuales pueden ser IgM o IgG, y los marcadores moleculares RNA–VHD, que se realizan mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT–PCR) y pueden ser positivos en > 90% de los casos agudos y en 60 a 75% de los casos crónicos.

En presencia de coinfección es común encontrar los marcadores de infección aguda por el VHB (AgsHB, AgeHB, Anti–HBc y DNA–VHB) y marcadores de infección aguda por el VHD (anti–HD IgM y RNA–VHD) (figura 38–6).

En caso de superinfección los marcadores de cronicidad por el VHB están presentes (AgsHB), e inicialmente los marcadores de infección aguda por el VHD (anti–HD IgM y RNA–VHD). Si la hepatitis delta evoluciona

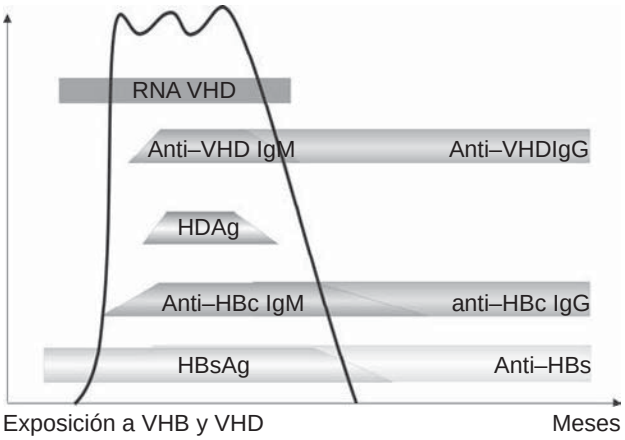



**Figura 38–6.** Perfil sérico de coinfección aguda VHB y VHD. ALT: alanino–aminotransferasa.

a la cronicidad, el IgM puede persistir, así como el RNA–VHD. Aparecerá además el IgG, y la replicación viral del VHB tenderá a inhibirse, efecto ocasionado por la infección crónica por el VHD. La superinfección con VHD es más frecuente que la coinfección y es mucho más probable que conduzca a hepatitis crónica delta. El antígeno delta también puede detectarse en tejido hepático mediante inmunofluorescencia o inmunohistoquímica (figura 38–7).

## Tratamiento

La única opción terapéutica disponible y de utilidad limitada que ha logrado demostrar algún beneficio en infección crónica por VHD son el interferón alfa y el in-

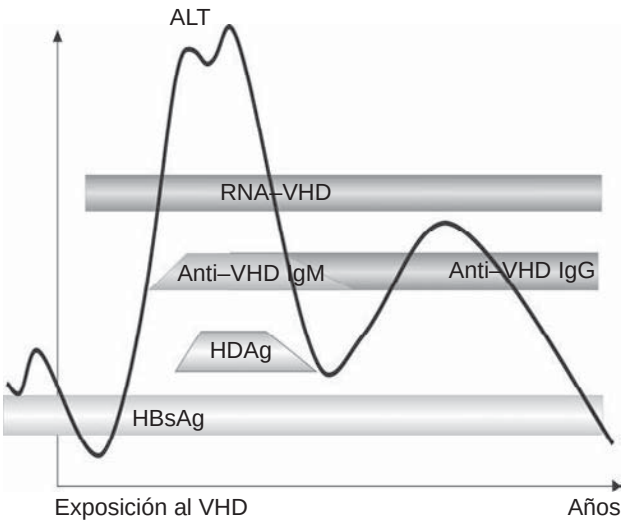



**Figura 38–7.** Perfil de los marcadores séricos en la superinfección por VHD.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

terferón alfa pegilado. El tratamiento con este fármaco administrado por un año ha logrado la supresión sostenida del VHD en aproximadamente 20% de infectados, con cifras que varían desde 17 hasta 43%. A diferencia del tratamiento de la infección por el VHB, el uso de análogos nucleosídicos o nucleotídicos no es útil para el tratamiento de la hepatitis delta, ya que con éstos rara vez se logra la eliminación del AgsHB, que es la única partícula requerida para la supervivencia del VHD. No existe evidencia que apoye el uso combinado de interferón más análogos u otros antivirales como ribavirina.

### Prevención

No se cuenta con una vacuna contra el VHD. La piedra angular en la prevención incluye actualmente las medidas preventivas para evitar la hepatitis B, como escrutinio a productos sanguíneos, esquemas de vacunación universal contra la hepatitis B, medidas de precaución universal y educación sexual.

## VIRUS DE LA HEPATITIS E

### El virus

El virus de la hepatitis E es la causa más frecuente de hepatitis viral aguda transmitida entéricamente, después de la hepatitis A. Con brotes epidémicos documentados desde la década de 1950 en la India, el virus fue finalmente clonado y secuenciado en 1990. Es un virus RNA de una sola cadena, con polaridad positiva, no encapsulado. Tiene en su estructura tres armazones de lectura abierta que codifican diferentes proteínas (orf1, orf2 y orf3). Es miembro único de la familia *Hepeviridae,* género *Hepevirus.* Consta de cuatro genotipos con diferencias significativas en la enfermedad, pero un solo serotipo. Los genotipos 1 y 2 infectan a humanos únicamente, mientras que los genotipos 3 y 4 pueden infectar algunos animales, sobre todo cerdos, aunque también ciervos, jabalíes, ratas y conejos, entre otros. No hay evidencia de un efecto citopático directo y el daño parece ser mediado por respuesta inmunitaria en el humano.

### Epidemiología y transmisión

Existen dos patrones epidemiológicos diferentes:

#### Zonas endémicas

Incluyen países en vías de desarrollo como la India, y algunos de Asia y África. En México fueron documentados dos pequeños brotes en la década de 1980. En estas zonas la presencia de anticuerpos anti–VHE como parámetro de exposición previa a la enfermedad es de aproximadamente 40% de la población. La enfermedad se presenta en brotes epidémicos y la adquisición de la enfermedad es por transmisión fecal–oral, por ingesta de agua contaminada y por condiciones higiénicas deficientes. El índice de contagio persona a persona suele ser bajo (0.7 a 2.2%), a diferencia de la hepatitis A, que suele ser extremadamente alto (50 a 75%). Es inusual la transmisión maternofetal, percutánea o sexual. Los siguientes aspectos distinguen la enfermedad en zonas endémicas: infección por genotipos 1 y 2 (exclusiva de humanos), habitualmente en adultos jóvenes, y alta mortalidad en mujeres embarazadas y niños pequeños.

#### Zonas de baja endemicidad

Incluyen EUA, Europa y países desarrollados de Asia. La evidencia de infección previa en población abierta suele ser baja (1 a 5%), aunque puede llegar a documentarse positividad hasta de 21% sin historia de enfermedad sintomática, lo que sugiere la posibilidad de infección subclínica. Se presenta en individuos que viajaron a áreas endémicas o como casos esporádicos, posiblemente relacionados con exposición a animales infectados (contacto o consumo), ya que los genotipos predominantes en estas áreas son el 3 y el 4, que también afectan a animales, lo que sugiere un posible reservorio animal. No existe evidencia de mayor mortalidad en mujeres embarazadas en estas áreas, aunque, a diferencia de la enfermedad en áreas endémicas, existe información que sugiere la posibilidad de evolución a la infección crónica por el VHE en individuos inmunocomprometidos.

### Manifestaciones clínicas

La infección tiene un periodo de incubación que oscila entre 2 y 10 semanas, y el espectro de la enfermedad puede variar desde una hepatitis anictérica o subclínica hasta falla hepática fulminante, pasando por el cuadro típico de hepatitis aguda clínicamente evidente. En zonas endémicas es común observar un cuadro clásico de hepatitis aguda indistinguible de la ocasionada por VHA, con un periodo prodrómico manifestado por síntomas sistémicos inespecíficos que da lugar a una fase

ictérica con resolución de la sintomatología previa. La duración total aproximada en casos no complicados varía de dos a seis semanas. Bioquímicamente existe una elevación importante de aminotransferasas con aumento leve de fosfatasa alcalina, y variable de las bilirrubinas séricas. Clínicamente es posible identificar ictericia, hepatomegalia y con menor frecuencia esplenomegalia. También existe evidencia de infección subclínica, la cual puede estar subestimada, y es sugerida por la presencia de anticuerpos anti–VHE en ausencia de antecedente. La mortalidad documentada en brotes epidémicos en población general es baja y se calcula en 0.07 a 0.6%. Por el contrario, la mortalidad en mujeres embarazadas, particularmente durante el segundo y el tercer trimestres, es muy elevada y puede alcanzar 10 a 25% debido al desarrollo de falla hepática fulminante. La causa de esta complicación se desconoce. Además, recientemente se ha documentado también una mortalidad elevada (50%) en infantes que adquirieron la enfermedad por transmisión maternofetal y en individuos con hepatopatía crónica subyacente.

En áreas de baja prevalencia la enfermedad suele presentarse en individuos del sexo masculino y edad avanzada, con frecuencia con comorbilidades y con mayor frecuencia de cuadro subclínico. En estas áreas no existe evidencia de enfermedad grave en mujeres embarazadas. A diferencia de las zonas endémicas, en países desarrollados se ha documentado la posibilidad de evolución a hepatitis crónica en grupos especiales. Lo anterior ha sido documentado mediante viremia prolongada con evidencia histológica de daño hepático y fibrosis en individuos sometidos a inmunosupresión (receptores de trasplante, bajo quimioterapia, con virus de inmunodeficiencia humana, pacientes hematológicos, entre otros), éstos con infección por el genotipo 3. No se ha documentado cronicidad con la infección ocasionada por los genotipos 1 y 2.

## Diagnóstico

La determinación de anticuerpos anti–VHE IgM positivos en suero hace el diagnóstico de hepatitis aguda. Se realizan mediante inmunoensayo enzimático, suelen detectarse durante la enfermedad aguda y permanecen positivos por cuatro a seis meses. Los anticuerpos anti–VHE IgG aparecen durante la convalecencia y pueden permanecer detectables por varios años. Existen varios reactivos comerciales que detectan los anticuerpos antes mencionados, pero presentan diferentes grados de sensibilidad y especificidad, por lo que el diagnóstico, particularmente en zonas de baja endemicidad, puede ser difícil. La detección del RNA del VHE mediante técnicas de amplificación presenta la ventaja de confirmar el diagnóstico y, además, permite determinar el genotipo; desgraciadamente no está disponible comercialmente (figura 38–8).

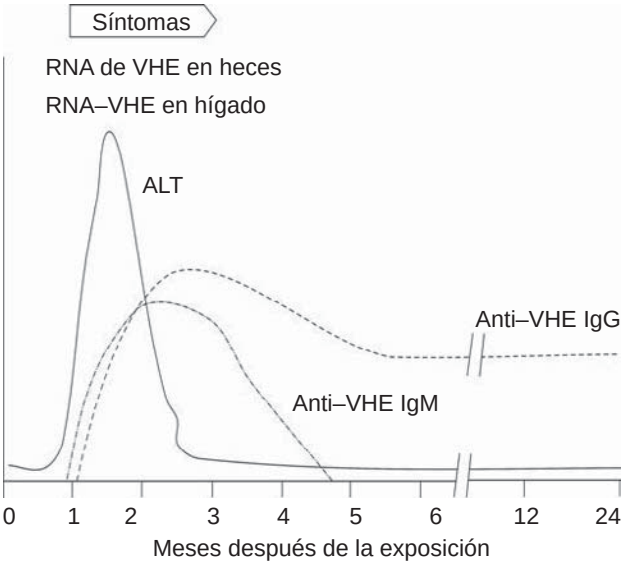



**Figura 38–8.** Infección por el virus VHE. Curso serológico típico.

## Tratamiento

No existe tratamiento específico contra la hepatitis aguda por el VHE. Ya que en zonas endémicas la enfermedad suele ser autolimitada, el manejo es de soporte y está dirigido a los síntomas, con vigilancia al desarrollo de falla hepática fulminante en individuos de alto riesgo (mujeres embarazadas, infantes, hepatópatas crónicos), lo que amerita atención en unidades de alta especialidad con capacidad de cuidados intensivos y trasplante hepático. En los casos crónicos descritos se ha intentado disminuir el grado de inmunosupresión en la medida de lo posible y en algunos casos se ha utilizado interferón alfa pegilado o ribavirina por lapsos de 3 a 12 meses, lográndose resultados subóptimos.

## Prevención

La prevención en zonas endémicas incluye mejora sanitaria en las fuentes de agua potable, control en la disposición de excretas y educación en higiene sanitaria. La educación sanitaria en el manejo de los animales y la cocción adecuada de cerdos y otros animales que son reservorios potenciales para el consumo son medidas re-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

comendadas en áreas de baja prevalencia. No hay disponibles estrategias posexposición efectivas. Existen dos vacunas sintetizadas mediante ingeniería recombinante constituidas por una proteína truncada del orf2 que han demostrado ser altamente eficaces, demostrando seroconversión en 95.5 a 100% de los vacunados. Desgraciadamente, ninguna de estas dos vacunas ha sido comercializada hasta el momento.

## REFERENCIAS

### Virus de la hepatitis A


1. Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance for acute viral hepatitis, United States 2006. *MMWR* 2008;57 (SS02).
2. Centers of Disease Control and Prevention: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. *MMWR* 2007;56:1080–1084.
3. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182:1026–1028.
4. González HMS, Sánchez AJF, García MM *et al.:* Comparación de dos esquemas diferentes de vacunación contra hepatitis A y B en niños y adolescentes mexicanos. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68(4):271–276.
5. Koff RS: Hepatitis A and E. En: *Zakim and Boyer's hepatology. A textbook of liver disease.* 4ª ed. Filadelfia, Saunders, 2003:939–958.
6. Martin A, Lemon SM: Hepatitis A virus. From discovery to vaccines. *Hepatology* 2006;43(Suppl 1):S164–S172.
7. Minor PD: *Picornaviridae:* classification and nomenclature of viruses: Fifth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol Suppl* 1991;2:320.
8. O'Grady J: Viral hepatitis A and E. En: O'Grady J, Lake JR, Howdle PD (eds.): *Comprehensive clinical hepatology.* 1ª ed. Londres, Mosby, 2000:11.1–11.12.
9. Sjögren MH, Cheatham JG: Hepatitis A. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L (eds.): *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders Elsevier, 2010:1279–1286.
10. Tanaka A: Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18:S57–S60.
11. Valdespino JL, Ruiz GJ, Olaiz FG *et al.:* Seroepidemiología de la hepatitis A en México. Sensor de inequidad social e indicador de políticas de vacunación. *Salud Pública Mex* 2007;49(Supl 3):S377–S385.


### Virus de la hepatitis B


12. Bartholomeusz A Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol* 2004;14:3–16.
13. Cacoub P, Terrier B: Hepatitis B related autoimmune manifestations. *Rheum Dis N Am* 2009;35:125–137.
14. Degertekin B, Lok ASF: Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S129–S137.
15. Feld JJ, Wong DK, Heathcote EJ: Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;5(Suppl):S96–S102.
16. Harrison TJ: Hepatitis B virus: molecular virology and common mutants. *Semin Liver Dis* 2006;26(2):87–96.
17. Locarnini S: Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 1): 3–10.
18. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661–662.
19. Nair S, Perrillo R: Hepatitis C. En: *Zakim and Boyer's Hepatology: a textbook of liver disease.* 4ª ed. Filadelfia, Saunders, 2003:959–1016.
20. Perrillo P: Hepatitis C. En: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases.* 9 ed. Filadelfia, Saunders Elsevier, 2010:1287–1312.
21. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR–08):1–20.
22. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J *et al.:* National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150:104–110.
23. Tanaka J: Epidemiology of hepatitis B in Latin America. *Vaccine* 2000;18:S17–S19.
24. Valdespino JL, Conde GC, Olaiz FA *et al.:* Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Pública Mex* 2007;49(Supl 3):S404–S411.
25. Yin–Chu Chien, Chyi–Feng Jan, Hsu–Sung Kuo, Chien–Jen Chen: Nationwide Hepatitis B Vaccination Program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 2006;28:126–135.
26. WHO.org [página de internet] Organización Mundial de la Salud; ©2010[citado el 16 de junio de 2010]: *Datos y estadísticas.* Disponible en: http://www.who.int/research/es/.


### Virus de la hepatitis C


27. Alter MJ: HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Semin Liver Dis* 2011;31:340–346.
28. Bacon B, Gordon S, Lawitz E *et al.:* Boceprevir for treatment–resistant chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
29. Buskila D: Hepatitis C–associated rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:111–123.
30. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ *et al.:* Isolation of a cDNA clone derived from a blood–borne non–A, non–B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–362.
31. Farci P, Shimoda A, Coiana A *et al.:* The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339–344.
32. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB: AASLD practice guidelines: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335–1374.
33. Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, Seeff L:

AASLD Practice guideline: an update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2011; 54(4):1433–1444.
34. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G *et al.:* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839–1850.
35. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR *et al*., para ADVANCE Study Team: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
36. Jawardilyas H, Vierling J: An overview of emerging therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2011;15:515–536.
37. Maheshwari A, Thuluvath PJ: Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010;14:169–176.
38. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC *et al.:* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827–1838.
39. O'Leary JG, Davis GL: Hepatitis C. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders Elsevier, 2010:1313–1335.
40. Poordad F, McCone J, Bacon B *et al.:* Boceprevir with peginterferon and ribavirin for untreated chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206.
41. Sánchez AJ, González E, Vázquez V, Suárez S, Uribe M: Geographical distribution of HCV genotypes in Mexico. *Ann Hepatol* 2007;6(3):156–160.
42. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH *et al.:* Telaprevir in combination with peginterferon alfa–2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:LB–2.
43. Te HS, Jenssen DM: Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 2010;14:1–21.
44. Vachon ML, Dieterich D: The era of direct–acting antivirals has begun: the beginning of the end for HCV? *Semin Liver Dis* 2011;31:399–409.
45. Valdespino JL, Conde GC, Olaiz FG, Palma O, Kershenobich SD *et al.:* Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Pública Mex* 2007;49(Supl 3):s395–s403.

## Virus de la hepatitis D

46. Fattovich G, Giustina G, Christensen *et al.:* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420–426.
47. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M *et al.:* Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824–827.
48. Gunsar F: Delta hepatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(5):499–501.
49. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM: Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378(9785):73–85.
50. Pascarella S, Negro F: Hepatitis D virus: an update. *Liver Int* 2011;31(1):7–21.
51. Perrillo R: Hepatitis B and D. En: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders Elsevier, 2010:1287–1312.
52. Rizzetto M, Canase MG, Arico S *et al.:* Immunofluorescence detection of new antigen–antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997–1003.
53. Rizzetto M: Hepatits D: thirty years after. *J Hepatol* 2009; 50:1043–1050.
54. Nair S, Perrillo R: Hepatitis B and D. En: *Zakim and Boyer's Hepatology: a textbook of liver disease.* 4ª ed. Filadelfia, Saunders, 2003:959–1016.

## Virus de la hepatitis E

55. Aggarwal R, Krawczynski K: Hepatitis E. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases.* 9ª ed. Filadelfia, Saunders Elsevier, 2010:1337–1342.
56. Drobenuic J, Meng J, Reuter G *et al.:* Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis* 2010;51:24–27.
57. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD: The two faces of hepatitis E virus. *CID* 2010;51:328–334.
58. Cainelli F: Hepatitis E: epidemiology and prevention. *World J Hepatol* 2011;3(12):285–291.
59. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F *et al.:* Pegylated interferon alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;50:30–33.
60. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F *et al.:* Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1612–1618.
61. Khuroo MS, Kamili S: Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV–infected mothers. *J Viral Hepat* 2009;16:519–523.
62. Aggarwal R, Jameel S: Hepatitis E. *Hepatology* 2011;54: 2218–2226.
63. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP *et al.:* Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non–A, non–B hepatitis. *Science* 1990;247:1335–1339.
64. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM *et al.:* Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895–903.
65. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF *et al.:* Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large–scale, randomized, double–blind placebo–controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895–902.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 39

# Alcohol e hígado

*David Kershenobich Stalnikovitz, Jacqueline Córdova, Viridiana López Ladrón de Guevara, Aracely Cruz Palacios*

## GENERALIDADES

El consumo de alcohol es una costumbre tan remota como la misma humanidad. La palabra alcohol proviene del árabe *kuhúl* y se cree que es la droga más antigua y más usada en el mundo. Si bien se ha asociado la ingesta de bebidas alcohólicas a las festividades sociales y religiosas, la adicción al alcohol se considera como una enfermedad que afecta a un importante número de personas ocasionando deterioro en la calidad de vida del individuo y afectando de manera secundaria a su núcleo familiar y a la sociedad en general.

En este capítulo se exponen los avances en epidemiología, genética, detección, patogénesis y tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica (EHA).

## EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 32.3 millones de personas en México consumen bebidas alcohólicas; se calcula un promedio de ingesta de 5 L *per capita* por año en personas mayores de 15 años de edad. El tipo de bebida más consumido es la cerveza, con 63% del total, siguen los destilados con 34% y en menor proporción los vinos.

Los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) en México (2008) indican que entre 1988 y 2002 aproximadamente 55% de las personas entre 18 y 65 años de edad declararon ser bebedores y 45% abstemios (personas que no han bebido en los últimos 12 meses). Entre los bebedores predomina el sexo masculino (7.5 hombres por 1 mujer). Tanto hombres como mujeres inician su consumo de alcohol a edades cada vez más tempranas, entre los 12 y los 18 años. Se reporta que 4.6% de la población presenta dependencia del alcohol.

Los padecimientos asociados al consumo excesivo de alcohol que más pérdida de días de vida saludable provocan son la cirrosis hepática (39%), las lesiones por accidente de vehículo de motor (15%) y los homicidios (10%).

La cirrosis hepática ocasiona cerca de 22 000 muertos anuales, de los cuales aproximadamente 60% se relacionan con etiología alcohólica.

## METABOLISMO DEL ALCOHOL

El alcohol se metaboliza de manera fundamental en el hígado y en muy pequeñas cantidades en otros tejidos. El hígado es responsable de la eliminación de cerca de 75% del alcohol que una persona ingiere. La capacidad de extracción por el hígado se ha calculado en 0.87 a 2.29 micromolas por minuto (μmol/min). El metabolismo extrahepático en el hombre se considera que es de alrededor de 0.4 μmol/min. Los productos finales del metabolismo del alcohol en el hígado son el $CO_2$ y el $H_2O$. El etanol se convierte primero en acetaldehído y después en acetato. La mayor parte de este último se libera a la circulación y sólo una pequeña parte se oxida en el hígado y tejidos periféricos, formando productos intermedios como cuerpos cetónicos, $CO_2$ y ácidos gra-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sos. La capacidad para metabolizar alcohol es de entre 120 y 150 mg/kg/h, es decir, de 200 a 240 g/día para una persona de 70 kg de peso. Hay evidencia de que la eliminación puede aumentar hasta 75% con la ingestión crónica de alcohol, a través de inducción enzimática. Se ha calculado que la capacidad para metabolizar el etanol puede llegar hasta a 370 g/día en individuos alcohólicos crónicos.

Los efectos tóxicos del alcohol son causados por el etanol *per se* y por los productos de su metabolismo, en particular acetaldehído y acetato.

Después de la administración oral el etanol se absorbe en el estómago (metabolismo de primer paso), el duodeno y el intestino delgado. La tasa de absorción varía con la hora del día, la cantidad ingerida, la concentración de etanol, el tipo de bebida y fundamentalmente por el propio vaciamiento gástrico. Después de la absorción llega al hígado para ser metabolizado.

El etanol se excreta sin cambios en pequeñas cantidades, a través de la respiración (0.7%), la orina (0.3%) y el sudor (0.1%).

La biotransformación del etanol en el hígado se realiza fundamentalmente a través de tres sistemas enzimáticos:

1. El de la deshidrogenasa alcohólica (DHA), localizado en el citosol, que utiliza a la adenina dinucleótido (NAD) como agente oxidante; es la principal vía y existe en forma de distintas isoenzimas en el humano. La DHA es codificada por tres genes separados conocidos como DHA*1, DHA *2 y DHA*3, localizados en el cromosoma 4.
2. El sistema mitocondrial oxidativo de etanol (MEOS), localizado en el retículo endoplásmico que utiliza el dinucleótido de adenina nicotinamida fosfato (NADPH) y el oxígeno molecular. El sistema enzimático central del MEOS es el citocromo P450 2E1 (CYP2E1).
3. El sistema de la catalasa, localizado en los peroxisomas, que es un sistema enzimático que utiliza el peróxido de hidrógeno como agente oxidante y representa el menor de los sistemas enzimáticos en el hígado para metabolizar el alcohol.

El principal producto de oxidación del etanol es el acetaldehído, que posteriormente se metaboliza hacia acetato por acción de la deshidrogenasa del acetaldehído (DHAL).

Existe actividad de la DHAL en las mitocondrias, el citoplasma y los microsomas. Dos principales isoenzimas de DHAL han sido descritas en la susceptibilidad genética al daño hepático por alcohol.

## MECANISMOS DE DAÑO HEPÁTICO POR ALCOHOL

A pesar de la extensa investigación sobre la enfermedad hepática alcohólica, la forma en que el consumo de alcohol puede dañar al hígado no se ha aclarado por completo; se acepta que el estrés oxidativo y los metabolitos del etanol (acetaldehído y acetato) son los principales factores que contribuyen al daño hepático. Aunada a estos mecanismos, la alteración en la función inmunitaria y en la respuesta inflamatoria tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica, en donde hay activación de las células de Kupffer y de las células estelares; estas últimas conducen al depósito de colágena y progresión de fibrosis a cirrosis hepática. La transformación del etanol en acetaldehído da lugar a que este y otros aldehídos producidos como resultado de la generación de radicales libres formen aductos inmunogénicos que favorecen el desarrollo del daño hepático.

También, como producto de la generación de radicales libres, se forma malondialdehído (MDA), que se combina con las subunidades de la citocromo C oxidasa de las mitocondrias. Tanto el acetaldehído como el MDA pueden formar aductos con otras proteínas que igualmente son inmunogénicas en alto grado. El acetaldehído tiene además la capacidad de fijarse a factores de transcripción, como el factor nuclear kappa–β (NF–$\varkappa\beta$) y el factor activador de proteína 1, y a través de ellos regular la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF–α, IL–6, IL–8 y proteína quimiotáctica de monocitos–1 (MCP–1).

## CUADRO CLÍNICO

La enfermedad hepática por alcohol involucra un amplio espectro de manifestaciones; se han identificado plenamente tres entidades clínicas:

1. Esteatosis hepática.
2. Hepatitis alcohólica.
3. Cirrosis hepática.

Estas entidades no representan necesariamente distintos estadios de evolución de la enfermedad; incluso muchos estadios pueden estar presentes de manera simultánea en un determinado individuo.

## Esteatosis hepática

Es la forma más temprana de daño hepático causado por el consumo de alcohol. Se debe a la acumulación de lípidos en los hepatocitos y se desarrolla en cerca de 90% de los individuos que consumen más de 60 g de alcohol al día. Inicialmente se presenta de forma microvesicular dentro del citoplasma, en particular en la zona perivenular. Al aumentar el acúmulo de grasa se forman macrovesículas que coalescen y constituyen vacuolas. En condiciones normales 5% del peso total del hígado corresponde a tejido adiposo, pero en una esteatosis masiva puede llegar hasta 50%. A menudo los pacientes están asintomáticos; sin embargo, la infiltración grasa severa del hígado puede producir síntomas constitucionales no específicos, tales como fatiga, debilidad, malestar general, anorexia, náusea y molestia abdominal. En ocasiones los enfermos refieren molestias en el cuadrante superior derecho como resultado de la distensión de la cápsula de Glisson. En alrededor de 70% de los casos en los que se encuentra esteatosis en la biopsia de hígado se logra detectar hepatomegalia en la exploración física. El ultrasonido hepático se ha convertido en un estudio de imagen útil en la detección de la esteatosis hepática.

Los eventos principales que provocan hígado graso en el alcohólico pueden resumirse de la siguiente manera: por una parte, el alcohol, al convertirse en la principal fuente de energía para las mitocondrias, disminuye la oxidación de los ácidos grasos, permitiendo que éstos se acumulen dentro de los hepatocitos. Además, para eliminar el exceso de hidrógeno producto de la oxidación del etanol, el hígado incrementa la síntesis de ácidos grasos dentro de las células hepáticas. En los estadios avanzados de daño hepático por alcohol disminuye la producción de proteínas a nivel del hepatocito y la excreción de apolipoproteínas y triglicéridos, condicionando la acumulación de lípidos en las células hepáticas. Existen otros factores que afectan la susceptibilidad a desarrollar hígado graso por alcohol, tales como:

a. Factores genéticos.
b. Factores nutricionales.
c. Enfermedades virales concomitantes como la hepatitis C.
d. Niveles elevados de hierro sérico.
e. Interacción del alcohol y otras sustancias tóxicas, como el acetaminofén.

Se ha descrito que el hígado graso sin presencia de complicaciones puede ser completamente reversible con abstinencia de al menos cuatro a seis semanas; sin embargo, algunos estudios sugieren que la progresión a fibrosis y cirrosis ocurre en 5 a 15% de los pacientes a pesar de la abstinencia.

## Hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica es un padecimiento inflamatorio agudo que a su vez representa un espectro amplio de enfermedad; a nivel histológico se caracteriza por infiltrado de leucocitos polimorfonucleares alrededor de las venas centrolobulares del acino hepático, degeneración balonoide de los hepatocitos, presencia de megamitocondrias y el depósito de inclusiones citoplasmáticas compuestas de filamentos intermedios del citoesqueleto, conocidas como cuerpos de Mallory. Se desconoce la verdadera prevalencia de la hepatitis alcohólica, pero estudios histológicos sugieren que puede estar presente en 10 a 35% de los pacientes alcohólicos hospitalizados. La persistencia de una hepatitis alcohólica se asocia al desarrollo de fibrosis o a la progresión a cirrosis en meses o años. La hepatitis alcohólica suele ser grave y los síntomas varían de acuerdo con su severidad. Los pacientes pueden presentar debilidad, anorexia, pérdida de peso, náusea, vómito, dolor en cuadrante superior derecho, fiebre, taquicardia, taquipnea, ictericia o hepatomegalia dolorosa; en casos severos, encefalopatía hepática. De manera típica los pacientes sintomáticos presentan enfermedad hepática avanzada con cirrosis hepática concomitante en cerca de 50% de los casos.

Los estudios de laboratorio no son específicos, pero puede encontrarse leucocitosis con neutrofilia y bandemia, anemia y aumento del volumen corpuscular medio; puede presentarse trombocitosis como parte de la respuesta inflamatoria, o bien trombocitopenia en caso de existir hipertensión portal. En la mayoría de los pacientes hay elevación moderada de las aminotransferasas con una relación aspartato aminotransferasa (AST)/alanino aminotransferasa mayor de 1.5, con valores de AST > 45 U/L y menores de 300 U/L. En la medida en que avanza el daño hepático por alcohol los pacientes pueden presentar elevación de los niveles de β–glutamil transpeptidasa, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y alteración de las pruebas de coagulación.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con hepatitis alcohólica depende de varios factores, entre ellos la gravedad de la lesión inicial, las características de ésta, su evolución hacia cirrosis y el posterior consumo de alcohol por el paciente. La hepatitis alcohólica puede ser reversible con abstinencia prolongada.

Un número importante de pacientes que presentan hepatitis alcohólica tienen ya cirrosis establecida, y en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ellos la mortalidad intrahospitalaria en los primeros 30 días es de alrededor de 30%. El mal pronóstico a corto plazo está correlacionado con la prolongación del tiempo de protrombina > 20 seg, así como con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina y de creatinina, o bien con la presencia de encefalopatía hepática, hipoalbuminemia o ascitis.

### Cirrosis hepática

La cirrosis hepática es la etapa terminal del daño hepático por alcohol. Se caracteriza por la presencia de fibrosis hepática extensa, regeneración micronodular, alteración importante en la función hepática, hipertensión portal y predisposición al desarrollo de carcinoma hepatocelular. La cirrosis hepática puede ser insidiosa con una historia de 10 a 30 años de ingesta de alcohol, o manifestarse con rapidez después de un episodio de hepatitis alcohólica. La mayoría de las muertes por enfermedad hepática por alcohol se deben a la presencia de cirrosis hepática y sus complicaciones.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatopatía por alcohol se establece con base en el antecedente de una ingesta excesiva de alcohol, las características del cuadro clínico, así como en estudios de laboratorio, principalmente las denominadas pruebas de funcionamiento hepático.

Para la detección de los pacientes en riesgo de EHA es importante investigar en la historia clínica el patrón de consumo, tomando en cuenta el tipo y la cantidad de alcohol así como las consecuencias sociales y psicológicas asociadas al consumo. Se pueden utilizar diversos cuestionarios para detectar la dependencia o el abuso del alcohol; entre ellos están el CAGE, el MAST y el AUDIT.

En la exploración física se puede encontrar desde un paciente normal hasta uno con datos de enfermedad hepática avanzada y cirrosis. Ciertos hallazgos se encuentran más frecuentemente en EHA, como la hipertrofia parotídea, la contractura de Dupuytren y en particular aquellos datos relacionados con hiperestrogenismo. Sin embargo, ninguno de estos datos es 100% sensible o específico de la etiología alcohólica.

En los estudios de laboratorio es habitual encontrar elevación de aminotransferasas en cifras que no rebasan los 200 a 300 UI, así como aumento en los niveles gammaglutamil–transpeptidasa y de fosfatasa alcalina. Los valores de albúmina sérica disminuyen, las bilirrubinas directa e indirecta se elevan moderadamente. Las pruebas de coagulación se alteran y fundamentalmente el tiempo de protrombina se encuentra alargado. La biometría hemática revela la existencia de leucocitosis moderada, con tendencia a la neutrofilia.

Se han descrito distintas escalas para calificar la severidad del daño hepático por alcohol, en particular para determinar el pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica. De ellas la más usada es el índice de función discriminante o de Maddrey, basado en la determinación del tiempo de protrombina (TP) y la bilirrubina sérica (mmol/L). Función discriminante (DF) = 4.6 (TP – tiempo control) + bilirrubina sérica. Un valor > 32 denota la severidad de la enfermedad con mortalidad a 30 días de 30 a 50%, y es en estos pacientes en quienes se ha recomendado el uso de corticosteroides, al obtener con el tratamiento una reducción significativa en la mortalidad.

Los estudios de imagen son útiles para establecer la presencia de daño hepático, no así para determinar la etiología alcohólica. Así, puede encontrarse por ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear la presencia de esteatosis, cirrosis bien establecida y complicaciones como carcinoma hepatocelular. La mayor ventaja de los estudios de imagen es el descartar otras causas de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes alcohólicos, tales como patología obstructiva biliar o enfermedades infiltrativas o neoplásicas del hígado. La biopsia hepática sirve para estadiar la extensión del daño y proveer una guía pronóstica; sin embargo, no se considera un estudio necesario para establecer el diagnóstico de la EHA.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatopatía por alcohol dependerá de la gravedad del cuadro y contempla diversos aspectos:

1. Eliminar el consumo de alcohol. Es conveniente que el paciente se abstenga de ingerir bebidas alcohólicas, ya que ello representa la intervención terapéutica más importante, porque se ha demostrado que puede mejorar la evolución y las características histológicas del daño hepático, reduce la presión portal y la progresión hacia la cirrosis,

mejorando la sobrevida en todos los estadios de la enfermedad. Se ha reportado mejoría global en 66% de los pacientes en abstinencia a los tres meses. Estos cambios suelen ser más sutiles en el sexo femenino. Sin embargo la abstinencia es muy difícil de lograr, debiendo en ocasiones llegar a la psicoterapia de apoyo e involucrar a la familia en la difícil tarea de la rehabilitación del paciente. El grupo Alcohólicos Anónimos es una institución que ha mostrado gran efectividad en el logro de este objetivo.

Sin embargo, la tasa de recaída es alta, por lo que se han utilizado diferentes medicamentos para mantener la abstinencia. Los antagonistas opioides naltrexona y nalmefene utilizados a corto plazo han demostrado reducir el riesgo de recaída. Más recientemente, el acamprosato (acetilhomotaurina), fármaco con estructura similar al aminoácido inhibitorio ácido gaba aminobutírico, se ha asociado con reducción de los síntomas de supresión.

2. Dieta adecuada. En los pacientes con EHA es frecuente la presencia de desnutrición proteicocalórica significativa, además de déficit en numerosas vitaminas y minerales, incluyendo vitaminas A, D, tiamina, folato, piridoxina y zinc. Se ha demostrado además que existe una correlación directa entre la severidad de la desnutrición y la severidad de la enfermedad y su evolución.

   Por lo anterior se recomienda una dieta balanceada, y en casos de desnutrición severa puede ser necesaria la administración de suplementos dietéticos e incluso de alimentación enteral o parenteral.
3. Reposo. Debe prescribirse cuando exista deterioro importante del estado general. Una vez estabilizado el paciente ya puede realizar actividad física moderada y reintegrarse a su trabajo como parte de la rehabilitación integral.
4. Medicamentos. Pocos medicamentos pueden incidir en la evolución de la enfermedad; sin embargo, se sabe que en los pacientes con hepatitis alcohólica que tengan un índice de Maddrey < 32 y que no tengan encefalopatía hepática hay un riesgo considerablemente menor de desarrollo de complicaciones. No obstante, en el otro extremo de la enfermedad el uso de corticosteroides puede tener un efecto benéfico al reducir la mortalidad global de estos pacientes evaluada a 30 días.

El uso de pentoxifilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa que a su vez inhibe la producción del factor de necrosis tumoral) es otra opción para el manejo de los pacientes con hepatitis alcohólica severa con índice de Maddrey mayor de 32 y con alguna contraindicación para manejo con esteroides; su uso se ha asociado con reducción de la mortalidad asociada a síndrome hepatorrenal.

El uso de otros medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (como infliximab y etanercept) no se recomienda, puesto que la evidencia disponible ha mostrado mayor riesgo para los pacientes.

Algunas otras opciones de tratamiento, como silimarina, adenosil 1 metionina y colchicina, no han demostrado beneficio en el tratamiento de estos pacientes, por lo que no se recomiendan.

## PRONÓSTICO

El pronóstico del paciente con hepatopatía por alcohol, depende del tiempo de ingesta de alcohol y de la gravedad del daño que se haya producido.

En los estadios iniciales, como en la esteatosis hepática incipiente, la abstinencia y el manejo adecuado de la dieta permiten regeneración de la función hepática.

En los casos de cirrosis hepática la mortalidad es alta, con una sobrevida de alrededor de 40% a cinco años en ausencia de complicaciones.

## REFERENCIAS


1. Caballería J: Current concepts in alcohol metabolism. *Ann Hepatol* 2003;2:60–68.
2. Craig McClain J, Zhenyuan Song, Shirish S *et al.:* Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:497–502.
3. De la Fuente J, Kershenobich D: El alcoholismo como problema médico. *Rev Fac Med UNAM* 1992;35:47–51.
4. Gao B, Seki E, Brenner D, Friedman S, Cohen J *et al.:* Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300:G516–G525.
5. Gronbaek M, Jensen MK, Johansen D *et al.:* Intake of beer, wine and spirits and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis. *Biol Res* 2004;37:195–200.
6. Guevara AL, Zapata L, Kaplan M *et al.:* Hazardous alcohol consumption among Mexican inpatients. A multicenter


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

study. *Am J Adict* 1995;4:170–176.
7. Hinds DA, Renne P, Stokovsky NP *et al.:* Matching strategies for genetic association studies in structured populations. *Am J Hum Genet* 2004;74:317–325.
8. Hines IN, Wheeler MD: Recent advances in alcoholic liver disease. III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287: G310–G314.
9. Hoek JB, Pastorino JG: Cellular signaling mechanisms in alcohol–induced liver damage. *Semin Liver Dis* 2004;24: 257–272.
10. http://www.conadic.gob.mx/interior/descargas/medicos_ especialistas/sindrome_de_abstinencia.pdf.
11. http://www.conadic.gob.mx/interior/menu_superior/investigacion_y_estadistica/enc_nal_adicciones_2002.html.
12. Jeong W, Gao B: Innate immunity and alcoholic liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:S112–S118.
13. López CR, Roesch DF: Hepatopatía por alcohol. En: *Gastroenterología clínica*. 1ª ed. México, El Manual Moderno, 1999:304.
14. Kamper Jorgensen M, Grobaek M, Tolstrup J *et al.:* Alcohol and cirrhosis: dose–response or threshold effect? *J Hepatol* 2004;41:25–30.
15. Kershenobich D, Vargas F, García TG: Colchicine in the treatment of the liver. *N Engl J Med* 1988:318;1709–1714.
16. Koulaouzidis A: Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16:4905–4912.
17. Medina MME, Natera G, Borges G: *Observatorio mexicano en tabaco, alcohol y otras drogas.* CONADIC 2002:15–29.
18. Montaño A, Ramírez MT, Pérez I, Medina MME, Robles G *et al.:* Association of alcohol genes with alcoholism in a Mexican Indian (Otomi) population. *Alcohol* 2006;39:73–79.
19. O'Shea R, Dasarathy S, McCullough AJ: Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:308–328.
20. Ramaiah S, Rivera C, Arteel G: Early–phase alcoholic liver disease: an update on animal models, pathology, and pathogenesis. *Int J Toxicol* 2004;23:217–231.
21. Rao RK, Seth A, Sheth P: Recent advances in alcoholic liver disease. I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G881–G884.
22. Reuben A: Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:263–271.
23. Willner IR, Reuben A: Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:323–330.
24. Reuben A: Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:283–291.
25. Rodríguez MA, Valencia RH, Altamirano J: Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 2008;75:257–263.
26. Sabo E *et al.:* Alcohol, inflammation and liver disease. *AEP* 2007;17:S49–S54.

Capítulo 40

# Hepatopatía por fármacos

*María Victoria Bielsa Fernández*

## GENERALIDADES

El hígado es el principal órgano para desintoxicar el organismo de sustancias nocivas, entre ellas ciertos compuestos y metabolitos de algunos medicamentos. Su papel central en el metabolismo y el aclaramiento de muchas sustancias lo hace altamente susceptible a sufrir daño inducido por drogas.

El daño hepático inducido por drogas (DHID) representa hasta 10% de los efectos adversos reportados de todos los fármacos y es la causa principal del retiro de medicamentos del mercado en EUA.

La hepatopatía inducida por fármacos tiene un amplio espectro, desde su manifestación más leve, la alteración asintomática de las enzimas hepáticas, hasta la hepatitis fulminante.

### Epidemiología

El DHID tiene una incidencia de 1 en cada 10 000 individuos, y de 1 en cada 100 000 en pacientes que estén tomando dosis terapéuticas de diferentes fármacos. Es una entidad subestimada, poco reportada y sospechada por los profesionales de la salud y por ello a menudo es desconocida por la población general.

Según el grupo de estudio de insuficiencia hepática de EUA, más de 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda se deben a DHID, siendo el acetaminofén el responsable de la mayoría de los casos, y la causa de casi 10% de los trasplantes hepáticos.

Cuando el DHID se manifiesta con ictericia y elevación de las aminotransferasas tiene una mortalidad de 10% y se estima una prevalencia de la afección subclínica de entre 20 y 50%.

Otros autores reportan que el DHID es responsable de 7% de las reacciones adversas reportadas, de 2% de los casos hospitalizados por ictericia y de aproximadamente 30% de falla hepática fulminante.

### Factores de riesgo

Se han identificado varios factores que podrían incrementar la susceptibilidad del paciente para desarrollar hepatopatía inducida por fármacos, incluyendo el consumo de alcohol, otros medicamentos, edad, estado nutricional, sexo, predisposición genética y hepatopatía preexistente (cuadro 40–1).

Sin embargo, cuando la hepatopatía subyacente es leve o moderada, en la mayoría de los casos no parece incrementarse el riesgo de desarrollar hepatopatía grave, aunque se recomienda utilizar con suma precaución (o mejor no utilizar) drogas con potencial hepatotóxico si existen otras alternativas.

El paciente cirrótico con insuficiencia hepática suele tener alterado el metabolismo de ciertos agentes y, por lo tanto, tiene un mayor riesgo de sufrir hepatotoxicidad; por ende, en estos pacientes hay que valorar cautelosamente el riesgo–beneficio.

Según algunos reportes, el sexo femenino, el daño hepatocelular y los niveles altos de bilirrubina plasmática son factores asociados al desarrollo de falla hepática fulminante; también se informa que los pacientes con DHID que desarrollan ictericia hepatocelular tienen

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 40–1. Hepatopatía inducida por fármacos**

| Factores de riesgo | Ejemplos de aumento de la toxicidad |
|---|---|
| Alcohol | Acetaminofén, isoniazida, metotrexato, vitamina A |
| Rifampicina y pirazinamida | Isoniazida |
| Fenobarbital, fenitoína | Ácido valproico |
| Metilfenidato | Pemoline |
| Ácido clavulánico | Amoxicilina |
| Ayuno/desnutrición | Acetaminofén |
| Obesidad | Metotrexato |
| Edad: > 60 años, niños | Ácido valproico, salicilatos, isoniazida, halotano |
| Sexo masculino | Azatioprina |
| Sexo femenino | Nitrofurantoína y halotano |

Adaptado de: Lewis JH: Advances in gastroenterology. *Med Clin N Am,* Septiembre de 2000.

11.7% de probabilidad de progresar a muerte o a trasplante hepático.

## Fisiopatogenia

Hay dos tipos de DHID y el más frecuente es el llamado intrínseco o predecible; se refiere al daño dependiente de dosis, se manifiesta en un lapso corto y es el resultado de mecanismos quimiotácticos que alteran procesos metabólicos, excretores o ambos, dando por resultado alteraciones hepatocelulares, colestásicas o mixtas. Algunos ejemplos de estas hepatotoxinas intrínsecas son el tetracloruro de carbono, el acetaminofén, el metotrexato, la L–asparaginasa y los anticonceptivos.

En contraste, el DHID no predecible o idiosincrásico es mucho menos frecuente (menos de 1 en 10 000 casos) y se caracteriza por ser una respuesta o reacción dependiente del huésped (idiosincrasia = rasgos, temperamento, carácter, etc., distintivos y propios de un individuo o de una colectividad) y no dependiente de dosis. La mayoría se presenta como un daño subclínico y después de largos periodos de latencia puede manifestarse clínicamente. Este tipo de DHID es una de las principales causas por las que la FDA ha retirado muchos medicamentes del mercado (como los casos de la troglitazona y la trovafloxacina), o bien ha ordenado que a ciertos medicamentos les añadan etiquetas de advertencia *(black–box),* como por ejemplo a la isoniazida.

Esta clasificación en predecible e idiosincrásica es una simplificación excesiva, ya que suelen participar ambos mecanismos. En el caso de algunos fármacos la hipersensibilidad origina lesión manifiesta cuando ya el fármaco tiene cierto potencial hepatotóxico intrínseco.

Los metabolitos de los fármacos (químicos electrofílicos o radicales libres) promueven una variedad de reacciones químicas (depleción del glutatión reducido, uniones covalentes a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, o inducción de la peroxidación de lípidos) que condicionan efecto directo o indirecto en los organelos celulares. El estrés intracelular resultante origina la muerte celular por apoptosis o necrosis. La muerte del hepatocito es el evento más importante de la lesión hepática, aunque también pueden afectarse las células endoteliales y el epitelio biliar.

Puede ocurrir sensibilización a citocinas y causar hepatotoxicidad. Los metabolitos reactivos pueden unirse covalentemente o alteran las proteínas hepáticas, así como las enzimas del citocromo P450, originando una respuesta inmunitaria y una lesión mediada por inmunidad (figura 40–1).

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La hepatopatía por fármacos tiene un amplio abanico de presentaciones y la mayoría de los medicamentos tienen un patrón típico en su presentación en cuanto a tiempo de inicio, incidencia y el tipo de daño hepático, aunque este daño es inespecífico.

La forma de presentación más común (cerca de 90% de los casos de DHID) es la hepatitis aguda, ya sea hepatocelular, colestásica o mixta, y mucho menos frecuente puede presentarse como hepatitis crónica o cirrosis, muy similares a las de etiología viral o autoinmunitaria, necrosis hepática masiva (hepatitis fulminante) o tumoraciones hepáticas (adenomas por anticonceptivos hormonales).

El mecanismo que desencadena la inflamación hepatocelular se debe a que la droga o sus metabolitos producen daño directo a las células, ocasionando necrosis tóxica y en consecuencia hepatitis aguda. El ejemplo típico de este tipo de daño es el del acetaminofén, pues de 5 a 9% del medicamento metabolizado produce N–acetil–p–benzoquinona imina, un metabolito tóxico que rápidamente se conjuga con el glutatión hepático formando una sustancia no tóxica que es excretada por el riñón; sin embargo, cuando se consumen grandes dosis se depleta el glutatión hepático y entonces el metabolito tóxico se une a los componentes de la célula hepática, con la subsecuente necrosis hepática.

Algunos psicofármacos son hepatotóxicos debido a su frecuente prescripción, por ello es prudente hacer al-

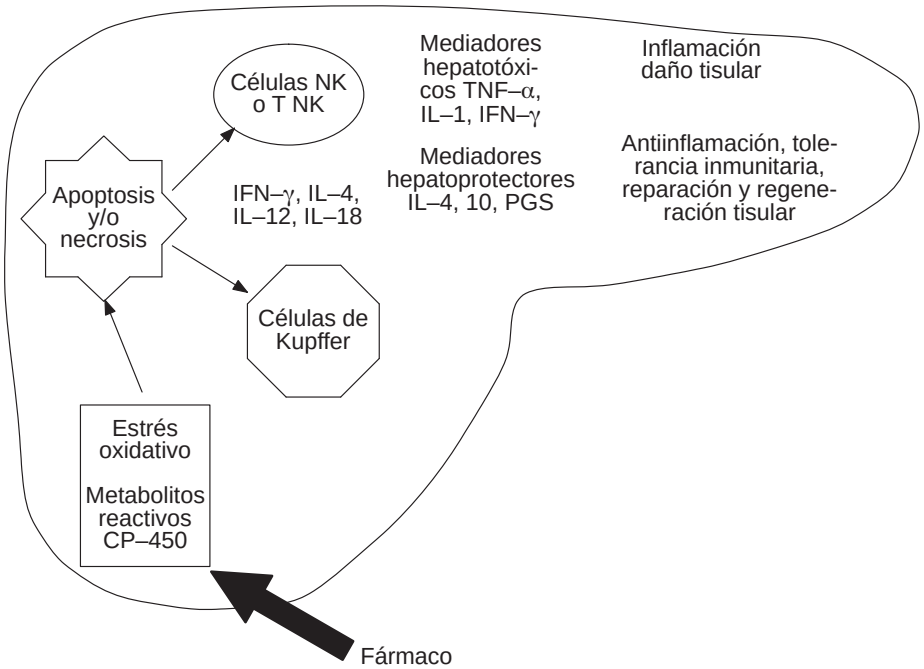



**Figura 40–1.** Mecanismo propuesto para la hepatopatía por fármacos. NK: asesinas naturales; T NK: células T asesinas naturales T; PGS: prostaglandinas; TNF: factor de necrosis tumoral; IFN: interferón; IL: interleucina.

guna mención al respecto. Entre los antidepresivos los inhibidores de la recaptura de serotonina son bastante seguros; en cambio los inhibidores de la recaptura de norepinefrina tienen mayor tendencia a inducir daño. Nefazodona, pemolina y tacrina son agentes hepatotóxicos conocidos.

Los medicamentos antipsicóticos son bastante seguros en cuanto a hepatotoxicidad se refiere, independientemente de las versiones iniciales sobre posible daño inducido por clorpromazina y clozapina. Entre los estabilizadores de ánimo se ha reportado DHID con la carbamazepina y el ácido valproico.

Existen varios patrones del daño que puede ser causado incluso por un mismo fármaco: necrosis zonal, hepatitis inespecífica, reacción semejante a hepatitis viral, hepatitis crónica inespecífica, colestasis, hígado graso, lesión vascular, hipertensión portal, tumores y fibrosis (cuadro 40–2).

En ocasiones no se justifica la realización de biopsia por lo leve del daño y reversibilidad, así como por lo inespecífico del daño inducido por medicamentos; en otras es difícil su obtención, por las alteraciones en la coagulación, por lo que no siempre es factible contar con el apoyo histopatológico.

Los fármacos pueden inducir colestasis por inhibición de las proteínas transportadas por la droga misma o sus metabolitos, o en casos más raros produciendo el síndrome de conductos evanescentes que puede progresar a cirrosis biliar. La lesión colestásica se reporta en menos de 30% de los casos de DHID; con más frecuen-

**Cuadro 40–2. Características clínicas y patológicas de la hepatopatía por fármacos**

| Lesión | Medicamento causal |
|---|---|
| Hepatitis aguda | Acetaminofén, isoniacida, ritonavir, troglitazona |
| Hepatitis crónica | Diclofenaco, minociclina, nitrofurantoína, amiodarona |
| Colestasis aguda | IECA, amoxicilina/clavulanato, clorpromazina, eritromicina, sulindaco |
| Patrón mixto o hepatitis atípica | Fenitoína, sulfonamida |
| Esteatohepatitis no alcohólica | Tamoxifeno, amiodarona |
| Fibrosis/cirrosis | Metotrexato |
| Esteatosis microvesicular | Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, ácido valproico |
| Enfermedad venooclusiva | Ciclofosfamida, busulfan, anticonceptivos |
| Vascular | Esteroides anabólicos |
| Tumores | Anticonceptivos, andrógenos |

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cia la colestasis se debe a la inflamación que interfiere con la secreción biliar, también llamada hepatitis colestásica.

## Cuadro clínico

El DHID tiene diferentes manifestaciones clínicas dependiendo del tipo de droga y del efecto adverso correspondiente, y van desde la elevación asintomática de las enzimas hepáticas hasta la falla hepática fulminante.

La mayoría de las reacciones son similares a los síntomas de una hepatitis aguda, colestasis o bien mixtas. Algunos fármacos pueden presentar varias reacciones.

Las manifestaciones suelen aparecer días o semanas (una a ocho semanas) e incluso meses después del inicio del fármaco o de su suspensión. La duración de las manifestaciones es muy variable; por ejemplo, la colestasis suele prolongarse a pesar de la suspensión del fármaco.

Los pacientes por lo general presentan hiporexia o anorexia, náuseas y vómito y, menos frecuentemente, dolor leve o sensación de pesantez a nivel de cuadrante superior derecho, coexistiendo con ictericia leve, coluria e hipocolia.

En casos más graves la ictericia es severa y puede acompañarse de ascitis, hepatomegalia, sangrado y encefalopatía. Puede existir insuficiencia hepática fulminante con las complicaciones y el pronóstico de esta entidad.

En la colestasis suelen predominar la ictericia y el prurito. La lesión necroinflamatoria mediada por inmunidad semeja la hepatitis autoinmunitaria, predomina en mujeres, cursa con hipergammaglobulinemia y marcadores de autoinmunidad. Puede existir fiebre, dermatosis, artralgias y adenomegalias. Algunos fármacos pueden ocasionan vasculitis e insuficiencia renal asociada.

## Estudios de laboratorio

De acuerdo con el consenso internacional, el daño hepático agudo por fármacos se define como un incremento de los niveles séricos de la alanino aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina directa igual o mayor que el doble del límite normal, o como una combinación de incremento de la aspartato aminotransferasa (AST) y de bilirrubina total dos veces superior al límite de normalidad.

En la hepatitis suele existir elevación ALT y AST con valores que pueden llegar a entre 8 y 500 veces el valor de referencia, acompañada de elevación de la fosfatasa alcalina, por lo general por debajo de tres veces el valor de referencia.

En cambio, en la colestasis canalicular o ductular predomina la elevación de la fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa, con un leve incremento de la ALT y AST.

En ambos casos puede existir un grado variable de prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del INR que, junto a un gran aumento de los niveles séricos de la bilirrubina total, pueden ser factores pronósticos de gravedad.

Los estudios complementarios pueden mostrar leucopenia, leucocitosis, neutropenia, linfopenia, eosinofilia periférica y marcadores de autoinmunidad positivos.

Cuando hay disponibilidad de un laboratorio de toxicología se recomienda efectuar titulación de los niveles séricos de la droga, sobre todo en las asociadas a daño por dosis.

Para hacer el diagnóstico debe iniciarse por excluir otras hepatopatías más frecuentes, como la presencia de virus hepatotropos (A, B, C y D), así como no hepatotropos (citomegalovirus, herpesvirus), problemas autoinmunitarios, hepatopatías metabólicas, etc. Y, por supuesto, debe hacerse una historia detallada del consumo de medicamentos incluyendo tanto los de prescripción médica como los de libre compra y herbolaria durante al menos los últimos dos o tres meses. En caso de no conocer si éstos tienen potencial hepatotóxico (ya que la lista es extensa), habrá que consultar la bibliografía especializada o con un especialista.

En pacientes que tengan que someterse a tratamientos prolongados con medicamentos conocidos como potencialmente hepatotóxicos se deberá efectuar pruebas de función hepática antes del inicio del fármaco, y periódicamente mientras el paciente tenga que continuar su consumo.

La aplicación de nueva tecnología aún en experimentación, como la farmacogenómica y la toxicogenómica, promete identificar los factores de riesgo potencial, los polimorfismos genéticos asociados al metabolismo de los fármacos, la expresión de genes y de las proteínas, y los metabolitos anormales.

## Estudios de gabinete

No existe un estudio de gabinete específico para el diagnóstico del padecimiento.

Se aconseja realización del ultrasonograma hepático, y de acuerdo con la presentación y la gravedad se realizarán otros estudios.

## Diagnóstico diferencial

Entre las entidades por descartar están las hepatitis de origen viral, los padecimientos que en forma secundaria afectan el hígado, incluyendo la sepsis, la obstrucción biliar por litos y la neoplasia, y en algunos casos la ictericia posoperatoria.

El interrogatorio y la historia clínica detallada son las herramientas que aportan más información y orientación sobre la etiología.

## Evolución

La evolución varía de acuerdo con el tipo de lesión existente. La tipo hepatitis suele ser de presentación aguda y resolución completa, aunque existen presentaciones en ocasiones fatales. La alteración hepática es reversible clínica y analíticamente al descontinuar el fármaco al que se le atribuye la toxicidad hepática. Cuando la hepatitis es crónica hay relación con la exposición continuada al fármaco, la resolución es lenta y en ocasiones fatal en meses.

La lesión por colestasis e hígado graso puede tener evolución a insuficiencia hepática grave. La recuperación al suspender el fármaco es lenta. La lesión vascular tipo peliosis puede cursar con complicaciones como hemoperitoneo, choque hemorrágico y muerte.

## Tratamiento

Es primordial la descontinuación del fármaco, puesto que está demostrado que provoca la reversibilidad de la afección en un tiempo variable, y en la mayoría de los pacientes es la única intervención terapéutica. Las medidas de apoyo o soporte incluyen la realización de lavado gástrico, monitoreo de signos vitales y oxigenación en el caso del acetaminofén. Cuando existe insuficiencia hepática grave es necesario el tratamiento de complicaciones como encefalopatía, hemorragia, hipoxia, hipoglucemia, desequilibrio electrolítico, edema cerebral e infecciones.

Son pocas las ocasiones en que puede ofrecerse tratamiento activo contra el fármaco hepatotóxico. La N–acetilcisteína es útil en las primeras 12 h de la dosis de acetaminofén.

Se puede utilizar fármacos con el fin de favorecer la resolución de la lesión hepática. El ácido ursodesoxicólico ha sido utilizado con buena respuesta en cuadros de colestasis por fármacos. La colchicina y los corticosteroides no han demostrado beneficio. En casos graves el trasplante hepático es la acción terapéutica de elección.

Hay autores que señalan la utilidad de los antioxidantes como tratamiento complementario. Se recomienda suspender los medicamentos que pudieran ocasionar reacciones cruzadas.

## Pronóstico

La identificación temprana del evento adverso, junto con la valoración efectiva y el seguimiento, puede prevenir un daño hepático irreversible.

En la gran mayoría de los casos el pronóstico es favorable, y se logra la resolución de la lesión hepática en semanas o meses al suspender el fármaco. En los casos de presentación grave el pronóstico puede ser fatal *per se* y por las complicaciones agregadas. Los estudios del Dr. Andrade en Málaga, España, han señalado como factores asociados al desarrollo de enfermedad fulminante al sexo femenino, al daño hepatocelular y a cifras iniciales altas de bilirrubina. En la hepatopatía crónica con fibrosis el pronóstico es semejante al de la hepatopatía crónica de cualquier otra etiología.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS


1. Abboud G, Kaplowitz N: Drug–induced liver injury. *Drug Saf* 2007;30:277–294.
2. Ramaiah SK: Preclinical safety assessment: current gaps, challenges, and approaches in identifying translatable biomarkers of DILI. *Clin Lab Med* 2011;31:161–172.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1364–1366.
4. Andrade RJ *et al.:* Drug–induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10 year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–521.
5. Andrade RJ *et al.:* Outcome of acute idiosyncratic drug–induced liver injury. Long follow–up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581–1588.
6. Bjornsson E *et al.:* Outcome and prognostic makers in severe drug–induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481–489.
7. Castell JV *et al.:* Allergic hepatitis induced by drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:258–265.
8. Chitturi S, Farrell G: Drug–induced liver disease. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds.): *Schiff's diseases of the liver.* 9ª ed. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2002:1059–1128.

9. Del Valle MB *et al.:* Drug–induced liver injury in Swedish University hospital outpatient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15(24):1187–1195.
10. Fontana RJ: Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008;92:761–794.
11. Grunhage F *et al.:* Drug– and toxin–induced hepatotoxicity. *Gastroenterol* 2003;41:565–578.
12. Holt MP, Ju C: Mechanism of drug–induced liver injury. *Tha AAPS J* 2006;8;48–53.
13. Kasper HU *et al.:* Morphology of drug–induced liver damage. *Pathologe* 2006;27:175–181.
14. Jmeinnitzky AC *et al.:* Clinical epidemiological significance of drug hepatotoxicity in liver disease consultation. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30:77–84.
15. Ju C, Uetrech JP: Mechanism of idiosyncratic drug reaction: reactive metabolite formation, protein binding and the regulation of immune system. *Curr Drug Metab* 2002;3: 367–377.
16. Ju C *et al.:* Immunological mechanisms of drug–induced liver injury. *Curr Opin Drug Devel* 2005;8:38–43.
17. Larrey D, Pageaux GP: Genetic predisposition to drug–induced hepatotoxicity. *J Hepatol* 1997;26:12–21.
18. Larrey D: Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145–155.
19. Lewis JH: Advances in gastroenterology. Drug–induced liver disease. *Med Clin N Am* 2000;84:5.
20. Li HG *et al.:* Evaluation of prognostic makers in severe drug–induced liver disease. *World J Gastroenterol* 2007;28:628–632.
21. Martí L *et al.:* Clinical evaluation of drug–induced hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005:97;258–265.
22. Marek H *et al.:* Drug–induced liver damage. *Med Sci Monit* 2002;8:292–296.
23. Meier Y *et al.:* Incidence of drug–induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;6:136–143.
24. Pauli Magnus C, Meier PJ: Hepatobiliary transporters and drug–induced cholestasis. *Hepatology* 2006;44:778–787.
25. Pratt DS *et al.:* Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266–1267.
26. Saukkonen JJ *et al.:* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935–952.
27. Sedky K *et al.:* Which psychotropic medications induce hepatotoxicity? *General Hospital Psychiatry* 2012;34:53–61.
28. Trauner M, Fickert P, Wagner M: MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27:77–98.
29. Uetrech JP *et al.:* Is it possible to more accurately predict which drug candidates will cause idiosyncratic drug reactions? *Curr Drug Metab* 2000;1:133–141.
30. Vuppalanchi R *et al.:* Etiology of new onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug–induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2000;102;558–562.
31. Zimmerman HJ: Drug–induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:73–96.
32. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K *et al.:* Drug–induced hepatotoxicity or drug–induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2009; 13:277–294.
33. Zollner G, Trauner M: Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12:1–26.

Capítulo 41

# Hepatitis autoinmunitaria

*Aldo J. Montaño Loza*

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) es una enfermedad con etiopatogenia de carácter autoinmunitario, caracterizada por inflamación crónica del hígado, presencia de hepatitis de interfase en el examen histológico, hipergammaglobulinemia y producción de autoanticuerpos. La HAI resulta de la pérdida de la tolerancia inmunitaria contra los hepatocitos. Esta enfermedad tiene una ocurrencia global y su incidencia en países de Occidente es cercana a los 15 a 50 casos por cada 100 000 personas/año. En EUA la frecuencia de HAI en los pacientes con enfermedades crónicas del hígado es de entre 11 y 23%.

Actualmente se reconocen dos tipos de HAI basándose en sus marcadores serológicos y fenotipos clínicos. La HAI tipo 1 es la forma más común a nivel mundial; constituye 80% de todos los casos y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), de anticuerpos contra el músculo liso (SMA, por sus siglas en inglés) o de ambos. La mayoría de los pacientes son mujeres entre los 30 y los 60 años de edad, pero puede presentarse a cualquier edad. Cerca de 40% de los individuos afectados tienen enfermedades autoinmunitarias concurrentes, principalmente tiroiditis autoinmunitaria, sinovitis o colitis ulcerativa crónica inespecífica. La HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos tipo 1 contra los microsomas de hígado/riñón (anti–LKM1, por sus siglas en inglés).

Esta enfermedad ocurre principalmente en niños y las enfermedad autoinmunitarias concurrentes también son frecuentes, en especial diabetes tipo 1, vitíligo y tiroiditis autoinmunitaria.

## PATOGÉNESIS

La patogénesis de la HAI no está totalmente dilucidada; sin embargo, parece que es desencadenada por agentes ambientales (virus, medicamentos, vacunas, etc.) en individuos genéticamente predispuestos. A nivel molecular parecen estar implicados los antígenos, el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y el receptor de la célula de T (TCR). Éstos forman un complejo ternario en el cual los segmentos cortos, denominados regiones de determinación complementarias, identifican y entran en contacto con el complejo antígeno–MHC. Los virus, medicamentos, productos naturistas y las inmunizaciones parecen funcionar como agentes desencadenantes, pero en la mayoría de los casos no puede ser identificado ningún inductor específico de autoinmunidad. La mayor parte de la evidencia apoya un papel fundamental de la alteración de la función de las células T en la patogénesis de HAI, aunque anormalidades en la función de las células de B también parecen ser importantes.

### Importancia del complejo principal de histocompatibilidad

En Norteamérica la HAI tipo 1 se asocia fuertemente con el HLA–DR3 y el HLA–DR4. El HLA–DR3 se encuentra más comúnmente en pacientes jóvenes y con presentación grave de la enfermedad, mientras que el HLA–DR4 es más común en pacientes con enfermedad de inicio en edad avanzada, mayor frecuencia de enfermedades autoinmunitarias concomitantes y mejor res-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puesta a los corticosteroides. Por otra parte, la HAI tipo 2 se asocia a los alelos HLA–DRB1*07, HLA–DRB1*03 y DQB1*0201.

## DIAGNÓSTICO

Los síntomas tempranos más frecuentes en HAI son fatiga y artralgias, pero hasta 34% de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. La HAI puede presentarse de forma fulminante, caracterizada por inflamación hepática súbita grave o exacerbación espontánea de una enfermedad crónica. La HAI típicamente se diagnostica con la presencia de ANA, SMA o anti–LKM1 en pacientes en quienes se han excluido otros diagnósticos de enfermedades hepáticas más frecuentes.

Sin embargo, no existe una manifestación clínica o un examen de laboratorio aislado que permita diagnosticar con certeza la HAI, por lo que suele emplearse una combinación de criterios clínicos, de laboratorio e histológicos.

### Características histológicas

Se recomienda realizar biopsia hepática en todos los pacientes con sospecha de HAI para establecer el diagnóstico y la decisión de iniciar tratamiento. El hallazgo característico es la hepatitis de interfase, definida como inflamación linfocítica o linfoplasmocítica portal que rebasa la placa limitante (primera línea de hepatocitos que rodean la tríada portal) (cuadro 41–1).

Sin embargo, estos hallazgos histológicos no son específicos de la HAI y la ausencia de células plasmáticas en la infiltración linfocítica no excluye el diagnóstico.

### Sistemas de criterios diagnósticos

Existen dos sistemas de criterios diagnósticos, uno comprensivo y un sistema simplificado (han sido desarrollados por el grupo internacional de HAI para ayudar en el diagnóstico de casos difíciles). El sistema simplificado es más reciente y fácil de utilizar en la práctica clínica, ya que utiliza solamente cuatro variables, mientras que el sistema comprensivo (antiguo) incluye 13 variables (cuadros 41–2 y 41–3).

**Cuadro 41–1. Clasificación de los hallazgos histológicos en pacientes con hepatitis autoinmunitaria**

| | |
|---|---|
| Típicos | • Hepatitis de interfase<br>• Infiltrado linfocítico/linfoplasmocitario portal que se extiende al lobulillo hepático<br>• Emperipolesis y rosetas de hepatocitos* |
| Compatible | • Hepatitis crónica con infiltración linfocítica<br>• Sin otros hallazgos característicos |
| Atípica | • Hepatitis con infiltración neutrofílica<br>• Hallazgos de otra entidad (p. ej., esteatohepatitis) |

Las células plasmáticas se encuentran en aproximadamente 60% de los pacientes, por lo que no son específicas o esenciales para el diagnóstico.
* Capacidad de algunas células para penetrar en el citoplasma de otras, por lo general de carácter macrofágico, como por ejemplo los linfocitos.

## TRATAMIENTO

Desde la década de 1970 tres ensayos clínicos han demostrado la utilidad clínica y la capacidad de mejorar la sobrevida del tratamiento con corticosteroides en pacientes con HAI, y desde entonces el tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina se ha consolidado como la terapia estándar para la HAI. Sin embargo, no todos los pacientes con HAI responden a este tratamiento; una proporción significativa de pacientes presentan efectos secundarios a los medicamentos y los pacientes que responden pueden recaer después del retiro de los corticosteroides.

### Indicaciones

Las indicaciones de tratamiento para los pacientes adultos con HAI se basan en los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad. Para propósitos prácticos pueden ser clasificadas como indicaciones absolutas, relativas o inciertas y contraindicaciones para el tratamiento (cuadro 41–4).

### Esquemas convencionales

El tratamiento estándar para adultos con HAI es prednisona (puede utilizarse prednisolona en dosis equivalentes) en combinación con azatioprina en dosis de 50 mg/día (dosis utilizada en EUA) o de 1 a 2 mg/kg/día (dosis

**Cuadro 41–2. Sistema de puntaje internacional para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Sexo | Femenino | +2 | HLA | DR3 o DR4 | +1 |
| Relación FA: AST o ALT | > 3<br>< 1.5 | –2<br>+2 | Enfermedades inmunitarias | Tiroiditis, colitis, otras | +2 |
| Niveles séricos de γ–globulina o IgG por arriba del normal | > 2<br>1.5 a 2.0<br>1.0 a 1.5<br>< 1.0 | +3<br>+2<br>+1<br>0 | Otros marcadores | Anti–SLA/LP, actina, LC1, p–ANCA | +2 |
| Título de ANA, SMA o anti–LKM1 | > 1:80<br>1:80<br>1:40<br>< 1:40 | +3<br>+2<br>+1<br>0 | Hallazgos histológicos | Hepatitis de interfase<br>Plasmáticas<br>Rosetas<br>Ninguno de los anteriores<br>Cambios biliares<br>Otros hallazgos | +3<br>+1<br>+1<br>–5<br>–3<br>–3 |
| AMA | Positivos | –4 | Respuesta al tratamiento | Completa<br>Recaída | +2<br>+3 |
| Marcadores virales | Positivos<br>Negativos | –3<br>+3 | Puntaje pretratamiento | | |
| Medicamentos hepatotóxicos | Sí<br>No | –4<br>+1 | Diagnóstico definitivo<br>Diagnóstico probable | > 15<br>10 a 15 | |
| Alcohol | < 25 g/día<br>> 60 g/día | +2<br>–2 | Puntaje postratamiento | | |
| | | | Diagnóstico definitivo<br>Diagnóstico probable | > 17<br>12 a 17 | |

FA: fosfatasa alcalina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos contra el músculo liso; Anti–LKM1: anticuerpos tipo 1 contra los microsomas de hígado/riñón; AMA: anticuerpos antimitocondriales; SLA: anticuerpos contra antígenos solubles de hígado; IgG: inmunoglobulina G; VSN: valor superior normal.

utilizada en Europa)[11,12] (cuadro 41–5). La prednisona sola en dosis altas es tan eficaz como su combinación con azatioprina, pero hay una mayor frecuencia de efectos secundarios cuando se asocia a esteroides.

**Cuadro 41–3. Sistema simplificado del Grupo Internacional para el Diagnóstico de Hepatitis Autoinmunitaria**

| Variable | Valor | Puntos | Valor | Puntos |
|---|---|---|---|---|
| ANA o AML<br>Anti–LKM1<br>SLA | ≥ 1:40 | 1 | ≥ 1:80<br>≥ 1:40<br>Positivos | 2 |
| IgG | > VSN | 1 | > 1.1 VSN | 2 |
| Histología | Compatible con HAI | 1 | Clásica de HAI | 2 |
| Ausencia de hepatitis viral | | | Sí | 2 |

ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos contra el músculo liso; Anti–LKM1: anticuerpos tipo 1 contra los microsomas de hígado/riñón; SLA: anticuerpos contra antígenos solubles de hígado; IgG: inmunoglobulina G; VSN: valor superior normal.

## Objetivos del tratamiento

El tratamiento en los pacientes con HAI debe continuarse hasta la remisión completa, falla del tratamiento, respuesta incompleta o la toxicidad por medicamentos. Actualmente se recomienda que el tratamiento se continúe al menos por dos años; sin embargo, la duración deberá determinarse con base en la respuesta y la tolerancia a los medicamentos. La duración media del tratamiento requerida para la resolución de los síntomas, la normalización de las pruebas de función hepática y la mejoría de los hallazgos histológicos es de 22 meses. La mejoría histológica suele presentarse después de seis a ocho meses de la mejoría clínica y de laboratorio. El objetivo principal del tratamiento es la normalización completa de las manifestaciones clínicas y de las alteraciones de laboratorio e histológicas (remisión o respuesta completa). Si se logra la normalización de las aminotransferasas, de los niveles de inmunoglobulina G (IgG) o γ–globulinas y la mejoría histológica, se reduce de 3 a 11 veces el riesgo relativo de recaídas después del retiro de los medicamentos. La biopsia hepática antes del retiro del tratamiento es el mejor método para confirmar la resolución completa de la enferme-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 41–4. Indicaciones de tratamiento para pacientes adultos con hepatitis autoinmunitaria**

| Hallazgo | Indicaciones | | |
|---|---|---|---|
| | **Absoluta** | **Relativa** | **No indicación** |
| Clínico | Síntomas incapacitantes<br>Progresión clínica persistente<br>Presentación fulminante | Síntomas leves o sin síntomas | Pacientes asintomáticos con cambios leves de laboratorio<br>Intolerancia previa a prednisona o azatioprina |
| Laboratorio | AST ≥ 10 veces mayor que el VSN<br>AST ≥ 5 veces mayor que el VSN y γ–globulinas ≥ 2 veces el VSN | AST ≥ 3 a 9 veces mayor que el VSN<br>AST ≥ 5 veces mayor que el VSN y valores normales o ≤ 2 veces el VSN de γ–globulinas | AST ≤ 3 veces mayor que el VSN<br>Citopenias graves (leucocitos < 2.5 x $10^9$/L o plaquetas < 50 x $10^9$/L) |
| Histológico | Necrosis en puente<br>Necrosis multiacinar | Hepatitis de interfase | Cirrosis inactiva<br>Hepatitis de interfase focal<br>Hepatitis portal<br>Cirrosis descompensada con hemorragia variceal o encefalopatía |

AST: aspartato aminotransferasa; VSN: valor superior normal. Modificado de: Montaño Loza AJ, Czaja AJ.[21]

dad y decidir si es factible suspender el tratamiento. Esto se debe a que hasta 50% de los pacientes con niveles normales de aminotransferasas y γ–globulinas tienen hepatitis de interfase en la biopsia, y estos pacientes por lo general recaen después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, su identificación es indicación para la prolongación del tratamiento inmunosupresor.

## Respuestas subóptimas

Las respuestas subóptimas al tratamiento incluyen falla del tratamiento, respuestaincompleta y toxicidad a medicamentos. La falla del tratamiento se define como el deterioro de la función hepática a pesar del buen apego al tratamiento y se caracteriza por aumento progresivo de aminotransferasas o bilirrubina. Estos pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollar cirrosis hepática, requerir trasplante hepático o morir por insuficiencia hepática. Una respuesta incompleta se declara arbitrariamente después de tres años de terapia convencional sin alcanzar remisión completa. Los pacientes mejoran, pero no a un grado que satisfaga criterios de remisión completa, y tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y las complicaciones de la hipertensión portal. La toxicidad por medicamentos requiere reducción de la dosis o suspender de manera prematura la prednisona o la azatioprina, o el uso continuo de los medicamentos mejor tolerados, o una combinación de los anteriores.

En pacientes con efectos secundarios a la prednisona y con HAI moderada sin cirrosis parece que la budesonida es una opción apropiada, mientras que en los pacientes con efectos secundarios a la azatioprina, el uso

**Cuadro 41–5. Esquema de tratamiento recomendado por la AASLD para hepatitis autoinmunitaria**

| Semanas | Terapia de combinación | | | Tratamiento con prednisona |
|---|---|---|---|---|
| | Prednisona (mg/día) | Azatioprina | | Prednisona sola (mg/día) |
| | | NA (mg/día) | EU (mg/kg/día) | |
| 1 | 30 | 50 | 1 a 2 | 60 |
| 1 | 20 | 50 | 1 a 2 | 40 |
| 2 | 15 | 50 | 1 a 2 | 30 |
| Mantener hasta lograr el objetivo | 10 | 50 | 1 a 2 | 20 |
| Contraindicaciones relativas | Citopenias<br>Deficiencia de TMP<br>Embarazo<br>Neoplasias<br>Tratamiento corto (menos de 6 meses) | | | Posmenopausia<br>Osteoporosis<br>Diabetes<br>Obesidad<br>Hipertensión<br>Labilidad emocional |

AASLD: Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (por sus siglas en inglés); NA: Norteamérica; EU: Europa. Modificado de: Montaño Loza AJ, Czaja AJ.[21]

**Cuadro 41–6. Tratamientos convencionales y empíricos para el manejo de respuestas subóptimas en pacientes con hepatitis autoinmunitaria**

| Situación clínica | Tratamientos convencionales | | Tratamiento empíricos posibles | |
|---|---|---|---|---|
| | 1ª opción | 2ª opción | 3ª opción | 4ª opción |
| Falla al tratamiento | Prednisona (30 mg/día) y azatioprina (150 mg/día) | Prednisona (30 mg/día) y 6–mercaptopurina (1.5 mg/kg/día) | Ciclosporina (5 a 6 mg/kg/día) o prednisona (30 mg/día) y micofenolato de mofetilo (2 g/día) | Tacrolimus (4 mg 2 veces al día) |
| Toxicidad a medicamentos | En caso de intolerancia a prednisona: azatioprina (2 mg/kg/día) | En caso de intolerancia a azatioprina: prednisona (20 mg/día) | En caso de intolerancia a prednisona: budesonida (3 mg/2 veces al día) | En caso de intolerancia a azatioprina: micofenolato de mofetilo (2 g/día) |
| Respuesta incompleta | Tratamiento de mantenimiento con prednisona en dosis ≤ 10 mg/día si la AST < 3 VSN | Tratamiento de mantenimiento con azatioprina (2 mg/kg/día) si la AST < 3 VSN | Tratamiento de mantenimiento budesonida (3 mg/2 veces al día) | Tratamiento de mantenimiento con ciclosporina (5 a 6 mg/kg/día) |
| Recaída (> 2 episodios) | Tratamiento de mantenimiento con azatioprina (2 mg/kg/día) si la AST < 3 VSN | Tratamiento de mantenimiento con prednisona en dosis ≥ 10 mg/día si la AST < 3 VSN | Tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo (2 g/día) | Tratamiento de mantenimiento con ciclosporina (5 a 6 mg/kg/día) |

AST: aspartato aminotransferasa; VSN: valor superior normal.

de micofenolato de mofetilo puede ser una estrategia adecuada. Las opciones de manejo para las respuestas subóptimas al tratamiento se muestran en el cuadro 41–6 y en la figura 41–1.

## Recaída después de suspender el tratamiento

Las recaídas en HAI después de suspender el tratamiento ocurren en 40 a 86% de pacientes dependiendo de los valores de pruebas de función hepática y de los resultados histológicos antes del retiro del medicamento. Las recaídas se caracterizan por debilidad, artralgias y aumento de los niveles de aminotransferasas por arriba de tres veces el valor superior normal. Si se realiza biopsia hepática (aunque no es necesaria para el diagnóstico de recaídas), por lo general se encuentra hepatitis de interfase de moderada a severa.

El retratamiento con el régimen original induce típicamente otra remisión, pero las recaídas se repiten hasta en 60% de los casos después de seis meses del retiro de los medicamentos.

Con cada recaída y retratamiento aumentan la frecuencia de cirrosis y sus complicaciones, la posibilidad de requerir un trasplante hepático y los efectos secundarios relacionados con los medicamentos. Por lo tanto, los pacientes con más de dos recaídas son candidatos a recibir indefinidamente tratamiento con dosis bajas de prednisona o azatioprina.

## Trasplante hepático

El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para los pacientes con cirrosis descompensada. La sobrevida del paciente y del injerto después del trasplante es de 85 a 90% a los cinco años y la sobrevida a 10 años es de cerca de 75%. La recurrencia de HAI postrasplante se presenta en aproximadamente 20% de pacientes después de cinco años, en especial en individuos que hayan recibido tratamiento inmunosupresor de forma inadecuada. Los ajustes en el régimen inmunosupresor suelen controlar la enfermedad recurrente y usualmente no se desarrolla cirrosis en el injerto.

## Nuevos medicamentos

Actualmente existen nuevos medicamentos que pueden utilizarse en pacientes con HAI que presenten respuestas subóptimas al tratamiento convencional. Sin embargo, la mayoría de estos medicamentos no han sido evaluados en ensayos clínicos controlados, por lo que su uso sigue siendo empírico (cuadro 41–7).

# PRONÓSTICO

La HAI no tratada puede tener un curso progresivo y llevar a cirrosis hepática. Afortunadamente, el tratamiento

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

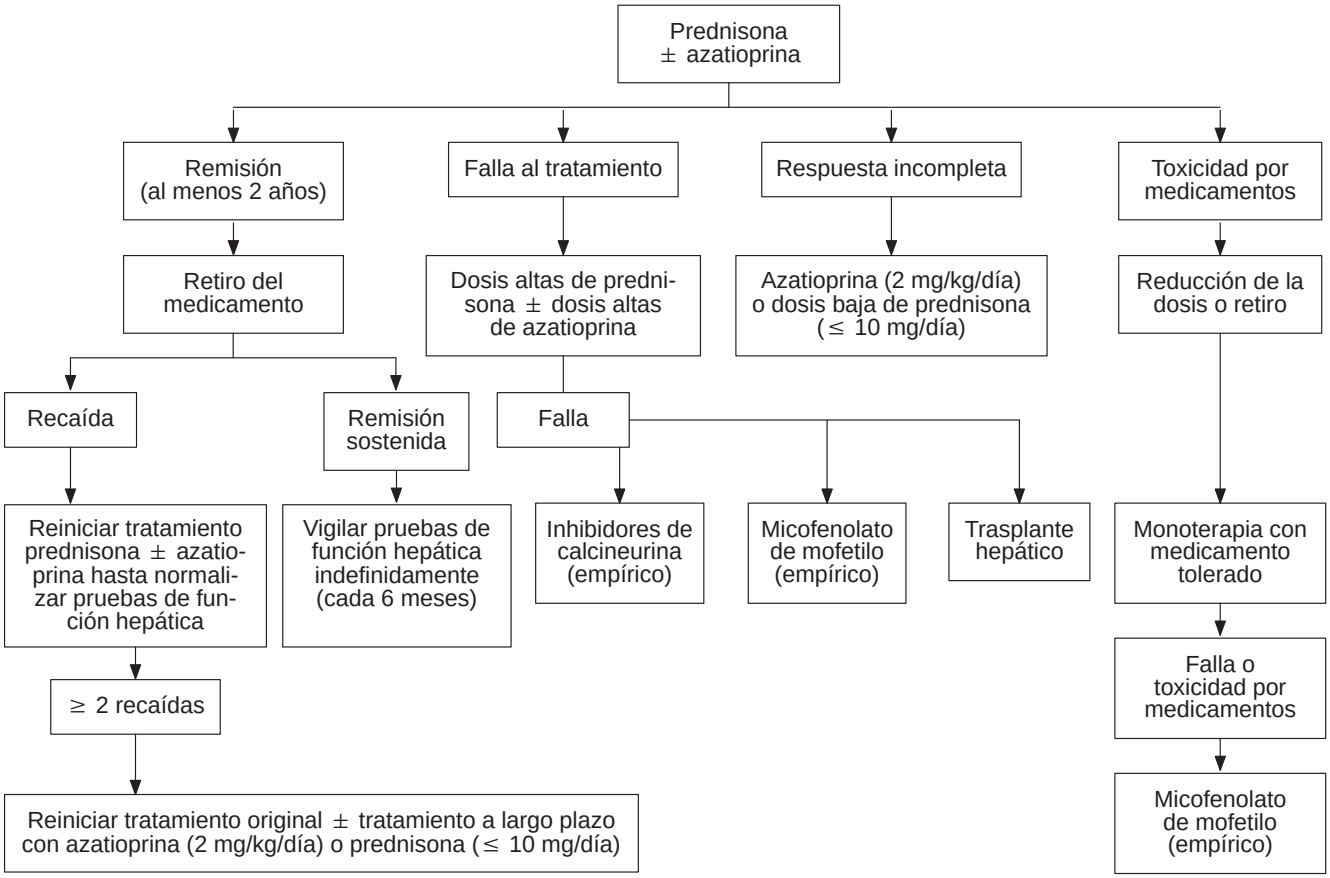



**Figura 41–1.** Algoritmo de tratamiento para pacientes con hepatitis autoinmunitaria. * La prednisolona se puede utilizar en dosis equivalentes. Falta de ensayos clínicos controlados. Modificado de: Czaja AJ, Manns MP.[4]

**Cuadro 41–7. Evidencia de nuevos tratamientos para hepatitis autoinmunitaria**

| Medicamento | Dosis | Acciones | Experiencia |
|---|---|---|---|
| Ciclosporina | 5 a 6 mg/kg/día | Inhibidor de calcineurina | Terapia empírica de primera línea en niños y adultos; terapia empírica de rescate |
| Tacrolimus | 4 mg/2 veces al día | Inhibidor de calcineurina | Beneficio en 2 EC pequeños |
| Micofenolato de mofetilo | 1 g/2 veces al día | Antagonista de purinas independiente de la TPM | Beneficio como ahorrador de esteroides en 5 EC pequeños |
| Nucleótidos 6–tioguanina | 0.3 mg/kg/día | Metabolito activo de la azatioprina | Efectivo en 3 pacientes intolerantes a la azatioprina |
| Budesonida | 3 mg/3 veces al día | Actividad corticosteroide con alta depuración de primer paso en el hígado | Mejoró exámenes de laboratorio en EC reciente y con importante número de pacientes; no es útil en enfermedad grave |
| Deflazacort | 7.5 mg por cada 5 de PDN | Compuesto de oxazolina derivado de prednisolona | Útil como terapia de mantenimiento |
| Sirolimus | 1 a 3 mg al día | Inhibidor del mTOR | Respuesta en enfermedad recurrente y *de novo* posTHO |
| Rituximab | 375 mg/m$^2$ IV por semana, durante 4 semanas | Anticuerpo monoclonal quimérico anti–CD20 | Respuesta de 7 pacientes refractarios a corticosteroides |

EC: ensayo clínico; PDN: prednisona; THO: trasplante hepático ortotópico; mTOR: molécula diana de la rapamicina en mamíferos (por sus siglas en inglés).

adecuado puede evitar que esto ocurra en la mayoría de los pacientes. Incluso en pacientes que debutan con cirrosis el tratamiento puede llevar a reducción de la fibrosis y a reversión de la cirrosis hepática en algunos casos. En los pacientes en quienes la enfermedad ha avanzado hacia la cirrosis descompensada o se presenta como hepatitis fulminante el trasplante hepático es una buena opción, con excelente sobrevida. Si bien la enfermedad puede recurrir en 20 a 30% de los pacientes trasplantados, habitualmente se controla bien ajustando el nivel de los inmunosupresores.

## REFERENCIAS


1. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB *et al.:* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.
2. Boberg KM: Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:635–647.
3. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–185.
4. Czaja AJ, Manns MP: Advances in the diagnosis, pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:58–72.
5. Czaja AJ, Freese DK: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–497.
6. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J *et al.:* Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg–negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622–627.
7. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH: Laboratory assessment of severe chronic active liver disease: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687–692.
8. Donaldson PT: Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues. *J Hepatol* 2004;41:327–332.
9. González Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA *et al.:* Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–310.
10. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ *et al.,* International Autoimmune Hepatitis Group: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.
11. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B *et al.:* Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685–689.
12. Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:54–66.
13. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD *et al.:* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51: 2193–2213.
14. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W *et al.:* Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.
15. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R *et al.:* Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43:951–957.
16. Montaño Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ: Clinical significance of HLA DRB103–DRB104 in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2006;26:1201–1208.
17. Montaño Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ: Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
18. Montaño Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ: Improving the end–point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005–1012.
19. Montaño Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ: Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end–stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138–1145.
20. Montaño Loza AJ, Mason AL, Ma M *et al.:* Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1254–1261.
21. Montaño Loza AJ, Czaja AJ: Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4:202–214.
22. Montaño Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ: Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
23. Murray Lyon IM, Stern RB, Williams R: Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–737.
24. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH *et al.:* Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820–833.
25. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV *et al.:* Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876–883.
26. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G *et al.:* Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment–naïve patients. *J Hepatol* 2011;55:636–646.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 42

# Colangitis esclerosante primaria

*Marco Antonio Olivera Martínez*

## INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos (o ambos) que evoluciona a obstrucción biliar y en forma secundaria a cirrosis. Se trata de una enfermedad considerada de muy baja frecuencia hasta la década de 1970. Con el advenimiento de la colangiografía endoscópica (CPRE) su diagnóstico se incrementó; ahora bien, existe duda de si la prevalencia de esta enfermedad se incrementó hace poco tiempo o si el aumento en el número de casos es tan sólo un efecto de una nueva tecnología incorporada a los métodos diagnósticos disponibles, entre ellos la CPRE y más recientemente la colangiorresonancia magnética. La CEP es un padecimiento criptogénico cuya presentación más frecuente es en asociación con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), predominantemente (hasta en 73% de los casos) con colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI).

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad que afecta de preferencia a hombres, en una proporción aproximada de 2:1 al compararlos con mujeres.

La incidencia de la CEP es de 0.9 por cada 100 000 individuos de acuerdo con dos estudios epidemiológicos realizados en EUA y en el Reino Unido, y según los mismos autores la prevalencia es de 12 a 13 por cada 100 000 individuos.

La edad promedio de presentación de la enfermedad varía entre diferentes poblaciones entre los 39 y los 52 años.

Una peculiaridad de esta enfermedad es precisamente su asociación con la EII. Si bien tres cuartas partes de los pacientes con CEP también padecen EII, e incluso se ha llegado a considerar la CEP como una manifestación extraintestinal de la EII, su presentación y su historia natural tienen cursos totalmente divergentes de la CUCI o la enfermedad de Crohn. De hecho, la CEP puede presentarse antes incluso de debutar con EII, y en otras ocasiones se ha documentado la presencia de CEP en pacientes que han sido sometidos a colectomía total por CUCI. La historia natural de la CEP es muy variable y su curso no se modifica con el tratamiento de la EII.

## FISIOPATOLOGÍA

Si bien la etiología de la CEP no es clara, existen elementos que indican que esta enfermedad guarda relación con el desarrollo de fenómenos autoinmunitarios relacionados con exposición a ciertas infecciones, toxinas y otros antígenos que generan una respuesta inmunitaria, con la subsecuente pérdida de tolerancia a ciertos autoantígenos.

Los blancos de esta pérdida de tolerancia inmunitaria son las células del epitelio biliar, lo que resulta en daño progresivo a los conductos biliares.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La información que respalda el que ciertos fenómenos autoinmunitarios predispongan al desarrollo de CEP se basa en la alta frecuencia de anticuerpos en el suero de estos pacientes. El que se encuentra con más frecuencia es el anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés), que se presenta en cerca de 80 a 85% de estos pacientes. También los anticuerpos anticardiolipina y los antinucleares son frecuentes en estos casos; 66 y 53%, respectivamente. Otro hallazgo que apoya un fondo inmunitario de la CEP es la presencia de hipergammaglobulinemia a expensas de IgM y de complejos inmunitarios circulantes.

Los pacientes con CEP tienen también alteraciones en la inmunidad celular que se caracterizan por la disminución de los linfocitos T circulantes, principalmente a expensas de aquellos con marcador CD–8 que se caracterizan por su función supresora; de ahí la probable explicación de la pérdida de tolerancia de ciertos autoantígenos.

En el epitelio biliar se ha documentado la expresión aberrante de moléculas HLA clase II y el incremento en los niveles de moléculas de adhesión intracelular (ICAM). Otras moléculas con efectos inmunitarios que se encuentran elevadas, como el antígeno de función asociada a los linfocitos tipo 1 (LFA–1), parecen incrementarse en virtud de la presencia de inflamación, aunque su papel en la patogénesis de la CEP no ha sido aclarado por completo.

Por otro lado, también existen evidencias de predisposición genética para que los epifenómenos mencionados ocurran en individuos con ciertos antígenos linfocitarios humanos (HLA). Se ha documentado que hasta 60% de los pacientes con CEP tienen HLA–B8. Otros pacientes pueden tener HLA–A1 y DR3. Más recientemente, también se han vinculado algunos polimorfismos con mayor susceptibilidad para el desarrollo de PSC. Éste es el caso de la región promotora del factor de necrosis tumoral alfa (TNF–$\alpha$), moléculas de adhesión intracelular de tipo 1 (ICAM–1) y matriz de metaloproteinasa tipo 3.

En lo que respecta a la EII vinculada a la CEP, se ha señalado el paso de productos bacterianos a partir de una mucosa colónica inflamada como factor que favorece el desarrollo de colangitis. Alternativamente, las bacterias colónicas pueden favorecer la formación de ácidos biliares tóxicos al epitelio biliar al sufrir circulación enterohepática. Hasta el momento no existe evidencia que vincule directamente ninguno de estos factores al desarrollo de CEP.

Algunos modelos animales logran desarrollar lesiones biliares similares a la CEP cuando son expuestos a productos de algunos agentes infecciosos como el *Cryptosporidium*, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el citomegalovirus (CMV). Algunos pacientes que padecen de estas infecciones desarrollan lesiones similares a la CEP; sin embargo, no existe evidencia de una correlación causa–efecto en pacientes inmunocompetentes.

Un apartado especial está conformado por aquellos pacientes que desarrollan lesiones similares a la CEP después de un trasplante hepático. Si este caso se presenta en pacientes que fueron trasplantados por una enfermedad diferente a la CEP, el principal diagnóstico que se debe tener en mente es la presencia de rechazo crónico, que se caracteriza por la presencia de pérdida de conductos biliares (ductopenia) y puede comportarse como CEP. En los casos de pacientes que fueron trasplantados por CEP como enfermedad basal, la recurrencia de ésta es la sospecha principal. Además de rechazo crónico se debe también sospechar de la presencia de colangiopatía isquémica por estenosis o trombosis de la arteria hepática. Este conocimiento parece asociar la CEP con lesión isquémica de los conductos biliares; sin embargo, no hay evidencia directa de que ello suceda en condiciones independientes del trasplante hepático.

## CUADRO CLÍNICO

El espectro de presentación de la enfermedad es amplio y puede suceder que un paciente sea referido para evaluar pruebas de función hepática anormales sin otro síntoma o signo. Esto es frecuente en los individuos que no padecen EII o bien en los que debutan con CEP antes de que se desarrolle la EII. En este punto es necesario aclarar que la CEP suele presentarse después de que la EII, principalmente CUCI, se ha manifestado; sin embargo, una pequeña proporción de pacientes pueden debutar con CEP años antes de que se establezca la CUCI o bien incluso años después de que dicha entidad haya sido tratada con colectomía total. En resumen, no existe una relación de temporalidad entre la EII y la CEP en caso de estar asociadas.

Los sujetos que tengan EII establecida tendrán como principales síntomas los causados por el padecimiento luminal. Diarrea, dolor abdominal, hematoquecia y pérdida ponderal son las manifestaciones más comunes. La desnutrición secundaria a malabsorción intestinal es frecuente en casos avanzados o graves de enfermedad de Crohn.

En los pacientes que se presentan con afectación hepática se han descrito tres tipos de CEP:

1. La que afecta solamente los conductos biliares intrahepáticos.
2. La que involucra los ductos biliares extrahepáticos.
3. La que produce afectación de la vía biliar intrahepática y extrahepática, siendo ésta la que se presenta con mayor frecuencia.

La forma que afecta únicamente la vía biliar intrahepática puede presentarse hasta en 20% de los pacientes, y 15% de los restantes pueden tener afección tan sólo del conducto cístico y la vesícula biliar.

Los individuos que presentan CEP que afecta exclusivamente la vía biliar intrahepática pueden presentarse en forma asintomática o bien con datos compatibles en la CPRE: estenosis y conductos pequeños "arrosariados" aun en ausencia de otros signos y síntomas.

Otros pacientes pueden presentarse con síntomas que corresponden a la obstrucción crónica de vías biliares: ictericia, prurito, excoriación e hiperpigmentación de la piel, y en casos más avanzados se pueden detectar antecedentes de colangitis, dolor abdominal localizado al hipocondrio derecho, esplenomegalia, hepatomegalia y datos de hipertensión portal. En casos avanzados se pueden encontrar estigmas secundarios de enfermedad hepática crónica.

Una de las características de esta enfermedad es la presencia de estenosis de la vía biliar, que pueden ser, dependiendo del área afectada, intrahepáticas o extrahepáticas. De hecho, puede existir una estenosis dominante que sea causante de episodios repetitivos de colangitis aguda. Si éste fuera el caso, el manejo de dicha estenosis podría hacerse de forma endoscópica o bien mediante colangiografía percutánea con colocación de prótesis biliares internas, externas o mixtas. En estas circunstancias, y si el caso lo permite, se recomienda tomar cepillado y biopsia endoscópica del área estenótica y realizar hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés).

Los pacientes que padecen CEP tienen mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinoma.

## ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Desde el punto de vista de pruebas bioquímicas los datos de colestasis se hacen evidentes con la elevación de la fosfatasa alcalina *(alkphos)* y la gamma–glutamil transpeptidasa (GGT). La bilirrubina sérica puede encontrarse elevada en forma discreta si se trata de CEP subclínica o bien si se trata de una enfermedad segmentaria o de pequeños conductos. En los casos de CEP que afecta principalmente la vía biliar extrahepática la bilirrubina puede encontrarse francamente incrementada, sobre todo a expensas de su fracción directa. Las aminotransferasas suelen tener elevaciones también discretas que corresponden a la inflamación producida en el parénquima hepático por la obstrucción prolongada de los conductos biliares.

Inmunitariamente se puede encontrar ANCA, hiperglobulinemia, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticardiolipina que reflejan la naturaleza inmunitaria de esta enfermedad.

La CPRE muestra la imagen característica de rosario o conductos biliares "arrosariados" que reflejan la presencia de estenosis que alternan con zonas de calibre normal o dilatado del árbol biliar. Como ya se ha comentado, la afección puede ser intrahepática, extrahepática o más frecuentemente mixta, una combinación de las anteriores (figura 42–1).

La colangiorresonancia magnética también puede mostrar estos hallazgos sin necesidad de realizar un procedimiento invasivo. Las imágenes suelen ser características, pero se carece de la disponibilidad de realizar

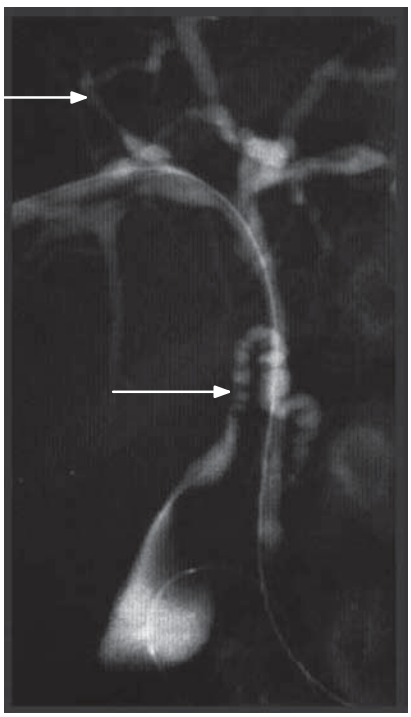


**Figura 42–1.** Imagen de los conductos biliares "arrosariados" en una CPRE, hallazgo característico de CEP. Las flechas muestran las zonas estenosadas que dan el aspecto de rosario a la vía biliar.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

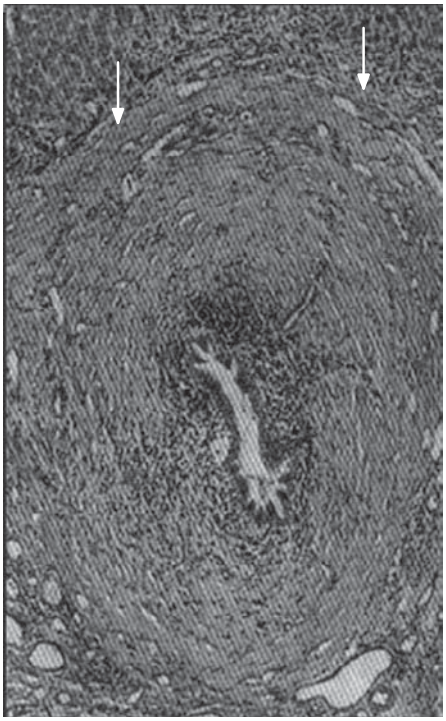


**Figura 42–2.** Lesión histológica característica de la CEP. La fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares es conocida como lesión en "piel de cebolla". Las flechas marcan el contorno de dichas lesiones.

una biopsia o cepillado de conductos en caso de ser necesario.

La biopsia hepática típica de CEP se observa en pocas ocasiones; sin embargo, cuando está presente son características de esta enfermedad el edema periductal y la fibrosis concéntrica del conducto biliar, que se conoce con el nombre de lesiones en "piel de cebolla" (figura 42–2).

Al tratarse de una enfermedad colestásica crónica su principal diagnóstico diferencial es la cirrosis biliar primaria (CBP), que se caracteriza por la presencia de colangitis no supurativa, proliferación de conductos biliares, colestasis y presencia de granulomas hepáticos. Además, desde el punto de vista inmunitario, cursa con anticuerpos antimitocondriales.

Otras enfermedades, como hepatitis crónicas colestásicas, hepatitis autoinmunitaria y síndromes de sobreposición, también deben descartarse.

En pacientes que hayan recibido un trasplante hepático por CEP la primera sospecha diagnóstica en caso de presentación de colestasis postrasplante es la recurrencia de la enfermedad. Deben descartarse otras entidades, como rechazo crónico, trombosis de la arteria hepática y colangiopatía isquémica; todas ellas tienen características histológicas particulares.

## TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe un tratamiento específicamente diseñado para curar o alterar la evolución natural de la CEP. Se han probado múltiples sustancias con efectos antiinflamatorios, antifibróticos, inmunosupresores, inmunomoduladores e inhibidores del factor de necrosis tumoral. Entre todos ellos se pueden mencionar estudios aleatorios con pentoxifilina, penicilamina, budesonida, pirfenidona, metotrexato y colchicina.

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) merece una mención por separado, ya que ha llegado a utilizarse como el tratamiento de elección. Sin embargo, en estudios aleatorios las dosis de 13 a 15 mg/kg no han logrado demostrar su utilidad en alterar la progresión o el pronóstico de la enfermedad. En dosis de 20 a 30 mg/kg el AUDC tampoco ha demostrado mejorar los síntomas, la calidad de vida ni el riesgo de desarrollar colangiocarcinoma. De hecho, estas dosis pueden favorecer la aparición de efectos adversos atribuibles al medicamento e incluso una mayor mortalidad.

Los síntomas que suelen acompañar a la CEP pueden ser tratados en forma separada; el prurito que se presenta en las enfermedades colestásicas (CEP incluida) puede manejarse con colestiramina. La fisiopatología del prurito en este tipo de enfermedades no ha sido totalmente aclarada y es por ello que en caso de fallar la colestiramina se suelen asociar antihistamínicos, rifampicina y antagonistas opiáceos como la naloxona. Por lo general se utilizan en forma aditiva. La dosis de inicio de la colestiramina es de 4 g por vía oral cada 24 h, de preferencia por las mañanas, y también se recomienda separar este medicamento de otras prescripciones unos 90 min para evitar interferencia en la absorción de éstas.

En los pacientes que tienen CEP y que se presentan con esteatorrea se debe descartar la presencia de otras enfermedades concomitantes, como enfermedad celiaca u otros síndromes de malabsorción. En el caso de la CEP la esteatorrea se debe a la ausencia de ácidos biliares en el lumen intestinal, y su tratamiento consiste en una dieta baja en grasa y la inclusión de triglicéridos de cadena larga en dicha alimentación.

La dieta también debe suplementarse con vitaminas liposolubles A, D, E para evitar deficiencias de las mismas. Por otro lado, la deficiencia de vitamina K es rara, pero en caso de presentarse se recomienda un curso corto de dicho suplemento y continuar con dosis diarias de 5 a 10 mg al día por vía oral.

La osteoporosis que se presenta en la CEP tiene una respuesta pobre a las medidas terapéuticas usadas en

otras enfermedades colestásicas; calcio, calcitonina y bifosfonatos tienen un papel marginal en estos casos.

Las estenosis biliares pueden tratarse de acuerdo con su localización. En el caso de las estenosis de colédoco o de los conductos hepáticos derecho e izquierdo su acceso mediante CPRE es relativamente sencillo, y la dilatación con balones y la colocación de endoprótesis biliares pueden utilizarse con altas tasas de éxito al aliviar la obstrucción y en su caso previniendo la colestasis y la colangitis aguda. Este mismo abordaje puede utilizarse para el tratamiento de las estenosis de los conductos hepáticos y los biliares intrahepáticos distales. El abordaje endoscópico es también la primera elección para estos casos.

En los casos de estenosis de pequeños conductos intrahepáticos puede ser útil la colangiografía percutánea por vía radiológica para drenar los segmentos involucrados. En algunas ocasiones esto puede ser difícil de lograr dada la fibrosis que rodea los conductos biliares característica de la CEP.

En todas las estenosis sometidas a tratamiento endoscópico se recomienda hacer cepillado y biopsia en caso de realizar colangioscopia. Se recomienda que las biopsias sean sometidas a FISH, que ha demostrado ser un método diagnóstico útil en caso de colangiocarcinoma.

En lo referente a marcadores serológicos de colangiocarcinoma se ha utilizado la medición del antígeno de carbohidrato 19–9 (CA 19–9), que no es muy sensible y cuya especificidad es limítrofe. Sin embargo, se debe sospechar de la presencia de colangiocarcinoma en el caso de pacientes con CEP que sufran descompensación clínica acompañada de elevación del CA 19–9 por arriba de las 100 IU en ausencia de colangitis aguda.

El único tratamiento curativo existente en el momento actual para la CEP es el trasplante hepático. Se recomienda que en estos casos la anastomosis biliar se lleve a cabo con una "Y" de Roux (derivación biliodigestiva) en vez de con una colédoco–colédoco anastomosis término–terminal.

La posibilidad de recurrencia de la enfermedad después del trasplante hepático es de 10 a 13% en 3 a 10 años.

Como ya se mencionó, los pacientes en estas circunstancias deben ser evaluados para descartar la presencia de trombosis de la arteria hepática, colangiopatía isquémica y rechazo crónico (ductopénico), que mimetizan la presentación de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

La CEP es una enfermedad colestásica crónica de etiología desconocida para la cual no existe tratamiento médico efectivo. La CEP se presenta con más frecuencia asociada con EII, principalmente CUCI, aunque la evolución de ambas enfermedades no guarda una relación de temporalidad. El único tratamiento curativo disponible para la CEP es el trasplante hepático y las posibilidades de recurrencia son de aproximadamente 10% en los primeros 10 años.

## REFERENCIAS


1. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD *et al.:* Bone disease in patients with primary sclerosing colangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180–188.
2. Ardesjö B, Portela Gomes GM, Rorsman F, Grimelius L, Ekwall O: Identification of a novel staining pattern of bile duct epithelial cells in primary sclerosing colangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):305–311.
3. Azizi L, Raynal M, Cazejust J, Ruiz A, Menu Y *et al.:* MR imaging of sclerosing colangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(2):130–138.
4. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J *et al.:* Incidence, clinical spectrum and outcomes of primary sclerosing colangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125: 1364–1369.
5. Bangarulingman SY, Bjornson E, Enders F *et al.:* Long–term outcomes of positive fluorescence *in situ* hybridization tests in primary sclerosing colangitis. *Hepatology* 2010;51: 174–180.
6. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D: Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374–3387.
7. Brantigan CO, Brantigan OC: Primary sclerosing colangitis: case report and review of the literature. *Ann Surg* 1973; 39:191–198.
8. Carbone M, Neuberger J: Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:514–20; discusión 520–521.
9. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV *et al.:* Risk factors for recurrence of primary sclerosing colangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:287–293.
10. Gotthardt D, Chadoud F, Sauer P: Primary sclerosing colangitis: diagnostic and therapeutic problems. *Dig Dis* 2011; 29(Suppl 4).
11. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG, LaRusso NF, Baldus WP: Primary sclerosing colangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med* 1988;109:713–717.
12. Hov JR, Lleo A, Selmi C, Woldseth B, Fabris L *et al.:* Genetic associations in Italian primary sclerosing colangitis het-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

erogeneity across Europe defines a critical role of HLA–C. *J Hepatol* 2010;52:712–717.
13. Inman MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD: Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2102;27:1150–1158.
14. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM: Liver transplantation in autoimmune liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:765–782.
15. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB: Incidence, clinical patterns and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004; 126:1929–1930.
16. Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P: Evolving concepts in primary sclerosing colangitis. *Liver Int* 2012;47: 79–87.
17. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA *et al.:* High–dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing colangitis. *Hepatology* 2009;50:808–814.
18. Navaneethan U, Venkatesh PG, Lashner BA, Shen B, Kiran RP: The impact of ulcerative colitis on the long–term outcome of patients with primary sclerosing colangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
19. Olson R, Broomé U, Danielsson A *et al.:* Colchicine treatment of primary sclerosing colangitis. *Gastroenterology* 1995;108:1199–1203.
20. Olson R, Boberg KM, de Muckadell OS *et al.:* High–dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing colangitis: a 5 year multicenter randomized controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464–1472.
21. Parés A: Primary sclerosing colangitis: diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:41–52.
22. Pollheimer MJ, Halibasic E, Fickert P, Trauner M: Pathogenesis of primary sclerosing colangitis. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2011;25:727–739.
23. Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, Huibregtse K, Tygat GN: Four year experience with short–term stenting in primary sclerosing colangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2403–2407.
24. Raffa S, Manzi P, Sottili S, Grassi M: Current therapeutic methods in primary sclerosing colangitis. *Clin Ter* 1997;148: 249–256.
25. Tagle AM: Hepatobiliary infections in AIDS. *Rev Gastroenterol Peru* 1997;17(Suppl 1):107–114.
26. Terjung B, Spengler U: Role of auto–antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:115–133.
27. Trivedi PJ, Chapman RW: PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012.
28. Tucker RM, Mack CL: Generation of cholangiocyte–specific cDNA expression library for the identification of B and T cell autoantigens in murine biliary disease. *Hepatol Res* 2012;42:502–507.
29. Tyson GL, El–Serag HB: Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173–184.
30. Ye BD, Yang SK, Boo SJ *et al.:* Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing colangitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1901–1906.

Capítulo 43

# Cirrosis biliar primaria

*Juan Fernando Gallegos Orozco, Rosario Adriana Molano Romero, Yessica Ramos Quiroz*

## DEFINICIÓN

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica crónica, de probable etiología autoinmunitaria, que se caracteriza por la inflamación y destrucción progresiva de conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre; con el transcurso de décadas puede llevar a cirrosis y falla hepática.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un padecimiento que afecta predominantemente a mujeres en la quinta década de la vida, con una relación mujer:hombre de 10:1 y se le atribuye 2% de las muertes asociadas a cirrosis.

La CBP, antes considerada como un padecimiento poco frecuente, es en la actualidad relativamente común debido a los avances en el diagnóstico serológico de esta enfermedad. Estudios epidemiológicos indican que la incidencia anual de CBP es de 1 a 49 casos por millón y la prevalencia es de 7 a 402 casos por millón; sin embargo, cabe mencionar que estas cifras varían según los estudios y el país de origen. Por ejemplo, en EUA se ha calculado una incidencia anual de 3 500 casos y una prevalencia de 47 000 casos.

No se ha reportado una mayor prevalencia de CBP en razas determinadas ni en grupos étnicos; sin embargo, hay estudios que han identificado factores genéticos que predisponen al desarrollo de la enfermedad. Dichos estudios reportan que de 1 a 6% de los pacientes con CBP tienen al menos un familiar con la enfermedad, y se ha demostrado también la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AAM) en familiares de pacientes con CBP aunque dichos familiares no tengan manifestaciones clínicas de la enfermedad.

## ETIOLOGÍA

A la fecha no se ha determinado la causa precisa de la CBP; sin embargo, la presencia de autoanticuerpos y de linfocitos T citotóxicos autorreactivos en los pacientes con esta enfermedad permite considerarla como un padecimiento autoinmunitario que, ante la presencia de ciertos factores ambientales, afecta a individuos genéticamente susceptibles.

### Factores genéticos

De 1 a 6% de los pacientes con CBP tienen familiares que padecen la enfermedad o tienen AAM positivos aunque cursen asintomáticos.

También se ha demostrado una concordancia de 63% entre gemelos monocigotos *vs.* una concordancia nula entre gemelos dicigotos. Por otra parte, hay una asociación entre la CBP y el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, por sus siglas en inglés), específicamente con las moléculas de clase II HLA DRB1*08, HLA DRB1*11, HLA DRB1*13, HLA–DQB1, IL12A e IL12RB2.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Factores ambientales

Aunque se han identificado factores genéticos asociados a la etiopatogenia de PBC, se conocen factores ambientales, que no son dañinos *per se* pero contribuyen a que un individuo genéticamente susceptible pierda la "tolerancia inmunitaria" y lo predisponen al desarrollo de la enfermedad. En estudios realizados en Inglaterra se ha identificado una mayor prevalencia de CBP en zonas industrializadas y en zonas cercanas a minas de carbón, lo cual generó la hipótesis de asociación a factores ambientales químicos. Entre los factores químicos estudiados están los llamados cenobíticos, que pueden formar complejos con proteínas identificadas como propias, o cambiar la estructura molecular de dichas proteínas e iniciar una respuesta inmunitaria.

### Infecciones

En la actualidad se sabe que agentes infecciosos pueden ocasionar una respuesta autoinmunitaria a través de mimetismo molecular. Aun cuando no se ha establecido una relación etiológica estrecha entre agentes infecciosos y el desarrollo de CBP, es evidente que las mujeres con esta enfermedad tienen con mayor frecuencia infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli* en comparación con la población general. Otros agentes infecciosos que producen reacciones cruzadas que podrían inducir el desarrollo de CBP incluyen *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Salmonella minnesota, Mycobacterium gordonae* y *Tripanosoma brucei*. En particular llama la atención *Novosphingobium aromaticivorans*, una bacteria gramnegativa que contiene proteínas muy similares al epítope mayor del complejo piruvato deshidrogenasa mitocondrial, uno de los antígenos blanco de los AAM *(vide infra);* de hecho, se ha demostrado que *N. aromaticivorans* induce la producción de autoanticuerpos y características hepáticas específicas de CBP en modelos murinos.

### Autoinmunidad

La CBP ha sido considerada como un padecimiento autoinmunitario desde los primeros reportes que se hicieron de esta enfermedad. 95% de los pacientes con CBP tienen anticuerpos antimitocondriales (AAM) en sangre y su detección es de gran utilidad diagnóstica, dada su elevada especificidad (cercana a 100%) para CBP. Los AAM reconocen como antígenos a elementos del complejo enzimático de la 2–oxoácido deshidrogenasa (2–OADC), que son enzimas que catalizan la descarboxilación oxidativa de sustratos cetoácidos y se localizan en la parte interna de la membrana mitocondrial; específicamente, los AAM reconocen a las subunidades E2 y E3 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC–E2 y PDC–E3), a la subunidad E2 de 2–oxoglutarato deshidrogenasa y a 2–oxoácido deshidrogenasa. Además de los AAM, 30% de los casos presentan anticuerpos antinucleares (AAN) y elevación de inmunoglobulina M (IgM). Los AAN son positivos en los pacientes con CBP severa y es de llamar la atención que los AAN positivos con patrón perinuclear se asocian a peor pronóstico. Además, es frecuente encontrar que los pacientes con CBP padecen de otras enfermedades de origen autoinmunitario, tales como síndrome de Sjögren, esclerodermia, artritis reumatoide, trombocitopenia autoinmunitaria y anemia hemolítica autoinmunitaria.

## FISIOPATOLOGÍA

En la actualidad es bien sabido que la CBP es un padecimiento autoinmunitario que se desarrolla en individuos con predisposición genética a padecerla. Los factores que sugieren que se trata de una enfermedad autoinmunitaria son, como ya se mencionó, la presencia de AAM específicamente contra PDC–E2 y PDC–E3, así como la presencia de células T autorreactivas en la sangre y colangiocitos de los pacientes con CBP. Es de mencionar que el complejo enzimático 2–OADC se suele localizar en la parte interna de la membrana mitocondrial, pero en los pacientes con CBP este antígeno se expresa en la superficie celular, específicamente de los colangiocitos. Se ha propuesto que los colangiocitos son capaces de regular la expresión de moléculas de HLA clases I y II, TNF–$\alpha$, IFN–gamma e IL–1 ante la estimulación por parte de citocinas proinflamatorias funcionando como células presentadoras de antígenos que activan células T autorreactivas. De alguna manera dichos colangiocitos sufren apoptosis, y es cuando 2–OADC se expresa en la superficie celular y es reconocido por los AAM. Se ha propuesto también que la fagocitosis de dichas células apoptósicas induce a la expresión de autoantígenos endógenos, que a su vez genera autorreactividad y destrucción progresiva del colangiocito. Es de notar que aún falta información que explique el mecanismo por el cual se pierde la tolerancia inmunitaria que lleva a la destrucción de vías biliares intrahepáticas en los pacientes con CBP.

## CUADRO CLÍNICO E HISTORIA NATURAL

Desde un punto de vista práctico se considera que el curso natural de la CBP pasa por cuatro distintas fases clínicas:

1. Etapa preclínica o silenciosa: se caracteriza por la detección incidental de AAM en pacientes asintomáticos y con pruebas de funcionamiento hepático (PFH) normales. Existen diversas series de seguimiento de pacientes asintomáticos con AAM y con PFH normales; en estas series se informa que la proporción de pacientes asintomáticos con PFH normales y AAM desarrollan sintomatología asociada a CBP en un lapso de 5 a 19 años. Es de mencionar que aproximadamente 0.5% de la población normal tiene AAM detectables en sangre, lo que significa que menos de 10% de los individuos asintomáticos con AAM positivos y PFH normales van a desarrollar CBP.
2. Fase asintomática: en esta fase se incluye a aquellos pacientes sin manifestaciones clínicas atribuibles a CBP pero con PFH anormales (elevación de fosfatasa alcalina, gamma–glutamiltranspeptidasa, GGT) y AAM positivos.
3. Fase sintomática: con frecuencia el cambio de la fase asintomática a la fase sintomática es lento y el primer síntoma que los pacientes refieren es fatiga. Se reconoce que de 80 a 85% de los enfermos con CBP sufren de fatiga caracterizada por somnolencia diurna, y aunque es un síntoma subjetivo se sabe que afecta de manera negativa la calidad de vida del paciente, así como su sobrevivencia. Se desconoce la causa de la fatiga que estos pacientes presentan, aunque existen diversas teorías; por ejemplo, algunos piensan que puede ser secundaria a disfunción autonómica, disfunción muscular o secundaria a cambios en la excitación cortical, mientras que otros han propuesto como etiología de la fatiga en pacientes con CBP a una alteración de la homeostasis del manganeso dentro del sistema nervioso central. El otro síntoma que con frecuencia padecen los enfermos con CBP es prurito, que suele ser generalizado e intermitente. Precede a la ictericia y afecta a entre 20 y 70% de los casos. Se piensa que el prurito es consecuencia de la colestasis, misma que impide la excreción de sustancias pruritogénicas que normalmente se eliminarían por vía biliar, por ejemplo los ácidos biliares. También hay autores que sugieren que la causa del prurito en estos pacientes es un aumento en la actividad opioide.

   Durante la fase sintomática los pacientes desarrollan progresivamente hipertensión portal, incluso antes de que la enfermedad hepática avance a cirrosis. Es probable que esto se deba al desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal presinusoidal. Las manifestaciones clínicas por hipertensión portal en CBP son, al igual que en los casos de hipertensión portal por otras causas, ascitis, varices esofágicas y encefalopatía hepática. No obstante, hay que hacer notar que el desarrollo de varices esofágicas en CBP con frecuencia antecede a la aparición de cirrosis y a los demás datos de hipertensión portal.

   Los pacientes con CBP también presentan manifestaciones extrahepáticas: osteopenia (33% de los casos), osteoporosis (11%), esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E, K). 85% de los casos presentan hiperlipidemia, habitualmente caracterizada por una marcada elevación de lipoproteínas de alta densidad, con elevación moderada de lipoproteínas de baja y muy baja densidad. A la exploración física estas alteraciones resultan en la presencia de xantelasma y xantomas, estos últimos directamente asociados con niveles séricos de colesterol mayores de 600 mg/dL; también presentan depósitos de colesterol alrededor de tendones, prominencias óseas y nervios periféricos. Es de notar que la hiperlipidemia asociada a CBP no parece conferir un mayor riesgo cardiovascular ni de aterosclerosis a edad temprana.

   Con frecuencia los pacientes con CBP presentan además manifestaciones clínicas de padecimientos autoinmunitarios, tales como síndrome de Sjögren (70% de los casos), enfermedad tiroidea autoinmunitaria (15%), escleroderma y síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia; 5 a 10%), artritis reumatoide (10%), enfermedad celiaca (6%) y lupus eritematoso sistémico (2%).
4. Fase de insuficiencia hepática: una vez que la enfermedad ha progresado a cirrosis las complicaciones no son distintas a las observadas en otras causas de cirrosis. El impacto que tiene en la sobrevida el desarrollo de varices esofágicas y su sangrado ha sido evaluado por diversos autores, mismos que han mostrado que aproximadamente 31% de los casos con CBP desarrollan varices esofágicas y la sobrevida a tres años es de 59%, mien-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tras que la sobrevida a tres años después del primer evento de sangrado de varices esofágicas es de 46%.

Es importante hacer notar que no necesariamente todos los pacientes con CBP tienen que pasar en orden por todas las etapas ni van a durar el mismo tiempo en cada una de ellas; de hecho, es posible que se les diagnostique ya en una etapa avanzada de la enfermedad o en etapa sintomática. Sin embargo, en la actualidad es frecuente que el diagnóstico de CBP se establezca en la etapa asintomática, por lo general como resultado de la evaluación de exámenes de laboratorio anormal en estudios de rutina.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de CBP son:

a. Evidencia bioquímica de colestasis con elevación de fosfatasa alcalina 1.5 veces por arriba del límite normal por 24 semanas o más.
b. Presencia de AAM: los AAM son prácticamente patognomónicos de CBP; se presentan en 95% de los casos y su especificidad para CBP es mayor de 95% cuando son positivos a títulos ≥ 1:40 por inmunofluorescencia.
c. Cambios histológicos propios de CBP: en la actualidad la biopsia hepática no se considera esencial para el diagnóstico de CBP en los casos en que haya una elevación significativa de fosfatasa alcalina sin otra explicación y con AAM de tipo M2 a títulos ≥ 1:40; sin embargo, la biopsia puede ser útil para estadificar la enfermedad y establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías colestásicas del hígado cuando exista duda diagnóstica.

## HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista histopatológico se reconocen cuatro estadios de CBP:

- Estadio I: presencia de infiltrado inflamatorio alrededor de los conductos biliares intrahepáticos. Dicho infiltrado está formado por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos, y se caracteriza porque no invade más allá del tracto portal. Cuando la lesión focal muestra un infiltrado inflamatorio intenso con necrosis y formación de granulomas epitelioides no caseosos se la denomina "lesión ductal florida" (figura 43–1). Conforme el infiltrado inflamatorio invade el conducto biliar este último es destruido, lo que lleva a una reducción notoria en el número de conductos biliares en la biopsia hepática, fenómeno conocido como "ductopenia" y que es de utilidad en el diagnóstico histopatológica de CBP (figura 43–2).
- Estadio II: la inflamación periportal se extiende hacia el parénquima hepático. Las regiones periportales se aprecian irregulares y hay necrosis celular o apoptosis y separación de los hepatocitos por linfocitos o macrófagos (o ambos). En este estadio se puede encontrar dos tipos de hepatitis:
  a. Aquella en la que hay un infiltrado linfoplasmocitario en puente con necrosis o apoptosis hepatocelular y células linfohistiocíticas.
  b. Necrosis biliar, que se caracteriza por proliferación del canalículo biliar con edema, acompañada de un infiltrado inflamatorio en el que predominan neutrófilos, fibrosis pericanalicular, necrosis hepatocelular y colestasis.
- Estadio III: se caracteriza por el desarrollo de fibrosis septal.

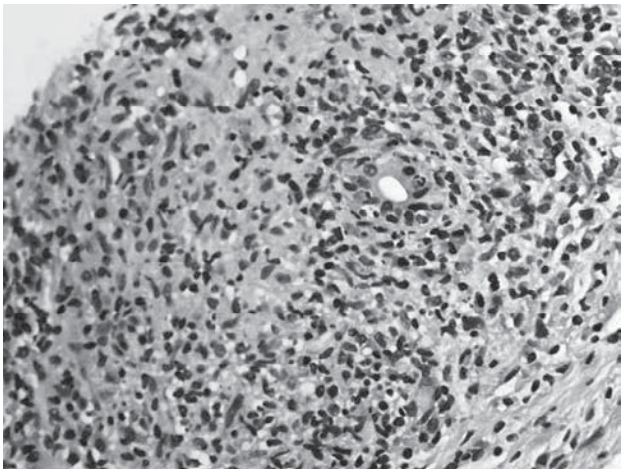


**Figura 43–1.** Lesión ductal florida de la cirrosis biliar primaria. Se ejemplifica aquí con la presencia de infiltrado inflamatorio crónico (linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos) aunada a una reacción granulomatosa que rodea a este conductillo biliar dañado ya por dicha inflamación. (Hematoxilina y eosina, magnificación original 200x; cortesía de la Dra. Dora M. Lam–Himlin, Departamento de Patología, Clínica Mayo de Arizona, Phoenix, Arizona, EUA.)

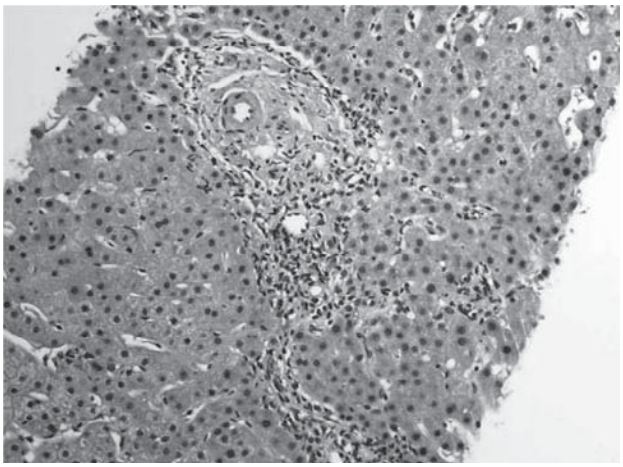


**Figura 43–2.** Ejemplo de ductopenia en cirrosis biliar primaria. Se aprecia la presencia de un agregado linfoide en el sitio donde con anterioridad se encontraba un conductillo biliar, ahora totalmente destruido. La presencia de una arteriola hepática no pareada con un conducto biliar confirma que éste es un espacio porta aun en ausencia del conducto biliar. En algunos casos la actividad linfocítica de interfase es muy intensa. (Hematoxilina y eosina, magnificación original 200x; cortesía de la Dra. Dora M. Lam–Himlin, Departamento de Patología, Clínica Mayo de Arizona, Phoenix, Arizona, EUA.)

- Estadio IV: está caracterizado por la presencia de cirrosis con nódulos regenerativos.
- Estudios de imagen. Si bien los estudios de imagen no forman parte de los criterios diagnósticos de CBP, son de utilidad en la evaluación clínica del enfermo que se presenta con ictericia o colestasis (o ambas) de etiología desconocida y, por ende, ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre CBP y otros padecimientos colestásicos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La siguiente es una lista de padecimientos incluidos en el diagnóstico diferencial de CBP:

- Obstrucción benigna o maligna de vías biliares extrahepáticas.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Colestasis por medicamentos.
- Hepatitis granulomatosa.
- Hepatitis autoinmunitaria.
- Hepatitis viral crónica B y C.
- Hepatitis alcohólica.
- Sarcoidosis.

## SOBREPOSICIÓN DE CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Existen algunos casos que presentan manifestaciones clínicas, serológicas, bioquímicas e histológicas tanto de CBP como de hepatitis autoinmunitaria (HAI). A estos casos se les conoce como "síndrome de sobreposición de CBP–HAI" y su presentación clínica puede ser muy variable, ya que las manifestaciones de CBP pueden coexistir o presentarse antes o después que los datos de HAI. No existen criterios estandarizados para el diagnóstico de sobreposición de CBP–HAI; sin embargo, los que han mostrado mayor utilidad son los siguientes:

### Criterios de cirrosis biliar primaria

a. Fosfatasa alcalina elevada dos o más veces de lo normal o GGT elevada cinco o más veces de lo normal.
b. AAM a títulos $\geq$ 1:40.
c. Biopsia hepática con presencia de lesión ductal florida.

### Criterios de hepatitis autoinmunitaria

a. ALT elevada cinco o más veces de lo normal.
b. Inmunoglobulina G elevada dos o más veces de lo normal, o anticuerpos antimúsculo liso positivos.
c. Biopsia hepática que muestra necrosis linfocítica periportal o periseptal moderada o grave.

Para establecer el diagnóstico de síndrome de sobreposición de CBP–HAI se requieren dos o tres criterios de CBP y dos o tres criterios de HAI, además de que es necesario demostrar la presencia de hepatitis linfocítica de interfase en la biopsia hepática.

## TRATAMIENTO

En la actualidad el único tratamiento aprobado para el manejo de la CBP es el ácido ursodesoxicólico (AUDC) en dosis de 13 a 15 mg/kg/día dividida en dos a tres to-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mas diarias. Estudios aleatorizados han demostrado que el AUDC mejora las PFH y las alteraciones histológicas en pacientes con CBP. Sin embargo, el AUDC no ha sido de utilidad para el tratamiento de la fatiga ni del prurito. Para el manejo del prurito se recomienda colestiramina a razón de 4 g por dosis, una dosis máxima de 16 g/día, y se recomienda que se administre de 2 a 4 h antes de administrar el AUDC. Cuando el prurito no mejora con el uso de colestiramina se utilizan otros tratamientos, tales como antihistamínicos, rifampicina (150 a 300 mg dos veces al día), naltrexona (50 mg/día) o sertralina (100 mg/día). En pacientes que no responden a la terapia oral y que sufren de prurito severo se ha utilizado terapia extracorpórea de soporte hepático y, en casos seleccionados, trasplante hepático.

Para el manejo de osteoporosis u osteopenia en pacientes con CBP se recomienda calcio en una dosis de 1.5 g/día y suplemento de vitamina D en una dosis de 1 000 UI/día; en pacientes con osteoporosis se puede agregar bisfosfonatos por vía oral o parenteral. La hiperlipidemia en estos pacientes se controla habitualmente con el tratamiento con AUDC, pero en casos en los que existan factores de riesgo cardiovascular concomitantes se puede usar las estatinas. Los casos con síndrome de sobreposición de CBP–HAI deben recibir tratamiento conjunto de AUDC e inmunosupresores. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) recomienda dar AUDC y corticosteroides simultáneamente, mientras que en los pacientes que primero desarrollan CBP y después HAI recomienda iniciar con AUDC y no comenzar tratamiento con corticosteroides sino hasta que presenten datos de HAI. En cuanto al seguimiento clínico a largo plazo, se recomienda que los enfermos con CBP sean vistos de forma ambulatoria con periodicidad marcada por la gravedad de la enfermedad y con los siguientes estudios paraclínicos: PFH cada tres a seis meses, niveles de tirotrofina una vez al año, densitometría ósea cada dos a cuatro años dependiendo de la densitometría de base y de la gravedad de la colestasis. Además, si la bilirrubina total es mayor de 2 mg/dL se recomienda la determinación sérica de las vitaminas A, D, E y K, y suplementarlas por vía oral de ser necesario. En enfermos con cirrosis por CBP se recomienda el mismo tamizaje para hipertensión portal y para carcinoma hepatocelular que se utiliza en pacientes con cirrosis por otras causas.

### Trasplante hepático

El trasplante de hígado es el único tratamiento efectivo para los pacientes con cirrosis descompensada; sin embargo, hasta 20% de los pacientes tienen recidiva de la enfermedad a 10 años después del trasplante, aunque rara vez es de consecuencia clínica significativa. Si bien el AUDC mejora las pruebas bioquímicas, no ha demostrado utilidad en la prevención de la recidiva de CBP después de trasplante hepático. El pronóstico después del trasplante es muy favorable, con supervivencia a largo plazo mejor que las observadas en otras causas de cirrosis, como hepatitis C y alcohol.

## PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad temprana tienen una sobrevida menor en ausencia de terapia con AUDC en comparación con la población normal. La sobrevivencia a 10 años en pacientes asintomáticos varía entre 50 y 70%, mientras que el desarrollo de sintomatología se relaciona con una menor sobrevivencia. En un estudio de 262 pacientes que recibieron AUDC a razón de 13 a 15 mg/kg/día por un promedio de ocho años la sobrevivencia fue de 84% a 10 años y de 66% a 20 años. Con esto se puede concluir que el pronóstico de los pacientes con CBP depende del momento en que se realice el diagnóstico y del inicio del tratamiento con AUDC.

## CONCLUSIÓN

La CBP es una enfermedad colestásica del hígado, de probable origen autoinmunitario, que afecta sobre todo a mujeres de mediana edad con predisposición genética, y que probablemente se desarrolla ante la exposición a ciertos factores ambientales.

El diagnóstico se realiza por la presencia de fosfatasa alcalina o GGT elevada (o ambas), AAM positivos y cambios histológicos propios de CBP (aunque los criterios histológicos no son indispensables para establecer el diagnóstico).

Clínicamente los síntomas principales son fatiga y prurito, además de presentarse en etapas más avanzadas manifestaciones de hipertensión portal, incluso en ausencia de cirrosis en la biopsia hepática. El tratamiento con AUDC mejora la sobrevida, sobre todo cuando se inicia en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que en CBP descompensada el tratamiento definitivo es el trasplante hepático, con excelentes resultados a largo plazo.

## REFERENCIAS


1. Abbas G, Lindor KD: Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:387–392.
2. Al–Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM: The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 2010;52:562–570.
3. Allina J, Hu B, Sullivan DM, Fiel MI, Thung SN *et al.:* T cell targeting and phagocytosis of apoptotic biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006;27: 232–241.
4. Bergasa NV: Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008;12:385–406.
5. Bergasa NV: Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12:219–234.
6. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP *et al.:* Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385.
7. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R: Long–term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400–406.
8. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE *et al.:* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297–303.
9. Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E *et al.:* Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3313–3327.
10. Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE *et al.:* Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology* 1999;29:1007–1012.
11. Donaldson P, Veeramani S, Baragiotta A, Floreani A, Venturi C *et al.:* Cytotoxic T–lymphocyte–associated antigen–4 single nucleotide polymorphisms and haplotypes in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:755–760.
12. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
13. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M *et al.:* Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview–based study of 1 032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194–1202.
14. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A *et al.:* The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002;122:1235–1241.
15. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA *et al.:* Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96: 1552–1559.
16. Heathcote EJ, Stone J, Cauch Dudek K, Poupon R, Chazouilleres O *et al.:* Effect of pretransplantation ursodeoxycholic acid therapy on the outcome of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 1999;5:269–274.
17. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2010;139:1481–1496.
18. Hohenester S, Oude Elferink RP, Beuers U: Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:283–307.
19. Hollingsworth KG, Newton JL, Taylor R, McDonald C *et al.:* Pilot study of peripheral muscle function in primary biliary cirrhosis: potential implications for fatigue pathogenesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1041–1048.
20. Hu CJ, Zhang FC, Li YZ, Zhang X: Primary biliary cirrhosis: what do autoantibodies tell us? *World J Gastroenterol* 2010;16:3616–3629.
21. Invernizzi P, Selmi C, Gershwin ME: Update on primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010;42:401–408.
22. Invernizzi P, Gershwin ME: The genetics of human autoimmune disease. *J Autoimmun* 2009;33:290–299.
23. Invernizzi P: Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmun* 2010;34:J300–J306.
24. Jones DE, Al–Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL: The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow–up. *J Hepatol* 2010;53:911–917.
25. Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD: Results of long–term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2647–2650.
26. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U: Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2011.
27. Lazaridis KN, Talwalkar JA: Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:494–500.
28. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, Slusser JP, de Andrade M *et al.:* Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first–degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:785–792.
29. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S *et al.:* Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1313–1315.
30. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV *et al.:* Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50: 291–308.
31. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P *et al.:* Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51:265– 269.
32. Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, Bauducci M, van de Water J *et al.:* Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology* 1998;27:656–661.
33. Mattner J, Savage PB, Leung P, Oertelt SS, Wang V *et al.:* Liver autoimmunity triggered by microbial activation of natural killer T cells. *Cell Host Microbe* 2008;3:304–315.
34. Marzioni M, Svegliati Baroni G, Alpini G, Benedetti A: Endogenous opioid peptides and chronic liver disease: from bedside to bench. *J Hepatol* 2007;46:583–586.
35. Nakanuma Y, Harada K: The role of the pathologist in diagnosing and grading biliary diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:347–352.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

36. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P: Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:488–491.
37. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P: Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:488–491.
38. Newton JL, Davidson A, Kerr S, Bhala N, Pairman J *et al.:* Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:125–132.
39. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P: Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:488–491.
40. Oertelt S, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari AA *et al.:* A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: chipping away at AMA–negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:659–665.
41. Newton JL, Pairman J, Sutcliffe K, Wilton K, Jones DE: A predictive model for fatigue and its etiologic associations in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:228–233.
42. Padgett KA, Selmi C, Kenny TP, Leung PS, Balkwill DL *et al.:* Phylogenetic and immunological definition of four lipoylated proteins from *Novosphingobium aromaticivorans*, implications for primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005;24:209–219.
43. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD: Fat–soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2745–2750.
44. Poupon RE, Lindor KD, Pares A, Chazouilleres O, Poupon R *et al.:* Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:12–16.
45. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF: Survival and symptom progression in a geographically–based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow–up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123: 1044–1051.
46. Rieger R, Leung PS, Jeddeloh MR, Kurth MJ, Nantz MH *et al.:* Identification of 2–nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006;27:7–16.
47. Rothstein KD: Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:373–386.
48. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL: Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011;377:1600–1609.
49. Selmi C, Gershwin ME: The role of environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Trends Immunol* 2009;30:415–420.
50. Selmi C, Gershwin ME: The etiology mystery in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 2010;28:105–115.
51. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P *et al.:* Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004;127:485–492.
52. Selmi C, Gershwin ME: Bacteria and human autoimmunity: the case of primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:406–410.
53. Selmi C, Meda F, Kasangian A, Invernizzi P, Tian Z *et al.:* Experimental evidence on the immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Cell Mol Immunol* 2010;7:1–10.
54. Silveira MG, Suzuki A, Lindor KD: Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:1149–1156.
55. Vergani D, Álvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR *et al.:* Liver autoimmune serology: a consensus statement from the Committee for Autoimmune Serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41: 677–683.
56. Walden HR, Kirby JA, Yeaman SJ, Gray J, Jones DE *et al.:* Xenobiotic incorporation into pyruvate dehydrogenase complex can occur via the exogenous lipoylation pathway. *Hepatology* 2008;48:1874–1884.

Capítulo 44

# Enfermedad hepática grasa no alcohólica

*Eduardo Marín López, Nora María Marín Rentería, Octavio Gómez Escudero*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) o hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad que ha sido reconocida en los últimos años como una entidad que abarca un espectro que va desde la acumulación grasa en el hígado (esteatosis) e inflamación hepática (esteatohepatitis), hasta fibrosis y cirrosis, con todas sus complicaciones, y el carcinoma hepatocelular.

## DEFINICIÓN

De manera conceptual, la EHGNA se define actualmente como acumulación de grasa macrovesicular en el hígado que excede de entre 5 y 10% del peso del mismo, pero que puede estimarse de manera práctica como el porcentaje de hepatocitos con grasa observados a través de microscopia de luz.

A finales de la década de 1970 se describieron los primeros casos de esteatosis y esteatohepatitis (EH) en pacientes con obesidad y diabetes mellitus, y en los que fueron sometidos a cirugía bariátrica con posterior reducción de peso. Los cambios histológicos que presentaban eran idénticos a los observados en la esteatohepatitis asociada con ingestión de alcohol; sin embargo, ninguno de estos pacientes tenía antecedentes de consumo de etanol. En 1980 Ludwig y col. publicaron una serie de 20 pacientes con estos mismos hallazgos, que comprendía un periodo de 10 años. Entre sus descubrimientos más importantes encontraron que 19 de 20 pacientes tenían más de 50% de su peso ideal, cinco pacientes tenían hiperlipidemia y tres pacientes habían tomado corticosteroides. Los hallazgos histológicos incluyeron cuerpos de Mallory en la zona 3 de Rappaport en 14 pacientes, generalmente asociados con el consumo de alcohol. Acuñaron el término esteatohepatitis no alcohólica y la dividieron en primaria o secundaria si la causa era desconocida, o si se asociaba con cirugía o medicamentos, e hiperlipidemia, respectivamente. Desde entonces ha habido múltiples reportes y esta entidad ha tomado mayor importancia, dada la alta prevalencia de sus factores de riesgo y la posibilidad de evitar su progresión con medidas dietéticas o con tratamiento médico.

Es significativo el hecho de que se denomine no alcohólica, ya que los hallazgos histológicos son indistinguibles de los observados en la esteatohepatitis alcohólica, por lo cual se ha aceptado que para su diagnóstico se requiere que los pacientes sean abstemios o que los hombres no ingieran más de 20.40 g/día de alcohol y las mujeres no consuman más de 20 g/día, o no más de 14 a 28 unidades de etanol por semana.

## PREVALENCIA

La EHGNA es el trastorno hepático más común de hepatopatía crónica en la mayoría de los países occidentales. Aunque la prevalencia exacta se desconoce, se estima que afecta entre 10 y 24% de la población en general y aumenta hasta entre 58 y 74% en personas obesas. La prevalencia en niños es menor, ya que afecta 2.6% de la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

población infantil en general y de 22 a 53% de los niños con obesidad. La prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHGNA) en pacientes sometidos a biopsia de hígado es de 1.2 a 9% y constituye la causa más común de alteración asintomática de las pruebas bioquímicas hepáticas (PFH), representando 90% de los casos de elevación de las transaminasas, cuando ya se excluyeron otras causas de enfermedad hepática.

La esteatosis afecta a cerca de 70% de la población con obesidad y a más de 90% de los pacientes con obesidad mórbida. La EH afecta a 3% de la población sin sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) normal; sin embargo, ataca de 20 a 25% de la población obesa y a 50% de los sujetos con obesidad mórbida, de los cuales entre 2 y 3% desarrollan cirrosis. En términos generales, más de la mitad de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tienen alguna forma de EHGNA y, si se suman los pacientes con DM —que además tienen obesidad severa—, el riesgo aumenta, ya que casi 100% tienen esteatosis, 50% EH y 19% cirrosis.

La EHGNA puede afectar a personas de cualquier edad, incluidos los niños y los ancianos. En la mayor parte de las series publicadas el paciente típico es una mujer de mediana edad, pero en algunas series se ha reportado una proporción mayor de pacientes del sexo masculino, aunque en términos generales entre 65 y 83% de los casos de EHGNA se presentan en pacientes del sexo femenino; se desconoce si existe algún efecto hormonal o si la mayor prevalencia de obesidad en las mujeres es el factor principal. El grupo etario más afectado abarca de los 50 a los 70 años de edad.

En México existen muy pocos reportes sobre su frecuencia: en Hidalgo, Bernal reportó 10.3 casos por cada 100 habitantes en población general y 18.5 por cada 100 en población diabética. En Veracruz, Roesch informó de 7.76% en población con peso normal, de 14.1% en obesos y de 28% en diabéticos.

## FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para desarrollar EHGNA son la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la hiperlipidemia y el historial familiar de esteatosis o cirrosis criptogénica (cuadro 44–1).

Muchas ocasiones, estos tres factores coexisten y forman parte del llamado síndrome cardiodislipidémico o síndrome metabólico X, del cual también forman parte la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y cualquier condición asociada con hiperinsulinismo o resistencia a la insulina.

Este padecimiento es sumamente común, afecta a cerca de 22% de la población general y acarrea una alta morbimortalidad cardiovascular. Muchos autores consideran que la EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico (cuadro 44–2).

**Cuadro 44–1. Causas de enfermedad hepática grasa (EHGNA)**

1. Primaria
   - Obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, historia familiar de cirrosis criptogénica, hierro (?)
2. Secundaria
   - Nutricionales
   - Ayuno prolongado, desnutrición, nutrición parenteral total, pérdida de peso rápida, cirugía bariátrica
   - Metabólicas
   - Disbetalipoproteinemia, lipodistrofia, embarazo
   - Medicamentos
   - Glucocorticoides, amiodarona, tamoxifeno, antirretrovirales, tetraciclinas, estrógenos, metotrexato, calcioantagonistas, ácido valproico
   - Otras
   - Sobrepoblación bacteriana, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por VIH
   - Enfermedad celiaca, enfermedad de Wilson

## EHGNA primaria

La obesidad es una enfermedad crónica que se ha convertido en un problema de salud pública dada su alta prevalencia, que varía de 30 a 100%. De acuerdo con estudios de autopsias, los pacientes con obesidad tienen un riesgo relativo de 4.6% de desarrollar EHGNA y de 6% de padecer EH. De acuerdo con el IMC, la EHGNA primaria se divide en cuatro grupos:

**Cuadro 44–2. Componentes del síndrome metabólico**

1. Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL
2. Obesidad central (circunferencia de cadera > 102 cm (hombres) y > 88 cm (mujeres)
3. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratada con medicamentos
4. Triglicéridos séricos > 150 mg/dL o en tratamiento con fibratos
5. Colesterol HDL < 40 mg/dL (hombres) y < 50 mg/dL (mujeres)

Se requieren para el diagnóstico al menos tres de los cinco criterios

1. Sobrepeso: responde a un IMC de entre 25 y 29.9 $kg/m^2$.
2. Obesidad clase I: obedece a un IMC de 30 a 34.9 $kg/m^2$.
3. Obesidad clase II: corresponde a un IMC de 35 a 39.9 $kg/m^2$.
4. Obesidad clase III: implica un IMC $\geq$ 40 $kg/m^2$.

La prevalencia de la EHGNA en el subgrupo con obesidad mórbida es mayor de 75% y alrededor de 11% tienen EH. En otros estudios se ha observado que la mayor parte de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen un sobrepeso de 10 a 40% por encima de su peso ideal. Dentro del grupo de los obesos sometidos a cirugía bariátrica, alrededor de 40% tienen EHGNA al momento de la cirugía y cerca de 6% desarrollan insuficiencia hepática durante los primeros 12 a 18 meses después de la cirugía, una vez que empiezan a perder peso.

De las formas de obesidad, de acuerdo con su distribución corporal, la troncal parece asociarse con un mayor riesgo de EHGNA, incluso en pacientes con un IMC normal. Sin embargo, el grado de obesidad parece estar relacionado con el grado de inflamación y gravedad de la fibrosis, independientemente de la presencia de diabetes y de la edad. Los mecanismos mediante los cuales la obesidad confiere riesgo para EHGNA y EH son una mayor afluencia de ácidos grasos hacia el hígado, una expresión aumentada del factor de necrosis tumoral alfa (TNF–$\alpha$) y una susceptibilidad mayor al daño por endotoxinas.

El segundo mayor factor de riesgo es la DM tipo 2, antes llamada "no insulinodependiente". La prevalencia de DM–2 en EHGNA varía de 10 a 75% y en la mayor parte de los casos se asocia con obesidad. Tanto en la obesidad como en la DM tipo 2 se observa resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, que es uno de los principales mecanismos propuestos para el desarrollo de esteatosis hepática y que se asocia con una liberación mayor de ácidos grasos hacia el hígado. Cerca de 40% de los diabéticos tienen alguna alteración en las pruebas bioquímicas hepáticas, siendo la más común la hipertransaminemia, la cual puede ser secundaria a esteatosis simple o a esteatohepatitis.

Los mecanismos fisiopatológicos de la DM en la EHGNA son: síntesis aumentada de ácidos grasos y su acumulación en los hepatocitos, niveles fluctuantes de hormonas contrarreguladoras, alteraciones en los niveles de leptina y dismotilidad intestinal, la cual puede conllevar a una sobrepoblación bacteriana, absorción de endotoxinas y activación de células proinflamatorias con la consecuente inflamación de hígado.

El tercer factor de riesgo en la EHGNA es la hiperlipidemia, la cual tiene una prevalencia de entre 20 y 92%. Los niveles elevados de colesterol y de triglicéridos aumentan el riesgo de esteatosis; sin embargo, parece que el mayor factor de riesgo de estos dos es la hipertrigliceridemia, en especial las formas familiares 2b y 4.

Un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad, desde esteatosis hasta esteatohepatitis e incluso fibrosis hepática, es la pérdida rápida de peso, la cual se ha reportado desde hace más de 30 años en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y en pacientes con resecciones intestinales o ayuno prolongado. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, se han propuesto varias teorías, que se discutirán más adelante.

Otro factor de riesgo para EHGNA es el historial familiar de esteatohepatitis y de cirrosis criptogénica. Se cree que muchos casos de cirrosis criptogénica se originaron en hígados previamente afectados por EHGNA, ya que se ha encontrado que ambas patologías comparten los mismos factores de riesgo.

La acumulación hepática de hierro también constituye un factor de riesgo, sobre todo en los pacientes heterocigotos para la mutación C282Y, cuya forma homocigota se asocia con hemocromatosis hereditaria. Aunque otros investigadores no han confirmado esta asociación, se ha visto que el hígado de los pacientes con esteatosis tiene una mayor concentración de hierro, así como un mayor nivel sérico de ferritina.

Otras enfermedades asociadas son la enfermedad coronaria y el cáncer; la primera comparte los factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico y la segunda se asocia con una pérdida ponderal rápida y progresiva. Finalmente, se ha propuesto que algunas enfermedades autoinmunitarias se pueden asociar con la EHGNA, dada la presencia de autoanticuerpos no específicos presentes en cerca de 25% de los pacientes, pero esto aún no se confirma.

## EHGNA secundaria

La EHGNA primaria debe diferenciarse de otras condiciones asociadas con esteatosis, en las cuales la fisiopatología es diferente, por lo que se consideran como esteatosis o esteatohepatitis secundaria. Las causas se dividen en cuatro categorías: nutricional, metabólica, medicamentosa y otras (cuadro 44–1).

Entre las causas nutricionales de la EHGNA están el ayuno prolongado, la desnutrición, la nutrición parenteral total (NPT) y la pérdida ponderal rápida secundaria a trastornos alimentarios o cirugía bariátrica restrictiva, así como las resecciones intestinales, se han asociado

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con todo el espectro de la EHGNA, desde esteatosis y cirrosis hasta insuficiencia hepática. La esteatohepatitis se desarrolla con más frecuencia durante el periodo máximo de pérdida ponderal y el riesgo de fibrosis aumenta con la duración del seguimiento. Los factores de riesgo de EHGNA después de la cirugía bariátrica son: hepatopatía preexistente, deficiencia nutricional previa y sobrepoblación bacteriana en el asa del intestino desfuncionalizada, lo cual promueve la absorción de toxinas bacterianas —sobre todo lipopolisacáridos—, con la consecuente estimulación de necrosis tumoral alfa (TNF–$\alpha$). La administración de antibióticos en estos pacientes ha dado resultados contradictorios, pues han mostrado una mejoría de la histología hepática en algunos casos. Otro mecanismo de la EHGNA en estos pacientes, así como de los que padecen desnutrición, es la deficiencia de algunos micronutrientes, en especial las vitaminas y los aminoácidos esenciales, los cuales se requieren para la síntesis de GSH y de proteínas acarreadoras de triglicéridos, como VLDL. Los pacientes con pérdida ponderal grave no asociada con cirugía bariátrica, como son los trastornos alimentarios (bulimia, anorexia nervosa) o la malignidad, también tienen un riesgo aumentado de desarrollar EHGNA; incluso se han reportado casos de cirrosis e insuficiencia hepática en periodos menores de cuatro años al inicio del padecimiento. El uso de NPT tiene entre sus complicaciones más comunes la alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas, aunque en algunos casos puede complicarse con esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. En un estudio de 60 adultos con un seguimiento medio de 29 meses, nueve pacientes tuvieron elevación persistente de las aminotransferasas, ocho tuvieron EH documentada por biopsia y tres presentaron fibrosis. Los mecanismos postulados son sobrepoblación bacteriana y deficiencia de colina, taurina y fosfato.

Las causas metabólicas de la EHGNA son la disbetalipoproteinemia, la lipodistrofia y el hígado graso durante el embarazo.

Las dos primeras son formas familiares graves de resistencia a la insulina y la tercera es una complicación que ocurre en uno de cada 13 000 embarazos (usualmente en el tercer trimestre) y se asocia con una deficiencia fetal homocigota de una enzima llamada 3–hidroxiacil coenzima deshidrogenasa (LCHAD) en una madre heterocigota para la misma, que se relaciona con cambios histológicos similares a los observados en la esteatohepatitis.

El uso de ciertos medicamentos se ha asociado con la EHGNA en sus diversas formas histológicas. Entre los fármacos más reportados se encuentran los glucocorticoides, la amiodarona, el tamoxifeno, los antirretrovirales, las tetraciclinas, los estrógenos, el metotrexato, los agentes bloqueadores del calcio (calcioantagonistas), la perhexilina y el ácido valproico. Algunos de estos medicamentos tienen un mecanismo fisiopatológico específico, como el caso de la amiodarona, la cual produce un depósito aumentado de yodo en el hígado, y del tamoxifeno, que se asocia con hipertrigliceridemia. La exposición a otras toxinas, inclusive de manera ocupacional, como el caso de algunos solventes, puede asociarse con esteatosis y necrosis hepática, aunque su función en el desarrollo de esteatohepatitis continúa en investigación.

Otras enfermedades también asociadas con la EHGNA son la sobrepoblación bacteriana, debido a los mecanismos antes descritos; la enfermedad inflamatoria intestinal, en la cual puede también haber permeabilidad colónica aumentada a ciertas toxinas; la enfermedad de Wilson, donde además de necrosis hepatocelular puede observarse esteatosis; y los cuerpos de Mallory, similares a los vistos en la esteatohepatitis. Finalmente, hay reportes de casos de EHGNA en pacientes con enfermedad celiaca e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

## FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de la EHGNA es compleja y poco entendida, por lo que se han propuesto diversos mecanismos que tratan de explicarla (cuadro 44–3 y figura 44–1); sin embargo, la combinación de varios de ellos en los sistemas antioxidantes, incluidas las diferencias en la distribución corporal de grasa y la predisposición genética, parece desempeñar el papel principal.

### Acumulación hepática de ácidos grasos libres

Aunque los mecanismos fisiopatológicos pueden variar de acuerdo con el factor etiopatogénico, el prerrequisito para el desarrollo de EHGNA es la retención de lípidos en los hepatocitos, principalmente en la forma de triglicéridos. Los tres factores que predisponen a la acumulación de ácidos grasos libres (AGL) en el hígado son:

1. Captación hepática aumentada.
2. Síntesis endógena aumentada.
3. Utilización disminuida.

Los ácidos grasos ingresan en el hígado a través de diversos mecanismos:

**Cuadro 44–3. Mecanismos fisiopatológicos de EHGNA de acuerdo al factor etiopatogénico**

| Factor etiopatogénico | Mecanismo probable |
|---|---|
| Obesidad | Transporte aumentado de AGL al hígado |
| | Susceptibilidad a daño por endotoxinas |
| | Expresión aumentada de TNF–α |
| Diabetes mellitus tipo 2 | Transporte aumentado de AGL al hígado |
| | Actividad aumentada del CYP 2E1 |
| | Dismotilidad intestinal y sobrepoblación bacteriana |
| Hiperlipidemia | Transporte aumentado de AGL al hígado |
| Cirugía bariátrica | Esteatosis o EH preexistente |
| | Desnutrición |
| | Sobrepoblación bacteriana intestinal y daño por endotoxinas |
| Pérdida de peso aguda | Depleción de glutatión<br>Inducción por ayuno del CYP 2E1 |
| Nutrición parenteral total | Deficiencia de micronutrientes |
| | Sobrecarga de carbohidratos |
| Medicamentos | Daño mitocondrial |
| Trastornos de almacenamiento de hierro | Producción de ERO |
| Resistencia a la insulina | Transporte aumentado de AGL al hígado |
| | Expresión aumentada de TNF–α |

1. Son captados a partir de AGL liberados por el tejido adiposo.
2. Son generados a partir de hidrólisis local mediante la lipoproteinlipasa.
3. Son obtenidos a partir de quilomicrones procedentes del intestino delgado.
4. Son sintetizados en los hepatocitos.

Después de su ingreso en el hígado, los ácidos grasos son esterificados a triglicéridos, o bien entran en la mitocondria hacia un proceso llamado β–oxidación. Los ácidos grasos que ingresan en exceso activan otros compartimientos de reserva para su oxidación, incluidos los peroxisomas (controlados por el receptor alfa de proliferación peroximal activado, o PPAR–α) y el retículo endoplásmico (citocromos o CYPs 2E1 y 4a, regulados por insulina, PPAR–α y ácidos grasos). Los triglicéridos hepáticos son entonces secretados como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o se acumulan como gotas de grasa en el citoplasma. La síntesis de VLDL requiere dos proteínas: la apoB100 y la apolipoproteína E (apoE).

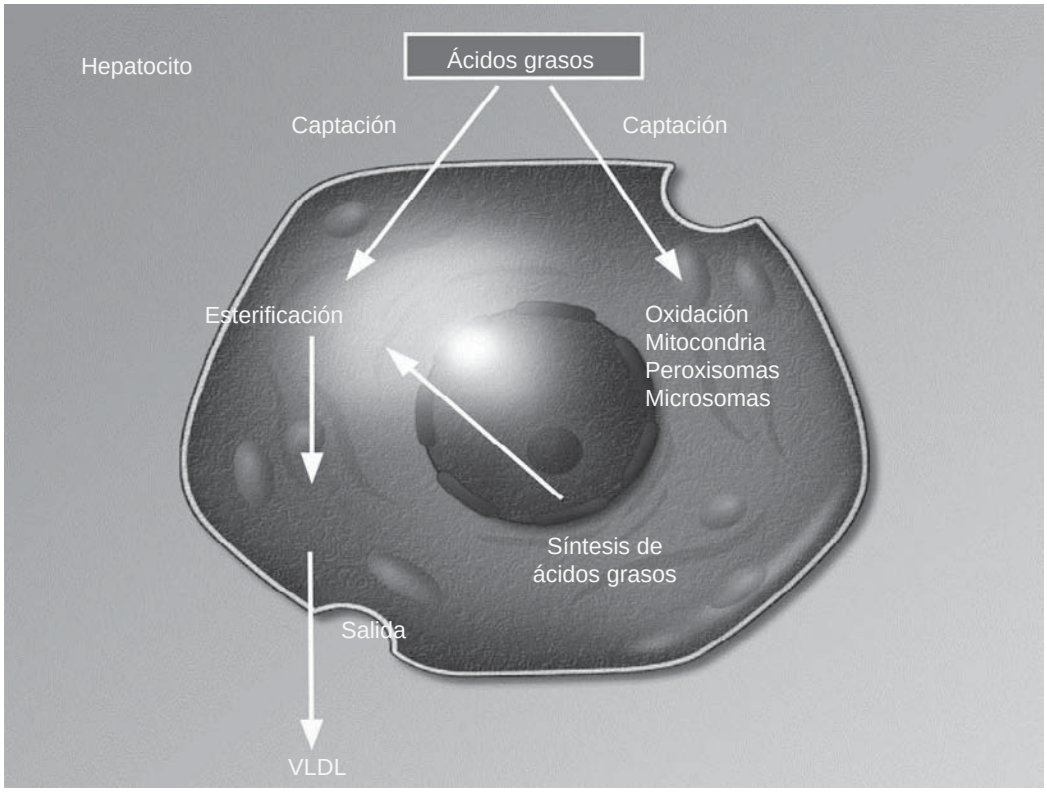
La producción de estas apolipoproteínas requiere una serie de pasos y enzimas, cuyos defectos pueden originar hipoproteinemia o abetalipoproteinemia, y esteatosis. La entrada de AGL en la mitocondria depende de una enzima de membrana llamada carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT–1), la cual es inhibida por malonil–CoA, que a su vez se forma a partir de acetil–CoA mediante la actividad de la enzima acetil–CoA carboxilasa.

La captación aumentada o acumulación de AGL en el hígado se debe a varios mecanismos, incluida la movilización aumentada desde los adipocitos, debida a la resistencia a la insulina mediante dos mecanismos principales: lipólisis e hiperinsulinemia. Otros mecanismos son la glucólisis aumentada con aumento en los precursores de carbohidratos, la disminución en la β–oxidación mitocondrial, la disminución en la síntesis de lipoproteínas acarreadoras (VLDL) y la deficiencia de colina y carnitina. La utilización disminuida de AGL puede deberse a una β–oxidación mitocondrial disminuida, cambios en las vías de oxidación de ácidos grasos (incluida la sobrerregulación de las vías extramitocondriales), β–oxidación de peroxisomas y oxidaciones w–1 y microsomal w. La oxidación microsomal w induce cantidades elevadas de ácidos dicarboxílicos, que son potencialmente citotóxicos. La deficiencia de otra enzima, la acil–coenzima A oxidasa, ocasiona una disrupción de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, que a su vez produce esteatosis y esteatohepatitis. Otro efecto de la deficiencia de esta enzima es la hiperactivación del PPAR–α, el cual promueve la síntesis de proteína–2, que se expresa en el hígado de los pacientes con EHGNA.

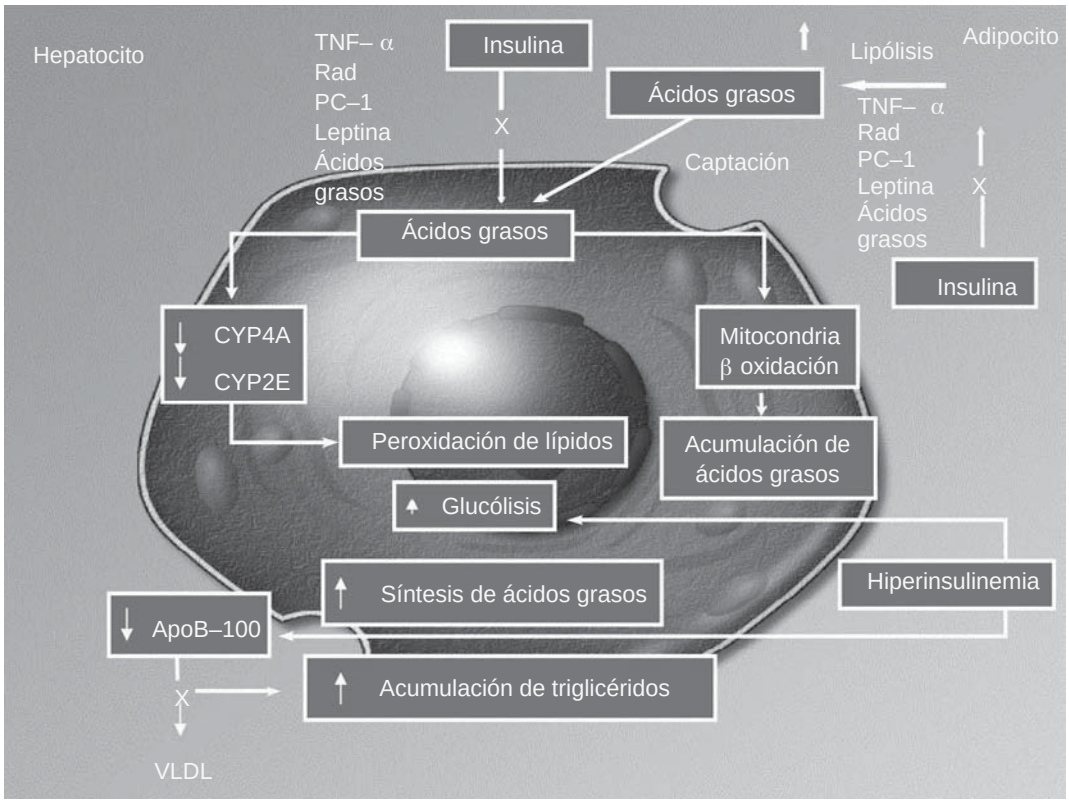
## Resistencia a la insulina

La insulina modula varias señales intracelulares activando al menos nueve vías a través de la actividad de la tirosincinasa del receptor de insulina en los adipocitos y los miocitos. La unión de la insulina a su receptor desencadena la fosforilación de los sustratos del receptor

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.




A




B

**Figura 44–1.** Mecanismos probables de EHGNA. (Traducción y reproducción con permiso del autor.) ***A.*** Los ácidos grasos son esterificados de manera normal a triglicéridos y exportados como VLDL. En la EHGNA existe un desbalance entre los sistemas de enzimas que promueven la captación y los que promueven la oxidación y exportación de ácidos grasos. ***B.*** La resistencia a la insulina conlleva a la acumulación de ácidos grasos en el hígado a través de dos mecanismos: la lipólisis y la hiperinsulinemia.

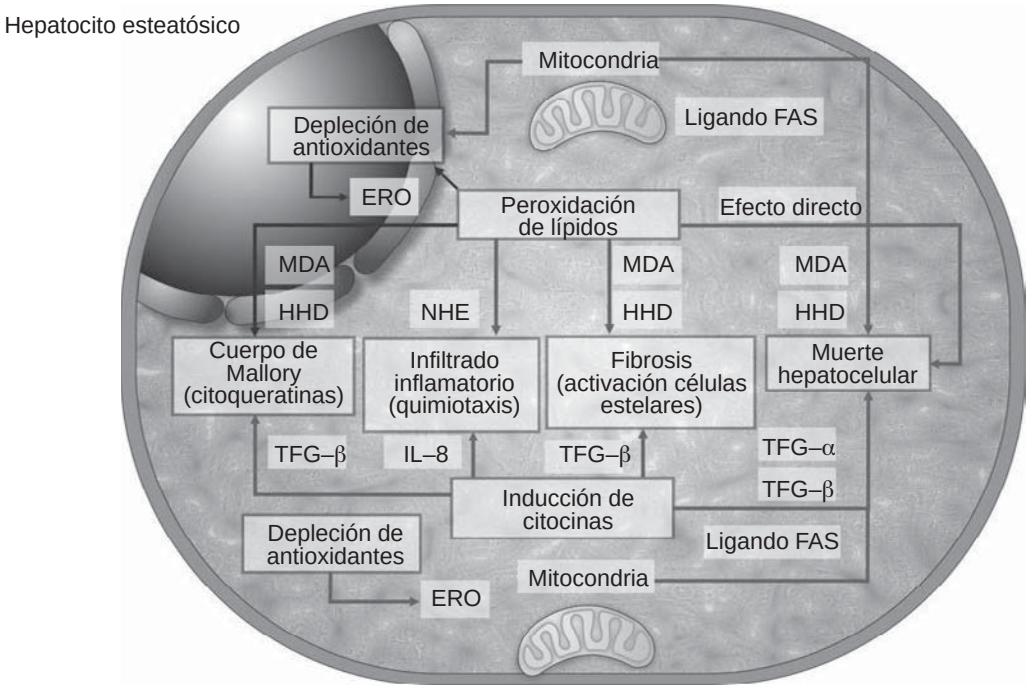



**Figura 44–1 (continuación). *C.*** Las especies reactivas de oxígeno (ERO) promueven la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis mediante tres mecanismos: peroxidación de lípidos, inducción de citocinas e inducción de ligando Fas.

de insulina (IRS), que a su vez activa la cinasa 3 fosfatidil inositol (PI3K B/Akt) y otras proteincinasas para estimular la translocación de transportadores de insulina (GLUT–4) desde las vesículas intracitoplasmáticas hasta la membrana celular. La expresión aumentada de GLUT–4 en la superficie de la membrana celular permite una captación suficiente de glucosa, lo cual limita el aumento posprandial de glucosa e insulina. La PI3K B/Akt también activa una fosfodiesterasa, que degrada el AMP cíclico, lo cual previene la activación de lipasas y proteincinasa A. Otro efecto muy importante de la PI3K es la liberación de VLDLD del retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi. El efecto neto es que la insulina bloquea la lipólisis de tejido adiposo, con lo cual las personas sensibles a los efectos de la insulina normalmente liberan AGL durante la fase de ayuno, pero los almacenan después de los alimentos.

Uno de los factores patogénicos clave para el desarrollo de EHGNA es la resistencia a la insulina. Si bien es un mecanismo visto casi de manera universal en la EHGNA, su patogenia es multifactorial e incluye defectos en una o más de las vías posreceptoras de insulina, ya sea por sobreactivación o por infraactivación. La sobreactivación de varias moléculas inhibe la acción de la insulina, y entre ellas destacan:

1. Rad, que interfiere con algunas funciones celulares como crecimiento, diferenciación, transporte y transducción de señales.
2. PC–1, que es una glicoproteína de membrana que disminuye la actividad de la tirosincinasa estimulada por insulina.
3. Ácidos grasos, que inhiben la captación periférica de glucosa inducida por insulina.
4. Otros péptidos mediadores, entre los cuales se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF–α), la leptina, el angiotensinógeno, el inhibidor 1 del plasminógeno activado y algunos componentes del sistema del complemento.

El TNF–α se deriva principalmente del tejido adiposo en ausencia de infecciones o estados inflamatorios y sus niveles séricos se relacionan con la masa grasa corporal. Entre los factores por los cuales el TNF–α desempeña una función en el desarrollo de EHGNA se encuentran:

1. La reducción de la expresión de GLUT–4.
2. La actuación también de manera negativa sobre el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS–1).

La leptina tiene un papel fundamental en el metabolismo de los ácidos grasos, ya que regula el paso de ellos hacia la betaoxidación mitocondrial o hacia la síntesis de triglicéridos, por lo cual puede modular la acumulación de AGL en el hígado. Otros mecanismos de la lep-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tina son la inducción de desfosforilación del IRS–1 y la modulación de la fibrogénesis hepática en la EH, ya que las células estelares activadas producen leptina y los niveles séricos de la misma se correlacionan con el grado de fibrosis en los pacientes con hepatitis C y esteatosis. La infrarregulación IRS–1 es un mecanismo muy importante de resistencia de insulina. Los ácidos grasos alteran la fosforilación a través de la tirosina del IRS–1. En circunstancias normales, el IRS–1 activado promueve la translocación del GLUT–4 hacia las membranas celulares, aumentando el uso periférico de glucosa y una necesidad limitada de insulina. Los adipocitos de los pacientes obesos producen menos GLUT–4 que los de los pacientes sin obesidad, además de que los adipocitos y los miocitos que tienen una mayor cantidad de grasa son resistentes a los efectos de señal del IRS–1, de modo que los pacientes con resistencia a la insulina continúan produciendo y liberando AGL después de los alimentos, causando una elevación sérica sostenida de los mismos, junto con una elevación de los niveles de glucosa e insulina. Todos estos efectos favorecen el desarrollo de esteatosis hepática.

## Estrés oxidativo

En general, el hígado responde a la presencia de prooxidantes con un aumento de la síntesis de compuestos antioxidantes protectores, de los cuales el más importante en los hepatocitos es el glutatión reducido (GSH) y sus productos derivados (GSH–peroxidasa, glutatión S–transferasas, proteína disulfuro isomerasas), o bien las proteínas ricas en grupos sulfhidrilo, como las metalotioneínas. Un desbalance entre la acumulación de prooxidantes y su inactivación por antioxidantes lleva a un estado conocido como estrés oxidativo, de manera que, cuando los niveles de GSH se encuentran reducidos, se forma una mayor cantidad de productos derivados de la peroxidación de lípidos, los cuales amplifican el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo puede causar daño al hepatocito de manera directa, desencadenando apoptosis o muerte celular programada, o bien puede incitar una respuesta inflamatoria, causante de daño tisular. Las posibles fuentes de estrés oxidativo observadas en la EHGNA de acuerdo con estudios en animales son la mitocondria, el retículo endoplásmico, los peroxisomas, el citocromo P450 (CYP) 2E1, que se encuentra en los microsomas, y las células inflamatorias, que incluyen neutrófilos, macrófagos y células de Kupffer activadas. En los pacientes con EH se ha demostrado un estado de estrés oxidativo aumentado, el cual no se ha identificado en sujetos con esteatosis sin datos de inflamación. Una probable explicación para este fenómeno es que los factores desencadenantes de inflamación, o las fuentes de estrés oxidativo, generan una cantidad aumentada de especies reactivas de oxígeno, las cuales sobrepasan los mecanismos antioxidantes locales. El aumento en los prooxidantes, aunado a una disminución en los niveles de GSH, como sucede en sujetos con desnutrición, es otra causa de desbalance prooxidante y antioxidante. Los estudios en otros modelos animales sujetos a dietas altas en lípidos y bajas en metionina y colina han observado niveles reducidos de S–adenosilmetionina, cuyos grupos metilo son clave para la síntesis de VLDL y para la secreción de ácidos grasos del hígado, mientras que la metionina se requiere como precursor en la síntesis de GSH, por lo que su reducción parece asociarse con esteatosis y con un estado de estrés oxidativo.

## Lipooxigenasas microsomales y actividad de los citocromos

Las dos principales lipooxigenasas microsomales son la CYP2E1 y la CYP4A, las cuales han sido implicadas en la patogenia de la EH, ya que su expresión se encuentra aumentada en las vénulas hepáticas terminales, que es el sitio de mayor daño en EH, y porque algunas moléculas implicadas en la EH, como los ácidos grasos, son sustratos e inductores de CYP2E1. En un modelo con ratas se bloqueó la actividad de CYP2E1 con un medicamento llamado clormetiazol y se indujo una reducción en los cambios necroinflamatorios hepáticos. La activación y sobreexpresión de CYP2E1 no es un factor *sine qua non* de EH, ya que es un fenómeno que ocurre de manera común durante la ingestión de algunos medicamentos, sin que necesariamente se asocie con esteatosis o EH, de manera que existen otros mecanismos moleculares que pueden lograr que la CYP2E1 o la CYP4A se expresen de una manera alterna, lo cual se asocia con daño hepático.

## Disfunción mitocondrial

El adenosín trifosfato (ATP) es crítico para mantener la integridad celular y su disminución puede asociarse con daño hepatocelular. Desde hace más de 50 años Dianzani y col. demostraron que la disminución en los niveles de ATP se asociaba con hígado graso. En otros estudios se observó que los pacientes con EH tardaban más tiempo en recuperar sus niveles de ATP comparados con los controles (esta duración se relacionaba también con el

IMC). El daño a la mitocondria en la EH puede ser una causa de disminución de las reservas de ATP, mediante la formación de estructuras cristalinas en la matriz mitocondrial; sin embargo, sólo una minoría de los hepatocitos de los pacientes con EH tienen esta alteración, por lo que no parece ser un marcador de daño patognomónico en la EHGNA.

### El modelo de dos pasos

Siempre se ha descrito que la patogenia de la EHGNA, en especial de la esteatohepatitis, está constituida por dos pasos (cuadro 44–4). El primero de ellos, en el cual el hígado pasa de un estado normal al de esteatosis, está influido por varios mecanismos, entre los cuales se encuentran la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, un flujo aumentado de ácidos grasos hacia el hígado, oxidación disminuida de ácidos grasos libres y disminución en la liberación de triglicéridos desde el hígado. El segundo paso, en el cual el hígado pasa de la simple esteatosis hacia la esteatohepatitis, involucra una segunda fase de eventos que incluyen un estrés oxidativo aumentado, un aumento en la peroxidación de lípidos y un incremento en la producción de factor de necrosis tumoral alfa, leptina y otros factores de crecimiento y diferenciación.

### Obliteración vascular: el modelo de cuatro pasos

1. Desarrollo de esteatosis secundaria a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.
2. Necrosis inducida por toxicidad lipídica intracelular y peroxidación de lípidos, la cual puede ser modificada por medicamentos, drogas o isquemia.
3. Liberación de lípidos de los hepatocitos al intersticio, causando daño inflamatorio en las venas hepáticas.
4. Obstrucción venosa con desarrollo de septos fibrosos y, finalmente, cirrosis.

**Cuadro 44–4. La hipótesis o modelo de dos pasos en la patogenia de la EHGNA**

| Normal → esteatosis → inflamación y fibrosis | |
|---|---|
| Primer paso | Segundo paso |
| Hiperinsulinemia | ↑ estrés oxidativo |
| ↑ flujo ácidos grasos libres (AGL) | ↑ peroxidación de lípidos |
| ↓ oxidación de AGL | ↑ TNF–α |
| ↓ salida de triglicéridos | ↑ leptina |

Modificado de: Afdhal N.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más común es la alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas en un paciente asintomático (de 48 a 100%). De los pacientes con síntomas, la presentación más frecuente es fatiga, malestar, dolor vago en el hipocondrio derecho y hepatomegalia. Los niños se quejan de dolor abdominal vago o malestar en el cuadrante superior derecho. La mayoría de los pacientes se presentan por otros problemas médicos, como hipertensión, enfermedad coronaria, obesidad, hipotiroidismo y colelitiasis, y durante su evaluación se detectan anormalidades en las PFH. El hallazgo más común en el examen físico es una hepatomegalia no dolorosa, y el menos común es la esplenomegalia, la cual puede verse en 25% de los casos. En ocasiones, la presentación puede tener signos o síntomas de cirrosis e hipertensión portal.

## DIAGNÓSTICO

### Laboratorio

La mayor parte de los pacientes con EHGNA tienen una elevación asintomática de las transaminasas séricas (de dos a tres veces su nivel normal), y un mayor nivel de ALT que de AST, a menos que el paciente tenga fibrosis avanzada o cirrosis, en cuyo caso la AST puede ser mayor que la ALT. Otra anormalidad bioquímica menos frecuente es la elevación de la fosfatasa alcalina (50%). Los niveles séricos de albúmina y el tiempo de protrombina son normales a menos que el paciente tenga cirrosis e hipertensión portal. En algunos otros estudios se ha encontrado un perfil anormal en la cinética de hierro, que incluye elevación de los niveles séricos de ferritina, y en la saturación de transferrina, hasta en 65% de los pacientes. Algunos pacientes con otros hallazgos del síndrome X pueden tener hipercolesterolemia e hiperglicemia. Hasta 25% de los pacientes con EHGNA pueden tener autoanticuerpos en suero; sin embargo, éstos no son específicos y no se pueden usar como método diagnóstico.

El diagnóstico de EHGNA, además del perfil bioquímico e histológico compatible, radica en la ausencia de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antecedentes de consumo de alcohol excesivo, el cual puede ser difícil de documentar debido a que los pacientes tienden a infraestimar o negar la ingestión de bebidas alcohólicas.

Dado que bioquímica e histológicamente es imposible diferenciar a los pacientes con esteatohepatitis asociada con alcohol y con EHGNA, se han propuesto varios marcadores bioquímicos sugestivos de consumo reciente de alcohol.

Los más usados, que son los niveles séricos de gamma–glutaril transpeptidasa (GGT), el volumen corpuscular medio (VCM) y la relación AST/ALT elevada, no son útiles para diferenciar las dos entidades. La GGT, aunque puede permanecer elevada durante 26 días después de la ingestión de alcohol, también puede elevarse si hay colestasis asociada; el VCM puede encontrarse elevado en otras enfermedades, como anemia megaloblástica, hiperlipidemia y mielodisplasias, y la relación AST/ALT puede verse alterada por las múltiples causas de elevación aislada de la AST.

Algunos marcadores recientes han mostrado una utilidad para diferenciar ambas enfermedades. La transferrina desialilada y la isoenzima mitocondrial de la ALT han mostrado tener una sensibilidad y especificidad mayores que los marcadores usados comúnmente. Una relación de transferrina desialilada a transferrina total mayor de 0.013 tiene una sensibilidad de 81% y una especificidad de 98% para diagnosticar el consumo de alcohol. Una relación de AST mitocondrial a AST tiene una especificidad de sólo 50% para diferenciar a los pacientes alcohólicos de los que tienen EHGNA.

Se ha descrito que los pacientes con hepatitis C crónica pueden presentar esteatosis hepática hasta entre 31 y 72% de los casos. Los factores de riesgo para esteatosis en hepatitis C son: genotipo 3, IMC elevado y distribución central de grasa, y se ha visto que la esteatosis acelera el curso de la infección viral y que la reducción de peso mejora la esteatosis. Los pacientes con un IMC elevado y genotipo 1 pueden también tener esteatosis. El tratamiento antiviral disminuye la esteatosis hepática en los pacientes con genotipo 3, pero no en los que tienen genotipo 1.

Por ser una manifestación de infección por virus de hepatitis C, y con una fisiopatología diferente, es necesario excluir infecciones virales para hacer el diagnóstico de EHGNA.

## Imagen

Aunque el ultrasonido de hígado es capaz de obtener imágenes heterogéneas sugestivas de esteatosis (figura 44–2), no es capaz de discriminar entre esteatosis y esteatohepatitis.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden indicar esteatosis mediante la presencia de áreas hiperdensas o hipointensas, respectivamente; sin embargo, la tomografía no es capaz de diferenciar la EH de la esteatosis simple. La resonancia magnética en estudios preliminares ha mostrado una aparente correlación con el grado histológico, aunque su sensibilidad y especificidad son bajas para usarse como método diagnóstico.

## Histología

La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para diagnosticar EHGNA en cada uno de sus estadios.

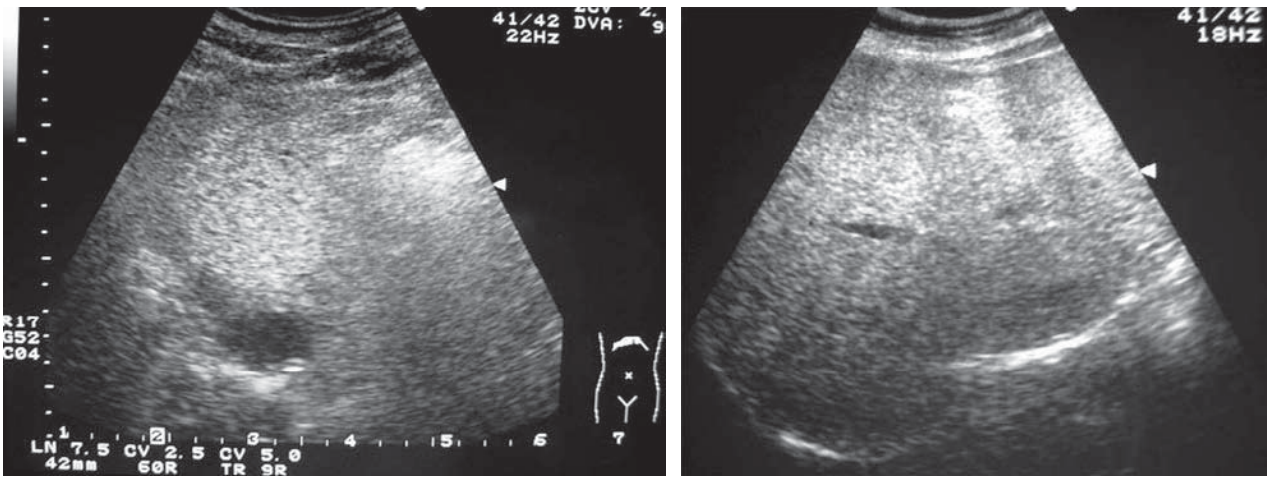



**Figura 44–2.** Hallazgos ultrasonográficos de esteatosis hepática. Hiperecogenicidad hepática.

**Cuadro 44–5. Lesiones histopatológicas de la EHGNA**

**Componentes necesarios**
- Esteatosis (macro > micro)
- Degeneración balonoide hepatocelular (acentuada en zona 3)
- Inflamación lobular mixta (polimorfonucleares y células mononucleares)

**Usualmente presentes, no necesarios**
- Fibrosis perisinusoidal y pericelular en zona 3
- Núcleos glucogenados en zona 1
- Lóbulos: lipogranulomas pequeños y cuerpos acidófilos o células de Kupffer

**Presentes pero no necesarios para el diagnóstico**
- Cuerpos hialinos de Mallory
- Acumulación de hierro en células periportales o sinusoidales
- Megamitocondrias

Modificado de: Brunt E: *Pathologic spectrum of fatty liver disease.*

**Cuadro 44–6. Estadios y grados histológicos de la EHGNA**

**Grados: histología simple**

a. Grado 1: leve
- Esteatosis macrovesicular < 33% de los lóbulos
- Degeneración balonoide en zona 3, inflamación lobular y portal ausente o leve

b. Grado 2: moderado
- Esteatosis macrovesicular y microvesicular, 33 a 66% de los lóbulos
- Degeneración balonoide en zona 3, inflamación lobular y/o fibrosis pericelular
- Inflamación portal leve a moderada

c. Grado 3: severo
- Esteatosis > 66%, en zona 3 o panacinar
- Degeneración balonoide severa, inflamación lobular y fibrosis perisinusoidal
- Inflamación portal leve a moderada

**Estadios: histología + tinción de Masson**

a. Estadio 1
- Zona 3, fibrosis perivenular, perisinusoidal o pericelular, focal o extensa

b. Estadio 2
- Fibrosis portal focal o extensa

c. Estadio 3
- Fibrosis en puente, focal o extensa

d. Estadio 4
- Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal residual

Los hallazgos histológicos típicos necesarios para el diagnóstico son esteatosis o degeneración grasa, inflamación lobular parenquimatosa y degeneración balonar de los hepatocitos (cuadro 44–5 y figura 44–3). De acuerdo con el grado de afección y tipo de infiltrado, se han propuesto varios estadios y grados histológicos para la EHGNA (cuadro 44–6).

Cerca de 5% de la masa total hepática es lípido, por lo que en cantidades pequeñas se considera normal. Un porcentaje mayor de 5 a 10% es patológico. La esteatosis se describe de acuerdo con el tamaño de las inclusiones lípidas y se clasifica en macrovesicular o microvesicular. Estos hallazgos son muy similares a los observados en la hepatopatía por alcohol, aunque con algunas diferencias sutiles: en la EHGNA la esteatosis es predominantemente macrovesicular, porque está formada principalmente por triglicéridos, y está distribuida de manera homogénea a través de todo el lóbulo hepático. En los pocos casos en los que se observa esteatosis microvesicular, los hepatocitos tienen un aspecto "espumoso", con retención central del núcleo. En los casos en los que

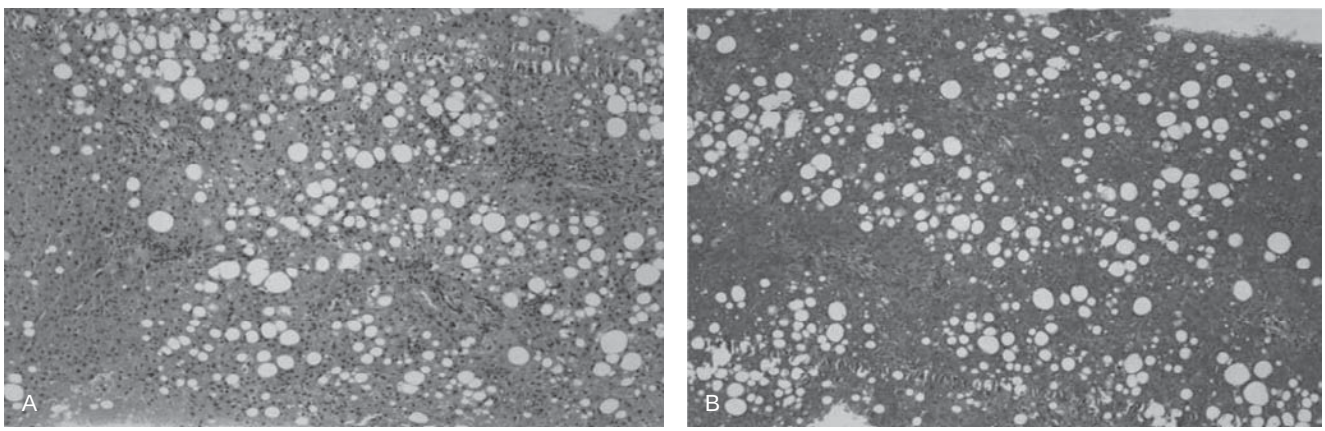



**Figura 44–3.** Biopsia hepática de paciente con EHGNA. 4A: esteatosis + infiltrado necroinflamatorio (esteatohepatitis). 4B: esteatohepatitis + fibrosis portal leve (tinción de Mason).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el diagnóstico no es claro se pueden requerir tinciones especiales para lípidos, como Sudán negro o aceite rojo O. Queda claro que la esteatosis es la manifestación más temprana y común de la EHGNA, y puede revertirse cuando los factores de riesgo desaparecen o cuando se lleva a cabo una terapia médica.

La presencia de un infiltrado inflamatorio es prerrequisito para hacer el diagnóstico de esteatohepatitis, ya que hasta 20% de los pacientes con esteatosis pura pueden tener hipertransaminemia sin inflamación hepática. El infiltrado lobular está formado por células inflamatorias agudas y crónicas, es decir, por leucocitos polimorfonucleares, que invaden los sinusoides hepáticos, y por células mononucleares. Los cuerpos hialinos de Mallory son el hallazgo distintivo observado en la hepatopatía alcohólica. Entre 9 y 90% de los casos pueden verse en la EHGNA, aunque en ésta son pequeños y aislados, y afectan principalmente el área 3 de Rappaport.

En estadios avanzados de la enfermedad puede observarse fibrosis hepática y cirrosis, la cual puede ser perisinusoidal, centrilobulillar o septada. La prevalencia de fibrosis leve a moderada en la EHGNA varía de 76 a 100%, la fibrosis severa va de 15 a 50% y la cirrosis de 7 a 16%. La presencia y distribución de fibrosis es similar en la EHGNA y en la hepatopatía alcohólica, por lo que no existe ningún hallazgo morfológico capaz de diferenciar ambas entidades y, aunque el diagnóstico de esteatosis o esteatohepatitis se puede identificar en una biopsia hepática, la evaluación clínica y los marcadores bioquímicos antes mencionados son los que finalmente disciernen entre las dos enfermedades. Más aún, muchos de los hallazgos observados en estadios tempranos de la EHGNA pueden desaparecer al momento de desarrollarse la fibrosis, de manera que se cree que cerca de 80% de los pacientes que en principio se catalogaron con "cirrosis criptogénica" en realidad tuvieron previamente EH y fibrosis, lo cual disminuyó el infiltrado inflamatorio y la esteatosis, y normalizó las transaminasas, pero desarrolló cirrosis.

Los pros de realizar una biopsia hepática son:

1. Es el único método confiable para el diagnóstico en ausencia de marcadores bioquímicos.
2. Puede determinar el grado y el estadio, así como proveer información para el pronóstico.
3. Es el único método para discernir esteatohepatitis de las otras formas de EHGNA.

Los contras de realizar una biopsia hepática son:

1. El riesgo–beneficio, debido a las potenciales complicaciones del procedimiento.
2. El resultado de la biopsia puede no alterar las recomendaciones clínicas.

No todos los pacientes pueden someterse a una biopsia hepática. Algunos pacientes debutan con un cuadro típico de cirrosis e hipertensión portal con trombocitopenia, por lo que puede ser necesaria una biopsia transyugular; en los casos en los que ésta no se encuentre disponible, se puede documentar la presencia de fibrosis con métodos alternos.

Recientemente se han descrito dos pruebas no invasivas para tratar de correlacionar sus niveles séricos con el grado de fibrosis: la determinación sérica de ácido hialurónico y el Fibro–test.

El ácido hialurónico (AH) es un componente de la matriz extracelular que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se han descrito reportes que apoyan la utilidad del AH en la detección de fibrosis avanzada en diferentes hepatopatías.

Recientemente Suzuki y col. publicaron un trabajo en el cual evaluaron a 79 pacientes con EH no alcohólica, a través de la medición de AH en suero.

Después de los ajustes de acuerdo con la edad, se encontró una correlación positiva entre el grado de fibrosis y un nivel sérico elevado de AH. El valor de corte para AH fue de 46.1 μg/L, el cual tuvo una sensibilidad de 85% y una especificidad de 80%, por lo que, aunque son necesarios los estudios confirmatorios, la determinación sérica de AH puede usarse en pacientes que no son candidatos a biopsia hepática.

El Fibro–test y el Actitest son dos pruebas no invasivas que incluyen una serie de marcadores bioquímicos usados de manera común, que incluyen la $\alpha_2$ macroglobulina, la haptoglobina, la apolipoproteína A1, la bilirrubina total y la GGT (además de la ALT en el Actitest), en función de la edad y el sexo, cuyo valor en conjunto se expresa de manera numérica, con un rango de 0.00 a 1.00, que proporciona un estimado del grado de fibrosis, por lo que se ha usado como un marcador bioquímico de fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica. En un estudio reciente, Ratziu y col. evaluaron a 89 pacientes con esteatosis, elevación de transaminasas y biopsia hepática. Analizaron el grado de fibrosis histológica de F0 a F4 (F0 = no fibrosis, F1 = leve o portal o perisinusoidal, F2 = moderada o portal + perisinusoidal con o sin septos, F3 = severa y con septos fibrosos, F4 = cirrosis), aplicaron el Fibro–test y encontraron que un corte de 0.60 en el Fibro–test tenía una sensibilidad de 60% y un valor predictivo positivo de 95% para fibrosis severa. Un valor de corte de 0.30 tenía, a su vez, un valor predictivo negativo de 100% para fibrosis severa. Con base en estos resultados, el Fibro–test puede predecir de manera

confiable la presencia de fibrosis severa en pacientes con EHGNA.

Sin embargo, no existen estudios con el Actitest para inflamación, o con el Fibrotest para determinar fibrosis leve.

Para los casos en los que no es posible realizar una biopsia hepática ni se tienen disponibles los métodos no invasivos para predicción de fibrosis, existen algunas variables demográficas, clínicas y de laboratorio que en estudios de regresión logística —mediante análisis univariados y multivariados— han demostrado ser factores de riesgo para fibrosis severa en pacientes con esteatohepatitis.

En un estudio realizado en la Clínica Mayo se consideraron cuatro factores de alto riesgo para fibrosis: edad > 45 años (RR 5.6), obesidad (RR 4.3), relación AST/ALT > 1 (RR 4.3) y DM tipo 2 (RR 3.5).

## Sistema de puntaje para identificar fibrosis en EHGNA

Paul Angulo y un grupo internacional (Sydney–Australia, Bolonia, Turín–Italia y New Castle–Reino Unido) describieron un importante grupo de 733 pacientes con EHGNA confirmada por biopsia hepática, dividido en dos grupos para construir (n = 480) y validar (n = 253) el sistema de puntaje de fibrosis en pacientes con hígado graso.

Este sistema incluye en forma matemática la siguiente fórmula, que puede predecir la gravedad de la fibrosis basada en seis variables, que se describen a continuación:

> NAFLD Fibrosis Score = –1.675 + 0.037 x edad (años) + 0.094 x IMC (kg/m$^2$) + 1.13 x intolerancia a carbohidratos (ICH) (SI = 1, NO = O) + 0.99 + radio AST/ALT – O.013 x plaquetas (x10$^9$/1) – 0.66 x albumina (g/dL).

Esta fórmula tiene dos formas de aplicación y la biopsia hepática puede ser evitada en 549 (75%) de 733 pacientes con una predicción correcta en 496 (90%). Este sistema simple de puntaje separa acuciosamente a los pacientes con EHGNA con fibrosis avanzada y sin fibrosis avanzada, evitando la biopsia hepática en un número importante de pacientes, y estará disponible en la página web de la Clínica Mayo.

De esta forma, es muy probable que en el futuro el uso de este modelo evite la biopsia hepática ante la sospecha de fibrosis avanzada.

## COMPLICACIONES E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Como se describió, los pacientes pueden evolucionar dentro del espectro de la EHGNA a través de los diferentes estadios de manera progresiva, desde esteatosis hasta cirrosis hepática, pasando por esteatohepatitis y fibrosis hepática, e inclusive pueden desarrollar hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.

Los diversos estudios han tratado de determinar el grado de progresión histológica de la EHGNA. En general, la enfermedad sigue un curso estable, sin cambios bioquímicos significativos en periodos menores de cuatro años. En uno de los primeros estudios que evaluaron la progresión de la EHGNA, Lee y col. siguieron a 39 pacientes durante un promedio de 3.8 años: un paciente desarrolló insuficiencia hepática aguda, cinco progresaron hacia fibrosis en un lapso de 1.7 a 6.1 años y dos desarrollaron cirrosis. Al combinar los resultados de otros tres estudios, con un total de 28 pacientes y con seguimientos de 1 a 7 años, 3% de los pacientes mostraron una mejoría en la histología hepática, 54% no mostraron progresión y 43% progresaron en su estadio histológico, de modo que en conjunto, la mayoría de los pacientes no progresan, cerca de 50% desarrollan fibrosis progresiva, 15% fibrosis severa y de 10 a 15% desarrollan cirrosis (figura 44–4).

Una vez que los pacientes con EHGNA desarrollan cirrosis, la cual causa 12% de los casos de cirrosis, el pronóstico se ensombrece de manera similar que en los

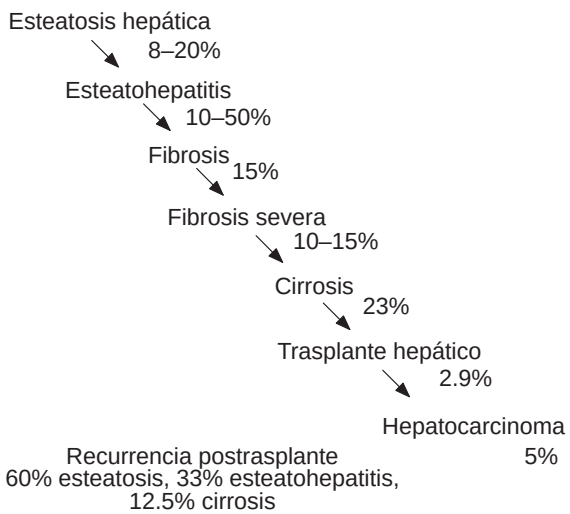



**Figura 44–4.** Historia natural de la EHGNA. (Charton M, Kasparova P, Westin S *et. al.:* Frequency of non alcoholic steatohepatitis as cause of advanced liver diseases. *Liver Transpl* 2001;7:608–614.)

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

casos de cirrosis por otras causas. Mediante las curvas de Kaplan–Meier se ha calculado que la probabilidad de supervivencia con cirrosis asociada con la EHGNA es de 67% a cinco años y de 59% a 10 años.

## TRATAMIENTO

Debido a que la patogenia de la EHGNA es compleja y muchas teorías aún están bajo investigación, el manejo de esta condición es aún empírico. Hasta el momento no existe un medicamento capaz de detener o inducir regresión de los cambios histológicos asociados con la EHGNA. Con frecuencia se indican medidas dirigidas a prevenir o controlar los factores de riesgo asociados, como la reducción de peso y el uso de medicamentos hipolipemiantes o para el control de la glucemia sérica (figura 44–5). Un esquema de los tratamientos disponibles y sus resultados se muestra en el cuadro 44–7.

### Reducción de peso

La obesidad se asocia con resistencia a la insulina y a la DM, y predispone al desarrollo de EHGNA. El ejercicio y la dieta alteran el uso de sustratos en el músculo esquelético y mejoran la resistencia a la insulina. En tres estudios publicados a finales de la década de 1990 se documentó una mejoría en los puntajes de esteatosis y necroinflamación de pacientes obesos que se sometieron a una reducción de peso de 14 a 65 kg entre 1 y 1.5 años, y perdieron al menos 10% de su peso corporal. Sin embargo, en otro estudio se demostró que un subgrupo de pacientes desarrollaban fibrosis o empeoraban su estadio histológico durante la pérdida ponderal. Al analizar el grado de pérdida de peso se observó que ningún paciente que perdiera menos de 230 g por día, o 1.6 kg por semana, desarrollaba fibrosis. Por ello, la recomendación actual inicial para sujetos obesos con EHGNA es la reducción de peso mediante dieta o ejercicio, que no exceda estos límites; es decir, que no sea más de 230 g/día o 1.6 kg/semana.

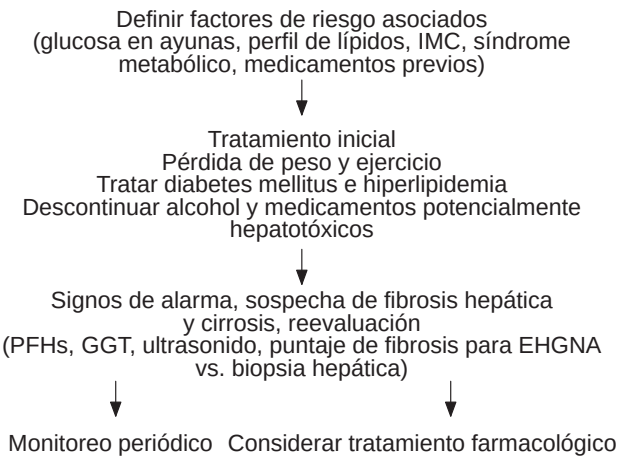



**Figura 44–5.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la EHGNA.

Se han evaluado diferentes tipos de dieta encaminados a la reducción de peso, pero la mayoría son hipocalóricos (1 200 kcal/día al principio o < 800 kcal/día en casos refractarios), con restricción de carbohidratos (< 100 g) y grasa (< 10 g), y un aporte proteico de 45 a 100 g de proteína animal. Otras medidas específicas incluyen un porcentaje mayor de grasas poliinsaturadas, que aunque mejoran la sensibilidad a la insulina, se desconoce su efecto neto sobre la histología hepática en la EH.

### Tratamiento farmacológico

#### Agentes reductores de peso

Actualmente existen dos medicamentos aprobados por la FDA *(Food and Drug Administration)* en EUA: la sibutramina y el orlistat. El primero es un supresor del apetito, y el segundo es un inhibidor de lipasas, que causa esteatorrea e inhibe hasta 30% de la absorción de grasa diaria. Ambos medicamentos han mostrado ser superiores al placebo como agentes reductores de peso; sin embargo, no hay estudios que evalúen su efecto sobre la histología hepática de la EHGNA.

#### Antioxidantes

Se han evaluado diferentes antioxidantes en el tratamiento de la EHGNA, entre los cuales están la vitamina E, el betaine, la S–adenosil–metionina y la N–acetilcisteína.

La vitamina E, o alfa–tocoferol, es un agente que disminuye la peroxidación de lípidos y suprime la expresión celular de diferentes citocinas (IL–1, IL–6, 1L–8, TNF–$\alpha$), así como la expresión del gen de colágena hepático. En un estudio con 11 niños con EHGNA, la administración de 400 a 1 200 UI de vitamina E durante 10 meses se asoció con una mejoría bioquímica.

El betaine es un componente del ciclo de la metionina, que dona grupos metilos para remetilación de homocisteína a metionina y aumenta los niveles de S–adenosilmetionina, la cual protege al hígado del depósito de triglicéridos asociado con el consumo de alcohol. En un

**Cuadro 44–7. Tratamientos usados en la EHGNA**

| Referencia | Tratamiento | Número de pacientes | Tipo de estudio | Duración del seguimiento | Respuesta bioquímica | Respuesta histológica |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dieta** | | | | | | |
| Drenick | Ayuno | 11 | Abierto | 1.5 a 3.5 meses | N/A | Variable |
| Drenick | Dieta | 7 | Abierto | 2 a 7 meses | N/A | Variable |
| Eriksson | Dieta | 3 | SC | 12 meses | Mejoría | Mejoría |
| Andersen | Dieta | 41 | Abierto | 4 a 23 meses | Mejoría | Variable |
| Rozental | Diesta estricta | 5 | Abierto | 1 a 4 semanas | No | Variable |
| **Dieta + ejercicio** | | | | | | |
| Ueno | Dieta + ejercicio | 25 | Abierto | 3 meses | Mejoría | Mejoría |
| Palmer | Dieta + ejercicio | 39 | SC | 2 a 111 meses | Mejoría | N/A |
| **Agentes reductores** | | | | | | |
| Harrison | Orlistat | 10 | Abierto | 6 meses | Mejoría | Mejoría |
| **Cirugía** | | | | | | |
| Luyckx | Gastroplastia | 505 | Abierto | 24 meses | Mejoría | Mejoría |
| Silverman | *Bypass* gástrico | 91 | SC | 2 a 61 meses | Mejoría | Mejoría |
| **Agentes citoprotectores** | | | | | | |
| Obinata | Taurina | 10 | Abierto | 6 a 17 meses | Mejoría | N/A |
| Laurin | AUDC | 24 | Abierto | 12 meses | Mejoría | Mejoría |
| Guma | AUDC | 24 | AC | 6 meses | Mejoría | N/A |
| Ceriani | AUDC | 31 | Abierto | 6 meses | Mejoría | N/A |
| **Antioxidantes** | | | | | | |
| Lavine | Vitamina E | 11 | Abierto | 4 a 10 meses | Mejoría | N/A |
| Abdelmalek | Betaine | 8 | Abierto | 12 meses | Mejoría | Mejoría |
| Gulbahar | N–acetilcisteína | 11 | Abierto | 3 meses | Mejoría | N/A |
| **Antihiperlipidémicos** | | | | | | |
| Laurin | Clofibrato | 16 | Abierto | 12 meses | No | No |
| Basaranoglu | Gemfibrozil | 46 | AA | 1 mes | Mejoría | N/A |
| Saibara | Bezafibrato | 2 | Abierto | N/R | N/A | Mejoría |
| Horlander | Atorvastatina | 7 | Abierto | 21 meses | Mejoría | Mejoría |
| Nair | Inhib. 3HMG–CoA reductasa | 13 | CC | < 6 meses | N/A | No |
| **Antidiabéticos** | | | | | | |
| Coyle | Metformina | 2 | Abierto | 4 a 11 meses | Mejoría | Mejoría |
| Caldwell | Troglitazona | 10 | Abierto | 4 a 6 meses | Mejoría | Mejoría |
| Neushwander | Rosiglitazona | 30 | Abierto | 48 semanas | Mejoría | Mejoría |
| Azuma | Pioglitazona | 7 | Abierto | 3 meses | Mejoría | N/A |
| **Combinación** | | | | | | |
| Méndez–Sánchez | Dieta *vs.* AUDC + dieta | 23 | CAC | 6 semanas | Mejoría en dos grupos | N/A |
| Akyuz | Rosiglitazona *vs.* metformina *vs.* dieta | 47 | Abierto | 12 meses | Mejoría en tres grupos | No |
| Cicek | AUDC *vs.* gemfibrozil | 34 | AC | 12 meses | Mejoría | NA |

SC: serie de casos; AC: abierto controlado; AA: abierto, aleatorio; CC: casos y controles; CAC: ciego, aleatorizado, controlado; N/A: no evaluada; N/R: no reportado. Modificado de: Neuschwander y col.

estudio con ocho pacientes con EHNA a los cuales se les administraron 20 g/día de betaine durante un año, se reportó una mejoría bioquímica e histológica.

La S–adenosil–metionina, por su parte, ha mostrado beneficio en los pacientes con esteatohepatitis asociada con el alcohol, pero su costo y su disponibilidad la convierten en una opción menos accesible para su uso en la EHGNA.

La N–acetilcisteína es un profármaco que aumenta los niveles de glutatión en los hepatocitos, disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno y protege contra el estrés oxidativo, y se ha usado en intoxicaciones por acetaminofén.

En un reporte de 11 pacientes con una dosis de 1 g/día durante tres meses se observó una mejoría en los niveles de transaminasas séricas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Sensibilizadores de insulina e hipoglicemiantes

Hay cuatro clases de agentes que mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen los niveles séricos de glucosa, y que han sido evaluados de manera limitada en la EHGNA: las biguanidas (metformina), las tiazolidinedionas (troglitazona y rosiglitazona), inhibidores de alfa–glucosidasa (acarbosa) e inhibidores de lipólisis (acipimox).

De ellos, las tiazolidinedionas son una clase nueva de medicamentos usados para el manejo de la diabetes mellitus, que aumentan o imitan los efectos de la insulina, reduciendo las concentraciones séricas de la misma, así como los de los triglicéridos y los ácidos grasos. Estos agentes también activan el factor de transcripción PPAR–$\gamma$, actúan sobre la captación de glucosa, disminuyen la distribución central de grasa, promueven la diferenciación de adipositos y alteran la termogénesis.

El primer derivado de este grupo de medicamentos, la troglitazona, había mostrado una mejoría bioquímica en cuatro de seis pacientes con EH, pero fue retirado del mercado de EUA debido a su asociación con necrosis hepatocelular.

El segundo derivado, la rosiglitazona, fue evaluado recientemente en 47 pacientes con esteatosis y elevación de ALT, a una dosis de 4 mg/día (n = 11), y comparada con la metformina a 850 mg/día (n = 12) y con la dieta (n = 24).

La dieta con ejercicio fue superior a la metformina y la rosiglitazona, los cuales no mostraron mejoría histológica después de un año de tratamiento.

## Antihiperlipidémicos

Los fibratos (clofibrato, bezafibrato y gemfibrozil) son medicamentos que disminuyen los niveles séricos y hepáticos de triglicéridos. En un estudio abierto con 16 pacientes el clofibrato no mostró una mejoría bioquímica ni histológica en la EH. El bezafibrato fue evaluado en dos pacientes y demostró una mejoría histológica, pero los resultados no han sido reportados nuevamente en grupos mayores de pacientes, ni se ha comparado con el placebo.

El gemfibrozil se comparó con el placebo y se evaluó en 46 pacientes con EH a dosis de 600 mg/día durante cuatro semanas; se observó una mejoría bioquímica. Otros hipolipemiantes (inhibidores de la 3–HMG–CoA reductasa), conocidos en conjunto como estatinas, se han evaluado de manera aislada y sólo un estudio con atorvastatina, en una muestra pequeña de pacientes, se asoció con una mejoría bioquímica e histológica.

## Agentes citoprotectores: ácido ursodeoxicólico

Se han evaluado dos agentes citoprotectores en el tratamiento de la EHGNA: la taurina y el ácido ursodeoxicólico (AUDC).

La taurina se analizó en un estudio pequeño con 10 niños, con un seguimiento de 6 a 17 meses, y mostró una mejoría bioquímica, aunque no se calificó la respuesta histológica.

El AUDC es el epímero del ácido quenodeoxicólico y parece tener efectos citoprotectores, como el reemplazo de ácidos biliares endógenos hepatotóxicos, así como efectos de estabilización de membrana e inmunomoduladores.

Varios estudios han analizado el AUDC solo o en combinación con otros fármacos. Tres estudios abiertos, con un total de 79 pacientes, evaluaron la respuesta bioquímica contra el placebo, con un seguimiento promedio de 6 a 12 meses, y se mostró una mejoría en los tres. Uno de estos estudios evaluó la respuesta histológica y se observó una mejoría en el grado de esteatosis, aunque no se evaluó la esteatohepatitis. Un estudio adicional doble ciego y controlado con placebo, realizado en México con 23 pacientes, evaluó el uso de AUDC + dieta *vs.* sólo dieta, con un seguimiento a seis semanas, y se comprobó una mejoría bioquímica similar en ambos grupos. Sin embargo, este estudio incluyó pacientes con esteatosis hepática por ultrasonido y elevación de las transaminasas, sin biopsia hepática, por lo que no se puede saber con precisión si los pacientes tenían esteatohepatitis o pertenecían al grupo de esteatosis con elevación de ALT o AST, y sin necroinflamación. Otro estudio más reciente comparó el AUDC (15 mg/kg/día) y el gemfibrozil (1 200 mg/día) en 34 pacientes con EH comprobada por biopsia, y reportó una mejoría bioquímica significativamente mayor en los pacientes tratados con AUDC.

Con base en estos estudios prometedores, se está realizando en la actualidad un estudio multicéntrico, cuyos resultados estarán disponibles muy pronto.

## Futuros medicamentos

Dada la compleja patogenia de la EHGNA, quedan por evaluar múltiples medicamentos dirigidos a diferentes componentes de la misma, incluidos los agentes que puedan corregir los desequilibrios hormonales (leptina) y los agentes que prevengan la inflamación, la activación de células inflamatorias y la migración de toxinas bacterianas (anticuerpos anticitocinas, inhibidores COX–2, antibióticos y lactobacilos), así como otros antioxidantes

(profármacos de glutatión) y medicamentos que protejan las fuentes y el almacenamiento de ATP de los hepatocitos. La pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, se ha evaluado en la hepatopatía alcohólica, pero recientemente se estudió su empleo en 13 pacientes con EH no alcohólica y seis controles. El objetivo del estudio fue determinar la cantidad de TNF–α producido por las células mononucleares en pacientes tratados y no tratados con este medicamento. Los autores encontraron que la pentoxifilina disminuyó la producción de TNF–α en ambos grupos, por lo cual podría ser motivo de estudios posteriores.

## Trasplante de hígado

Una opción para los pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma asociados con la EHGNA es el trasplante de hígado; no obstante, la mayoría de los pacientes no son buenos candidatos, debido a las enfermedades asociadas, como obesidad, complicaciones de la DM y cardiopatía. Además, se ha reportado el desarrollo y la recurrencia de EH en los pacientes que recibieron un trasplante. Finalmente, algunos de los medicamentos inmunosupresores usados después del transplante pueden predisponer al desarrollo de síndrome X e hígado graso.

## REFERENCIAS


1. Adinolfi LE, Restivo L: Does vitamin E cure nonalcoholic steatohepatitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5: 147–150.
2. Afdhal N: NAFLD: an emerging epidemic. En: *A new era in gastroenterology and hepatology.* AGA Postgraduate Course, 2004:131–139.
3. Aguilar SCA, Rojas R, Gómez PFJ *et al.:* High prevalence of metabolic syndrome in México. *Arch Med Res* 2004;35: 75–81.
4. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123:1702–1704.
5. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–1231.
6. Angulo P, Lindor K: Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Sem Liv Dis* 2001;21:81–87.
7. Akyuz F, Demir K, Ozdil S *et al.:* The effects of roziglitazone, metformine and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003;40(S1):167.
8. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L *et al.:* Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver Int* 2012;32:1242–1252.
9. Bernal RR, Sáenz LA, Bernardo ER: Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65:586–592.
10. Bernal RR: Hígado graso, esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77 (Supl 1):84–86.
11. Brunt EM: Nonalcoholic steatohepatitis. *Sem Liv Dis* 2004; 24:3–20.
12. Brunt E: Pathologic spectrum of fatty liver disease. Liver disease in the 21st century: clinico–pathologic correlates. *AASLD Postgraduate Course* 2003:65–74.
13. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M: Adiponectin, a key adipokine in obesity–related liver diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17:2801–2811.
14. Canabakan B, Sentuck H, Tuncer M *et al.:* Insulin resistance is associated with increased apoptosis and oxidative stress in NASH. *Gastroenterol* 2012;141(Suppl 1):Tu1052.
15. Carulli L *et al.:* Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): is female sex safer? *J Hepatol* 2003;40(S1):168.
16. Cicek B, Koksal A, Oguz D: Ursodeoxycholic acid and gemfibrozil in the treatment of non–alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2003;40(S1):169–170.
17. Contos MJ, Cales W, Sterling RK *et al.:* NAFLD and NASH: important diseases before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:363–373.
18. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C *et al.:* Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1133–1141.
19. Dehesa M: Esteatosis hepática: ¿epidemia silenciosa? En: Valdovinos MA, Milke P, Uscanga L (eds.): *Gastroenterología, hepatología y nutrición basadas en evidencias.* 1ª ed. Masson, 2002:231–240.
20. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome N: Systematic review: the diagnosis and staging of non–alcoholic fatty liver disease and non–alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Thert* 2011;33:525–540.
21. Duman DG, Ozdemir FT, Demiralp E *et al.:* Pentoxifylline (POF) inhibits TNF–alpha production by peripheral blood mononuclear–cells (PBMC) in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2003;40(S1):171.
22. Duvnjac M, Tomasik V, Gomercic M *et al.:* Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol* 2009;60(Suppl 7):57–66.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
24. Farrell G: Mechanisms of fatty liver disease. Liver disease in the 21st century: clinico–pathologic correlates. *AASLD Postgraduate Course* 2003:75–80.
25. Fernald LC, Gutiérrez JP *et al.:* High prevalence of obesity among the poor in Mexico. *JAMA* 2004;291:2144–2155.
26. Fletcher LM, Kwoh GI, Powell EE *et al.:* Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1991;13:455–459.
27. Grandison GA, Angulo P: Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis* 2012;16:567–585.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

28. Guma G *et al.:* Ursodeoxicholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997;26:387A.
29. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA *et al.:* Long–term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2493–2499.
30. Hojo M, Watanabe S: Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2011;41:209–221.
31. James OFW, Day CP: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495–501.
32. Laurin J, Lindor KD *et al.:* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non–alcoholic–induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464–1467.
33. Lavine JE: Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatrics* 2000;136:734–738.
34. Lee YS, Evans A, Kim D *et al.:* Prevalence of fatty liver disease: a community–based autopsy study. *Gastroenterol* 2012;141(Suppl 1):Tu1054.
35. Lizardi CJ, Becerra LI, Chávez TNC *et al.:* Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:453–459.
36. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ: Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–438.
37. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A *et al.:* Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222–226.
38. Mahady SE, George J: Management of nonalcoholic steatohepatitis: an evidence–based approach. *Clin Liver Dis* 2012;16:631–645.
39. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G *et al.:* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–923.
40. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T *et al.:* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterol* 1999;116:1413–1419.
41. McCullough A: Controversies in NAFLD. Controversy 1, Steatosis and hepatitis C: prognostic significance. Liver disease in the 21st century: clinico–pathologic correlates. *AASLD Postgrad Course* 2003:82–86.
42. McGill DB, Humpherys SR, Baggestoss AH, Dickson ER: Cirrhosis and death after jejunoileal shunt. *Gastroenterology* 1972;63:872–877.
43. McHutchison J: Controversies in NAFLD. Controversy 1, Steatosis and hepatitis C: response to therapy. Liver disease in the 21st century: clinico–pathologic correlates. *AASLD Postgrad Course* 2003:88–92.
44. Méndez SN, González V, Pichardo BR, Uribe M: Weight reduction and ursodeoxicholic acid in subjects with nonalcoholic fatty–liver disease: a randomized, double–blind, placebo–controlled trial (abstract). *Hepatology* 2002;36:412A.
45. Moylan C, Yang H, Pang H *et al.:* Epigenetic regulation of gene expression. *Gastroenterol* 2012;141(Suppl 1):CA823.
46. Musso G, Cassader M, De Michieli F, Rosina F, Orlandi F *et al.:* Nonalcoholic steatohepatitis *versus* steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology* 2012;56:933–942.
47. Nair S, Wiseman M: HMG–CoA reductase inhibitors in no alcoholic fatty liver disease: is their potential hepatotoxicity an issue in these patients? A case–control study based on histology. *Hepatology* 2002;36:409A.
48. Neuschwander BA, Caldwell S: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202–1219.
49. Ogawa Y *et al.:* Soluble CD4 are a useful hallmark of liver inflammation and predictor for progression of cirrhosis in NASH. *Gastroenterol* 2012;141(Suppl 1):Tu1044.
50. Pagadala MR, McCullough AJ: The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2012;16:487–504.
51. Pascale A, Pais R, Ratziu V: An overview of nonalcoholic steatohepatitis: past, present and future directions. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:415–423.
52. Poynard T, Munteanu M, Imbert BF *et al.:* Diagnostic value of biochemical markers (NASH Test) for the prediction of non alcoholosteatohepatitis in patients with non–alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34–50.
53. Ratziu V, Calvez SL, Messous D: Diagnostic value of biochemical markers (fibrotest) for the prediction of liver fibrosis in patients with non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2003;40(S1):175–179.
54. Roesch DF, Dorantes CA, Carrillo TMG *et al.:* Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiados en la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:447–452.
55. Rozental P, Biava C, Spencer H *et al.:* Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Am J Dig Dis* 1967;12:198–208.
56. Sebastián G, Alberti A: Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12:3682–3694.
57. Simionov I, Gheorghe L, Constantinescu A, Iacob R: Prevalence and significance of steatosis in subjects with normal hepatic function tests. *J Hepatol* 2003;40(S1):176.
58. Shen J, Link YH, Wong G *et al.:* Non–invasive diagnosis of NASH by combined serum biomarkers. *Gastroenterol* 2012;131(Suppl 1):Mo936.
59. Shen J, Chan HL, Wong GL, Choi PC *et al.:* Non–invasive diagnosis of non–alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol* 2012;56:1363–1370.
60. Skelly M, Ryder J: Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195–199.
61. Suzuki A, Angulo P, Lymp J *et al.:* Hyaluronic acid, an accurate serum marker for advanced fibrosis among nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;34(S1):503A.
62. Torres DM, Williams CD, Harrison SA: Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:837–858.
63. Van Wagner LB, Rinella ME: The role of insulin–sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2011;4:249–263.
64. Vong S, Bell B: Chronic liver disease mortality in the United States, 1990–1998. *Hepatology* 2004;39:476–483.
65. Wanless IR, Shiota K: The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four–step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Sem Liv Dis* 2004; 24:99–106.

Capítulo 45

# Cirrosis hepática

*Aldo Torre Delgadillo, Enrique Coss Adame*

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática se considera el extremo de la afección hepática y la vía final de manifestaciones clínicas entre las que destacan las de insuficiencia hepática y de hipertensión portal.

Se considera la cirrosis hepática un problema que causa impacto social y económico, puesto que afecta a una gran proporción de pacientes en edad económicamente activa.

El hígado tiene una gran función en la homeostasis, pues procesa el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos, lípidos y vitaminas.

Es también fuente del metabolismo de colesterol, de los factores de la coagulación y de la depuración de toxinas, incluyendo medicamentos.

La forma en que ocurre daño hepático proviene entonces de múltiples vías y finalmente, de mantenerse, el resultado final será la cirrosis hepática.

La cirrosis fue descrita por primera vez en 1685 por John Baum, cuando se percató del aspecto granular de su superficie en ciertas enfermedades que afectaban al hígado.

Años más tarde, Laennec introdujo en 1862 la palabra cirrosis (del griego *Kirrhos)* para referirse al color café naranja de los nódulos y distinguirla así de otras afecciones hepáticas que también son producidas por el alcohol.

Finalmente, se consideró que la palabra cirrosis deriva del griego *Skirhlos,* que significa "duro", por tener relación con la consistencia fibrosa de las lesiones hepáticas en el alcoholismo crónico.

## DEFINICIÓN

No existe una definición específica, pero se puede considerar la cirrosis como una condición progresiva fibrosante y difusa que afecta al hígado alterando su arquitectura normal, caracterizada por la presencia de daño celular, fibrosis y nódulos de regeneración, acompañada de depósitos de colágena; éstos forman puentes de tejido fibroso, de distribución variable y afectan profundamente la circulación del flujo sanguíneo del parénquima hepático, que se acompaña de insuficiencia hepática e hipertensión portal.

## EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, con prevalencias diferentes y etiologías diversas dependiendo del sitio donde se analicen: en México se considera la sexta causa de muerte general y la tercera en hombres de 15 a 64 años de edad, según el INEGI, con 6 042 muertes y una tasa de 11.9 por cada 100 000 habitantes en el año 2001; constituye una de las 10 principales causas de hospitalización. En material de autopsia de los diferentes hospitales del Sector Salud se estableció que la cirrosis había sido la causa de defunción en 22.6% de los casos en el Instituto Nacional de la Nutrición, en 15.7% en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del IMSS; en el Hospital de "La Raza" de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la misma Institución fue de 7.0% y en el Hospital General de la Secretaría de Salud, de 11.8%. Anualmente se atienden en la República 11 693 casos nuevos.

Es difícil determinar las principales etiologías en México debido a la falta de estudios epidemiológicos multicéntricos, pero se considera la cirrosis hepática alcohólica la principal causa en hombres vistos en hospitales de segundo nivel de atención, siendo la cirrosis posnecrótica asociada a virus de hepatitis C la segunda causa.

En EUA se considera la octava causa de muerte considerando 27 250 decesos o muertes tan sólo en 2002.

Cualquier daño hepático crónico puede cursar con una hepatopatía crónica asociada que puede progresar a cirrosis. Existen numerosos mecanismos fisiopatológicos de daño, pero una sola vía final común que resulta en fibrosis de parénquima hepático. Se ha determinado que es necesaria la destrucción de 80 a 90% del parénquima hepático para que se manifieste insuficiencia hepática en forma clínica. Es en este momento cuando las complicaciones asociadas a la cirrosis sobrevienen.

## ETIOLOGÍA

Existen múltiples procesos que conllevan al desarrollo de cirrosis hepática; de éstos, las causas más comunes varían de acuerdo con el lugar donde se examinen. Sin embargo, las causas más frecuentes son:

1. Alcoholismo.
2. Enfermedades virales crónicas (virus B y C).
3. Hígado graso no alcohólico.
4. Hemocromatosis.
5. Obstrucción.
6. Cirrosis biliar primaria.

El resto de las causas de cirrosis se resumen en el cuadro 45–1.

**Cuadro 45–1. Etiología de la cirrosis hepática**

| |
|---|
| **Causas comunes** |
| Alcohol |
| Hepatitis crónica por virus B y C |
| Hígado graso no alcohólico |
| Hemocromatosis |
| Cirrosis biliar primaria o secundaria |
| **Causas menos comunes** |
| Hepatitis autoinmunitaria |
| Drogas y toxinas |
| Enfermedad metabólica genética |
| • Deficiencia de $\alpha_1$–antitripsina |
| • Alteraciones de los aminoácidos (tirosinemia) |
| • Alteraciones del metabolismo de las sales biliares |
| • Alteraciones de los carbohidratos (intolerancia a la fructosa, enfermedad de depósito de glucógeno) |
| • Alteración de los lípidos (abetalipoproteinemia) |
| • Porfiria |
| • Defectos del ciclo de la urea |
| • Enfermedad de Wilson |
| Misceláneos |
| • Enfermedad granulomatosa del hígado |
| • Fibrosis portal idiopática |
| • Enfermedad poliquística del hígado |
| Infección |
| • Brucelosis |
| • Sífilis terciara o congénita |
| • Equinococosis |
| • Esquistosomiasis |
| Anomalías vasculares |
| • Congestión hepática pasiva por falla cardiaca derecha, pericarditis |
| • Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Osler–Weber–Rendu) |
| Enfermedad venooclusiva del hígado |

## FISIOPATOLOGÍA

Son numerosos los trabajos dedicados a la descripción de los mecanismos que originan los cambios estructurales en el hígado y que conforman las características morfológicas del hígado cirrótico. Los mecanismos patogénicos más estudiados son: necrosis, inflamación, fibrosis, regeneración y alteraciones vasculares, que se encuentran presentes independientemente de cuál sea la causa que origine la cirrosis.

### Necrosis

La muerte de las células hepáticas es uno de los principales elementos que se pueden observar. Se requiere que el proceso de destrucción sea crónico, y suele producirse por hipoxia y alteraciones de la membrana del hepatocito por peroxidación de los lípidos que la componen. Las células de Kupffer pierden su capacidad depuradora de toxinas y todas estas sustancias alteran las mitocondrias, los lisosomas y finalmente el núcleo, con el consiguiente colapso celular.

Los pacientes alcohólicos con daño hepático agudo presentan necrosis por aumento de la oxidación del etanol y disminución del flujo sanguíneo hepático, que conllevan a la elevación de los niveles sanguíneos de acetaldehído e hipoxia centrolobulillar.

En la cirrosis poshepatitis, la persistencia del virus y su replicación dan lugar a reacciones inmunológicas que desencadenan la necrosis en puente e inflamación y fibrosis del hígado.

La necrosis atrae por mecanismos humorales la presencia de linfocitos y macrófagos, que rodean los focos de necrosis. Se liberan leucotrienos, que alteran un mayor número de células inflamatorias y condiciones de hipoxia y tienen un mayor efecto necrótico sobre ellas. Los macrófagos liberan citocinas necrógenas para la célula hepática y así es como se perpetúa la necrosis.

## Fibrosis

La característica más importante de la cirrosis hepática es el aumento en la producción y depósito de la colágena. Se ha demostrado que el hígado cirrótico tiene de dos a seis veces más cantidad de colágena que el hígado normal. La colágena tipo I y III y los componentes de la membrana basal se encuentran elevados en el cirrótico.

No se sabe aún con certeza si este aumento de la colágena es a expensas de los fibroblastos o de las células perisinusoidales o parenquimatosas, aunque se han demostrado en ellas la presencia de enzimas colagenopirililoxidasas o hidroxilasas aumentadas.

Tanto en el ser humano como en animales de experimentación se ha demostrado un aumento de la poza de prolina libre que se correlaciona directamente con el contenido total de colágena. Estos cambios que se aprecian en las pozas de aminoácidos libres se acompañan de cambios en el RNA que pudieran estar relacionados no sólo con la síntesis de colágena, sino también con la regeneración.

Interesa también en la fisiopatología de la cirrosis explicar por qué, además de estar incrementada la síntesis de colágena, existen cambios en la degradación de ésta. En animales cirróticos inducido por tetracloruro de carbono se ha demostrado que la actividad colagenolítica disminuye, lo cual se agrega al incremento en su síntesis. Por ello serían dos los factores que pudieran determinar el incremento de tejido colágeno en los pacientes cirróticos.

Uno de los aspectos más importantes que permanecen aún sin resolver en la cirrosis hepática es la relación que existe entre infiltración, daño celular y aumento en el depósito de tejido colágeno. Es posible que el mecanismo empiece mediante la proliferación de células encargadas de sintetizar colágena, favoreciendo la formación de colágena por células previamente existentes, o bien que haya inhibición en la degradación del mismo.

## Regeneración

La regeneración hepática ha sido estudiada ampliamente, sobre todo desde el punto de vista experimental, así como en humanos, en los que se ha realizado hepatectomías parciales. En ellos se puede apreciar con claridad la gran capacidad que tiene el hígado para regenerarse hasta lograr nuevamente adquirir una masa de tejido hepático similar en tamaño y peso al inicial. Los mecanismos que regulan la regeneración hepática no han sido aún totalmente aclarados.

Se han considerado hasta la actualidad diferentes mecanismos que lo regulan: sustancias como el $Ca^{+}$, el AMP cíclico y la calmodulina, factores desencadenantes y moduladores de los cambios en el RNA mensajero y productos específicos en la iniciación de la síntesis de DNA, y finalmente la existencia de receptores en la membrana de los hepatocitos que responden a los estímulos que modulan la respuesta proliferativa.

## Trastornos vasculares

Conforme progresa la fibrosis, la circulación en el interior del hígado se compromete. Los vasos se desplazan hacia la periferia de los nódulos y se provoca la formación de cortocircuitos en su interior, que propician la isquemia de las zonas centrolobulillares. Esta alteración genera la creación de estasis de la circulación portal, que desarrolla un incremento de la presión en su interior y establece la formación de cortocircuitos hacia la circulación sistémica.

# ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista anatomopatológico la cirrosis hepática se caracteriza por el hallazgo de los siguientes elementos histológicos:

a. Fibrosis cicatrizal progresiva y no reversible.
b. Cicatrización difusa que afecta habitualmente la totalidad de la glándula.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

c. Nódulos de regeneración.
d. Lesiones necróticas.
e. Infiltrado inflamatorio, fundamentalmente linfocitos.
f. Profunda modificación de la arquitectura normal de la glándula.

Los anteriores pueden ser originados por diferentes agentes etiológicos, como ya se mencionó.

## Cirrosis portal

Denominada también de Laennec o de tipo C, es la más frecuente en el medio mexicano. En ella la glándula hepática habitualmente es más pequeña de lo normal, con un peso de 1 000 a 1 200 kg, de color amarillo naranja, con superficie uniforme y de aspecto micronodular. Al corte se aprecia dureza, ratificándose el aspecto micronodular, con nódulos no mayores de 3 mm de diámetro, turgentes, de color amarillo pardo y delimitados por trabéculas grisáceas.

Microscópicamente existe gran proliferación fibrosa, aumento de los espacios portales que tienen infiltrado inflamatorio crónico inespecífico. Esta proliferación fibrosa produce la disección de los lobulillos y se interconecta con otros espacios portales. Los hepatocitos están en desorden y muestran un grado variable de esteatosis. Las venas centrolobulillares están incluidas en las trabéculas fibrosas y son difíciles de apreciar. Es común observar nódulos de regeneración de hepatocitos y ocasionalmente se pueden apreciar cuerpos de inclusión hialina alcohólica de Mallory.

## Cirrosis necrótica

Se la denomina también cirrosis tipo A, posnecrótica de nódulos gruesos. Macroscópicamente el hígado es de menor tamaño y peso que el normal, de color café con zonas verdes o rojas por colestasis o hemorrágicas. La superficie es irregular, con grandes nódulos y cicatrices fibrosas anchas y profundas. Los nódulos son de más de 3 cm de diámetro.

Microscópicamente la característica más sobresaliente es la notable cicatrización irregular, por la extensa destrucción de los lobulillos hepáticos. Hay infiltrado de linfocitos mononucleares y entre las bandas de tejido fibroso se puede apreciar parénquima hepático con activa proliferación regeneradora que produce los nódulos voluminosos, con desorganización de los hepatocitos.

Esta cirrosis se diferencia de la portal por el tamaño de las bandas de tejido fibroso, la destrucción completa de los lobulillos, la condensación de las triadas portales y la ausencia de esteatosis.

## Cirrosis biliar

Es secundaria a la gran retención de pigmentos biliares. Macroscópicamente el hígado es de dimensión y peso normales o ligeramente mayores. La superficie externa es finamente granular, de color verde intenso.

Microscópicamente se observan bandas de tejido cicatricial finas, que se extienden de un espacio porta al otro. Es lesión de conductos y conductillos biliares que condicionan acúmulo biliar con formación de "lagos biliares". Hay gran proliferación y regeneración celular e intensa infiltración leucocitaria.

La cirrosis biliar primaria se distingue de la secundaria porque en ella predomina la presencia de células plasmáticas y porque existen acúmulos de linfocitos y folículos linfoides en las cicatrices periportales.

## Cirrosis congestiva

Es producida por la congestión pasiva y crónica de sangre, originada por cualquier trastorno en el retorno venoso del hígado hacia el corazón. Macroscópicamente el hígado es normal o está aumentado de tamaño y peso, es de color rojo vinoso, de consistencia discretamente aumentada, y la superficie muestra el dibujo lobulillar, sustituido por finos gránulos de color café rojizo, rodeado de delgadas trabéculas grisáceas (figura 45–1).

Microscópicamente, al inicio la congestión pasiva es de tipo común y en ella destaca la congestión hepática,

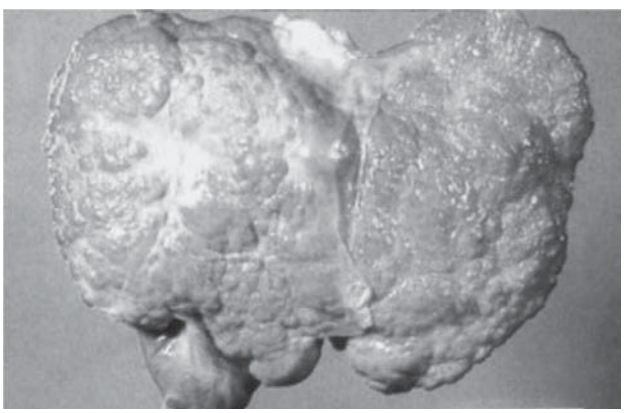


**Figura 45–1.** Aspecto macroscópico del hígado en una cirrosis posnecrótica. Nótese la irregularidad de la superficie donde se aprecian las zonas de fibrosis y grandes nódulos.

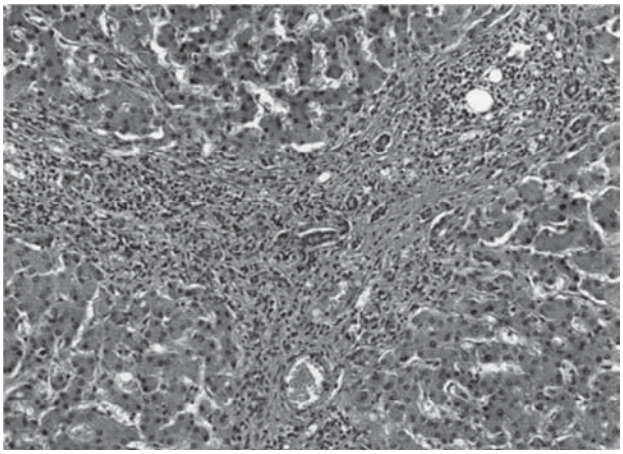


**Figura 45–2.** Corte histológico con tinción de hematoxilina–eosina en el que se aprecia la distorsión del parénquima hepático con necrosis celular y la presencia de bandas de tejido fibroso entre los espacios porta. (Aumento 40X.)

con venas centrolobulillares y capilares sinusoides muy dilatados y llenos de sangre. Existe atrofia y necrosis anóxica de los hepatocitos centrolobulillares. Posteriormente, si el daño persiste, se aprecia una imagen característica denominada "inversión del lobulillo hepático", en la cual la fibrosis delimita pequeños nódulos en el parénquima, de dimensiones muy similares a las de un lobulillo, aunque los centros están constituidos por triadas portales y no por venas centrolobulillares que han desaparecido. Existe además poca regeneración (figura 45–2).

Existen otras formas de cirrosis, las cuales no son motivo de una descripción detallada por su poca frecuencia en el medio mexicano.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Síntomas

La cirrosis es por lo general una enfermedad asintomática en la mayoría de los enfermos hasta que sobreviene descompensación. Por esta razón se debe interrogar sobre factores de riego para el desarrollo de esta enfermedad, como consumo de alcohol, conductas de riesgo para contraer virus de la hepatitis B (áreas endémicas, conductas sexuales, uso de drogas intravenosas) o de la hepatitis C (principalmente por vía transfusional). Es importante conocer los antecedentes familiares y la historia de enfermedades autoinmunitarias. Por lo general la cirrosis compensada se manifiesta de manera inespecífica con pérdida de peso, debilidad, fatiga; puede encontrarse osteoporosis como resultado de mala absorción de vitamina D. En ocasiones los pacientes son referidos a la consulta de gastroenterología debido a la alteración de pruebas de funcionamiento hepático.

La enfermedad descompensada es aquella en la cual se encuentran complicaciones relacionadas con la insuficiencia hepática y la hipertensión portal; estas manifestaciones son: ascitis, encefalopatía hepática y sangrado variceal. Puede presentarse prurito como manifestación inicial, así como ictericia. En ocasiones la forma de inicio es mediante sangrado gastrointestinal que a su vez condiciona encefalopatía hepática. También es frecuente la aparición de distensión abdominal como única manifestación.

### Exploración física

Ésta puede representar una variedad de hallazgos que pueden ser también el único dato que oriente a enfermedad hepática. Se puede encontrar hipertrofia parotídea, que sucede en los pacientes por excesivo consumo de alcohol más que por ser una manifestación de hepatopatía. Se debe buscar a nivel ocular el anillo de Kayser–Fleischer, que se debe a un depósito de cobre alrededor de la córnea, patognómico de enfermedad de Wilson.

Hay que valorar la presencia de ictericia escleral. A nivel torácico es frecuente encontrar angiomas en araña (teleangiectasias) que se encuentran sobre todo a nivel de tórax superior. El número se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática y se ha relacionado con un aumento del riesgo de sangrado variceal. En los hombres se encuentra ginecomastia. A nivel de los miembros superiores se puede observar en las uñas bandas blanquecinas horizontales, conocidas como uñas de Muehrcke, o la presencia de una base blanquecina en los dos tercios proximales y coloración rojiza en el tercio distal, conocidas como uñas de Ferry. También puede verse eritema palmar e hipotrofia tenar e hipotecar, y en las manos también se encuentra la contractura Dupuytren.

A nivel de abdomen se hallan colaterales vasculares *(caput medusae)*, ascitis que puede llegar a ser incluso a tensión; puede haber esplenomegalia y en el hombre se observa atrofia testicular y pérdida de la distribución normal del vello genital.

Con menor incidencia se presenta osteoartropatía hipertrófica o dedos en palillos de tambor. A nivel torácico puede apreciarse el soplo de Cruveilhier–Baumgarten, que se presenta en los pacientes con hipertensión

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 45–3.** Paciente con ascitis a tensión. Nótese la hernia de la cicatriz umbilical y la discreta red venosa colateral.

portal, y se puede percibir el *fetor hepaticus*, un olor dulce. En casos de encefalopatía hay que buscar en las manos asterixis, así como el signo de la rueda dentada.

El signo que confirma la presencia de ascitis es la matidez en el flanco a la percusión y se encuentra en el paciente en decúbito supino, ya que la posibilidad de tener ascitis en ausencia de este signo es menor de 10%, siendo positivo el mismo cuando se encuentra al menos 1 500 mL de líquido de ascitis (figura 45–3).

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

No hay pruebas diagnósticas específicas para la cirrosis. Las pruebas de función hepática no se correlacionan exactamente con la magnitud del daño crónico, aunque hay ciertos parámetros para predecir el riesgo hepático en conjunto con manifestaciones clínicas. Se debe solicitar citología hemática completa, tiempos de coagulación y pruebas de función hepática a todos los pacientes. En relación a las causas especificas se puede solicitar perfil viral, para hepatitis C y D, anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, anticuerpos antimitocondriales, un perfil de hierro con ferritina y mutaciones para el gen de la hemocromatosis (HFE).

Para la enfermedad de Wilson es necesario determinar ceruloplasmina y niveles de cobre sérico, así como determinación de cobre en orina de 24 h. La determinación de $\alpha 1$ antitripsina también se puede llevar a cabo en el contexto apropiado. Los pacientes con alcoholismo crónico presentan por lo general una relación AST: ALT incrementada.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

Sugieren la presencia de cirrosis y por lo general se utilizan para detectar complicaciones de la cirrosis, como ascitis, trombosis de la vena porta o suprahepáticas, hepatoesplenomegalia y carcinoma hepatocelular.

### Ultrasonido

El ultrasonido con Doppler debe ser el primer estudio por realizar en el paciente cirrótico, ya que no tiene potencial de daño y es económico. Puede encontrarse incremento de la ecogenicidad, presencia de la nodularidad y en enfermedad avanzada apariencia de un hígado pequeño y multinodular. Mediante el Doppler también se puede ver disminución del flujo portal, aumento en el tamaño del bazo, así como circulación colateral.

### TAC y RMN

Son por lo general poco sensibles para detectar cambios en etapas tempranas, pero pueden ser de gran utilidad para detectar la presencia de nódulos displásicos o carcinoma hepatocelular, y pueden tener mayor resolución para el diagnóstico para trombosis de la vena portal. Sin embargo, son estudios caros, así que deben llevarse a cabo sólo en situaciones específicas.

### Biopsia hepática

Ésta debe realizarse cuando se haya contemplado una evolución no invasiva y no se llegue a confirmar el diagnóstico de cirrosis. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico por biopsia va de 80 a 100% y depende del tamaño y el número de las muestras y del método de obtención (percutáneo, transyugular o abierto).

### Endoscopia

Es conveniente determinar la presencia de varices esofágicas o del *fundus* gástrico para determinar indirectamente la severidad de la hipertensión portal y su manejo adecuado para prevenir o tratar la complicación más grave de la cirrosis (figura 45–4).

## COMPLICACIONES

### Ascitis

La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal se presenta en 85% de los pacientes con cirrosis y sólo



**Figura 45–4.** Imagen endoscópica de paquetes varicosos en el tercio distal del esófago.

15% tienen ascitis no relacionada con enfermedad hepática. En todo paciente con ascitis, en especial en aquellos de primer contacto, se debe realizar estudio del líquido de ascitis. El estudio inicial es el gradiente de albúmina sérica–ascitis (GASA). Se determina por la sustracción de albúmina del líquido de ascitis a la sérica. Un gradiente mayor de 1.1 tiene una asociación con hipertensión portal con 96% de sensibilidad. De ser menor de 1.1 deberá investigarse otras causas, como carcinomatosis peritoneal, tuberculosis y enfermedades pancreáticas. Se pueden realizar más estudios al líquido de ascitis y deberán ser orientados en relación a la orientación clínica.

## Peritonitis bacteriana espontánea

Se define como la presencia de 250 PMN o más por mL con cultivo positivo. Pueden existir otras variantes que se consideran un espectro de la peritonitis bacteriana, como la presencia de menos de 250 PMN con cultivo positivo conocida como bacteriascitis, o más de 250 PMN pero con cultivo negativo o peritonitis neutrocítica con cultivo negativo.

En general el consenso es dar tratamiento como PBE; sin embargo, los pacientes pueden ser manejados de manera ambulatoria con seguimiento estrecho. Se debe considerar profilaxis con antibióticos a los pacientes con ascitis y sangrado variceal; la duración deberá ser de siete días y se acepta norfloxacino o amoxacilina–clavulanato.

## Encefalopatía hepática

Es una manifestación neuropsiquiátrica secundaria a cortocircuitos portosistémicos como resultado de la hipertensión portal. Se ha postulado la hiperamonemia como factor principal. Sin embargo, se han considerado teorías de falsos neurotransmisores, aminoácidos ramificados entre otros. Además, puede existir encefalopatía hepática clínica a la que es evidente, y encefalopatía hepática mínima que sólo se detecta mediante pruebas neuropsicológicas. El tratamiento es a base de dieta, ejercicio (para aumentar masa muscular capaz de depurar amonio), acidificación del colon mediante lactosa y lactulosa, además de antibióticos como neomicina, rifampicina y metronidazol. Por ultimo se utilizan precursores de aminoácidos ramificados como L–ornitina–L–aspartato (cuadro 45–2).

## Sangrado variceal

Es el sangrado por varices esofágicas o gastropatía congestiva sin otra fuente identificable.

La profilaxis primaria se lleva a cabo por dos vías: medicamentos con B–bloqueadores (propanolol, nadolol) hasta conseguir 55 a 60 lpm, o 25% del basal o vía endoscópica con ligadura de varices. Esto también se aplica como profilaxis secundaria posterior a un evento hemorrágico.

**Cuadro 45–2. Grados de encefalopatía hepática**

| | Cambios en el estado mental | Alteraciones neuromusculares |
|---|---|---|
| Grado I | Bradipsiquia, inversión del ciclo del sueño, disminución de la atención, irritabilidad | Falta de coordinación motora, alteraciones de la escritura |
| Grado II | Somnolencia, desorientación, alteraciones de la personalidad, comportamiento inapropiado | Asterixis, disartria, ataxia |
| Grado III | Estupor, amnesia, desconexión del medio, habla incomprensible | Asterixis más intensa |
| Grado IV | Coma | Hiperreflexia, signo de Babinski, postura de descerebración |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 45–3. Criterios diagnósticos del síndrome hepatorrenal**

| |
|---|
| **Criterios mayores** |
| Enfermedad hepática aguda o crónica con insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal |
| Tasa de filtración glomerular baja, con creatinina sérica > 1.5 o depuración de creatinina < de 40 mL/min |
| Ausencia de nefrotóxicos, choque, infección o pérdida significativa de líquidos |
| Ausencia de mejoría después de suspender los diuréticos y expansión de volumen con 1.5 L de solución salina |
| Proteinuria < 0.5 g/dL y ausencia de daño renal parenquimatoso u obstrucción por ultrasonido renal |
| **Criterios menores** |
| Volumen urinario < 500 mL/día |
| Sodio urinario < 10 mEq/L |
| Osmolaridad urinaria mayor que la plasmática < 50 eritrocitos por campo de alto poder |
| Concentración sérica < 130 mEq/L |

En el sangrado agudo el tratamiento endoscópico es el mejor.

Se puede utilizar octreotide, que disminuye la presión del territorio esplácnico. En caso de no contar con endoscopia se puede utiliza la sonda de Sengstaken–Blakemore con asistencia ventilatoria mecánica.

## Síndrome hepatorrenal

Es una falla renal funcional en ausencia de enfermedad renal intrínseca que se observa en los pacientes con cirrosis hepática avanzada o agudización de la misma. Existen criterios para el diagnóstico según el Club Internacional de Ascitis (cuadro 45–3).

Pueden existir dos tipos:

1. El tipo I es de curso agudo, con incrementos de 2.5 mg/dL o depuración de menos de 20 mL/mL y sobrevida de dos semanas sin intervención.
2. El tipo II es de curso más insidioso, elevación de creatinina a 1.5 mg/dL, ascitis resistente a diuréticos e instauración en meses, y de mejor pronóstico.

**Cuadro 45–4. Escala de Child–Turcotte–Pugh para valorar la gravedad de la enfermedad hepática**

| Variables | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| Encefalopatía | No | 1 a 2 | 3 a 4 |
| Ascitis | No | Leve | Tensión |
| Tiempo de protrombina (sec) | < 4 | 4 a 6 | > 6 |
| INR | < 1.7 | 1.7 a 2.3 | > 2.3 |
| Albúmina | > 3.5 | 2.8 a 2.3 | < 2.8 |
| Bilirrubina | < 2 | 2 a 3 | > 3 |

Puntuación: 5–6 = grado A; 7–9 = grado B; 10–15 = grado C.

## PRONÓSTICO

Hay diferentes escalas para estimar el pronóstico de los pacientes con enfermedad hepática. La que se utiliza más comúnmente es la escala de Child–Turcotte–Pugh (cuadro 45–4). En términos generales se ha determinado que discrimina a pacientes en riesgo de muerte en procedimientos quirúrgicos, siendo de 10% para grado A, de 30% para grado B y de 82% para grado C. Asimismo, la presencia de la primera descompensación modifica radicalmente la sobrevida del paciente cirrótico (figura 45–5).

Por otra parte, se ha introducido en forma paulatina la escala MELD *(Model for End stage Liver Disease)* como una escala con mayor capacidad de discriminación. Las variables que analiza son niveles de bilirru-

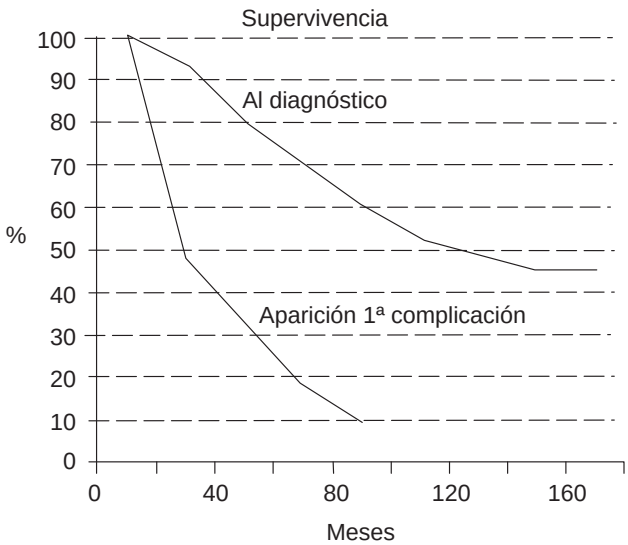



**Figura 45–5.** Pronósticos de la cirrosis compensada. Factores de mal pronóstico: edad, varices esofágicas, bilirrubina, protrombina.

bina, creatinina e INR. Más interesante es el hecho de la reversión de la fibrosis en diferentes experiencias alrededor del mundo. Éste es el caso de pacientes con tratamiento para hepatitis C o B en los que se observa reversión de la fibrosis. Esto indica que la fibrosis hepática es un proceso dinámico y que puede ser detenido con las estrategias apropiadas.

## REFERENCIAS


1. Abdi W, Millan JC, Mezey E: Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979;139:667–669.
2. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P *et al.:* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–176.
3. Blei AT, Cordoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968–1976.
4. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG *et al.:* Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40:652–659.
5. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO: The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982;247:1164–1166.
6. Cordoba J, López HJ, Planas M, Sabin P, Sanpedro F *et al.:* Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38–43.
7. Coss AE, Torre DA: Cirrosis hepática. En: Roesch DF: *Gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:413–418.
8. Davern TJ, Scharschmidt BF: Biochemical liver tests. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 7ª ed. Filadelfia, Saunders, 2002:1236–1248.
9. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS *et al.:* Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000;46:2027–2049.
10. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS *et al.:* Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050–2068.
11. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA: Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988;83:723–726.
12. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jiménez W *et al.:* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229–236.
13. Gines P, Torre A, Terra C, Guevara M: Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:57–62.
14. Heidelbaugh JL: Cirrhosis and chronic liver failure. Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Phys* 2006:74:756–762.
15. Hoefs JC: Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983;102:260–273.
16. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. 2002.
17. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T *et al.:* Viral–induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:591–596.
18. Jalan R, Hayes PC: UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. British Society of Gastroenterology. *Gut* 2000;46(Suppl 3–4):III1–III15.
19. Kershenobich D: Fibrosis hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77(Supl 1):90–91.
20. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, Nasseri Moghaddam S, Merat S *et al.:* Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:344–347.
21. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J: Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122:730–735.
22. Neimark E, Schilsky ML, Shneider BL: Wilson's disease and hemochromatosis. *Adoles Med Clin* 2004;15:175–194.
23. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P *et al.:* Non–invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999;31:867–873.
24. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA *et al.:* The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215–220.
25. Runyon BA, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:841–856.
26. Simonovsky V: The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999;72:29–34.
27. Skelly MM, James PD, Ryder SD: Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195–199.
28. Solana LJ: Complicaciones de la cirrosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77(Supl 1):92–93.
29. Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I: Is MARS system enough for *A. phalloides*–induced liver failure treatment? *Human Experiment Toxicol* 2010;29:823–832.
30. Stankovic Z, Csatari Z, Deibert P, Euringer W, Blanke P *et al.:* Normal and altered three–dimensional portal venous hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Radiology* 2012;262:862–873.
31. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ *et al.:* Double–blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542–545.
32. Sundaram V, Shaikh OS: Acute liver failure: current practice and recent advances. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40: 523–539.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. Sureka J, Jakkani RK, Panwar S: MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy resulting from decompensated chronic liver disease. *Acta Neurol Belg* 2012;112: 221–223.
34. Torre DA, Cisneros GL, Méndez SN, Jacobo KJ, Duarte RA *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Generalidades. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:161–163.
35. Torre DA, Bosques PJ, Cortez HC, Rivera RJ, Uribe EM: Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Fisiopatología y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:164–168.
36. Torre DA: Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:169–172.
37. Torre DA: *Manejo actual de la encefalopatía hepática. Gastro Master.* México, Asociación Mexicana de Gastroenterología, 2012:69–74.
38. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS: Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:247–252.
39. Wakim Fleming J: Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis. *Clev Clin J Med* 2011;78:597–605.

Capítulo 46

# Ascitis

*Aracely Cruz Palacios*

## INTRODUCCIÓN

La palabra ascitis proviene del griego *askós*, que significa saco de piel o de cuero. Se define como el acúmulo anormal de líquido libre en la cavidad abdominal, ocasionado por diversas enfermedades de origen primario en el peritoneo o secundario a alteraciones hemodinámicas que suceden en diversos padecimientos sistémicos.

Cerca de 50% de los pacientes con cirrosis hepática desarrollan ascitis en los 10 años de diagnóstico. La presencia de ascitis indica estado avanzado de la enfermedad hepática y tiene un importante significado pronóstico; 50% de los pacientes que desarrollan ascitis tienen una expectativa de muerte en dos a cinco años del inicio de ésta.

## ETIOLOGÍA

El primer paso esencial para un tratamiento satisfactorio es un diagnóstico correcto de la causa de la ascitis. La cirrosis causa cerca de 85% de los casos de ascitis en EUA, mientras que las enfermedades no hepáticas causan los demás casos. El cáncer es la segunda causa más común de ascitis. Las causas de la ascitis se clasifican en dos categorías fisiopatológicas: las que se relacionan con el peritoneo normal y las que se presentan a causa de peritoneo enfermo. Antes se utilizaba la cuantificación de proteína total del líquido ascítico para determinar si se trataba de exudado o de trasudado, pero ha sido reemplazada en la práctica clínica. Para la clasificación más adecuada se ha utilizado el gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico (GASA); se basa en el equilibrio entre la presión oncótica y la hidrostática. El GASA es un útil pronosticador de presión portal; se calcula restando de la albúmina sérica obtenida durante el mismo día la albumina cuantificada en líquido ascítico (albumina sérica–albumina en ascitis). Si el GASA es de 1.1 g/dL (11 g/L) o mayor, hay una alta probabilidad de hipertensión portal, aunque también puede estar presente en condiciones médicas como falla cardiaca congestiva y síndrome de Budd–Chiari. Si es menor de 1.1 g/dL debe pensarse en otras causas de ascitis, como se menciona en el cuadro 46–1.

Las causas que con mayor frecuencia producen ascitis son:

1. Hipertensión portal 80%.
2. Neoplasias peritoneales 10%.
3. Insuficiencia cardiaca 3%.
4. Síndrome nefrótico 3%.
5. Resto de las causas 4%.
   a. Enfermedad venooclusiva (Budd–Chiari).
   b. Tuberculosis.
   c. Pancreatitis aguda.

## FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales existe en la cavidad abdominal cierta cantidad de líquido libre que tiene un papel primordial en la lubricación de las vísceras y que es muy difícil de cuantificar.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 46–1. Causas de ascitis**

| |
|---|
| **Peritoneo normal** |
| Hipertensión portal (GASA ≥ 1.1 g/dL) |
| 1. Congestión hepática |
| Pericarditis constrictiva |
| Insuficiencia cardiaca congestiva |
| Enfermedad venooclusiva |
| Síndrome de Budd–Chiari |
| 2. Enfermedad hepática |
| Cirrosis |
| Insuficiencia hepática fulminante |
| Hepatitis alcohólica |
| Metástasis hepática masiva |
| Hígado graso agudo del embarazo |
| Fibrosis hepática |
| 3. Oclusión venosa portal |
| Hipoalbuminemia (GASA < 1.1 g/dL) |
| Síndrome nefrótico |
| Enteropatía con pérdida proteínica |
| Desnutrición grave con anasarca |
| 4. Trastornos diversos (GASA < 1.1 g/dL) |
| Ascitis pancreática |
| Ascitis biliar |
| Ascitis quilosa |
| Ascitis urinaria |
| Ascitis nefrógena |
| 5. Mixedema ( GASA ≥ 1.1 g/dL) |
| **Peritoneo enfermo (GASA < 1.1 g/dL)** |
| 1. Infecciones |
| Peritonitis bacteriana |
| Peritonitis micótica |
| Peritonitis tuberculosa |
| 2. Carcinomatosis peritoneal |

En condiciones anormales se puede producir por dos mecanismos diferentes: exudado y trasudado. En el primero existe una alteración en la membrana peritoneal, que deja escapar líquido con un elevado contenido de proteínas y otros elementos, mientras que en el trasudado la membrana peritoneal está indemne y por diversas causas el líquido la transpone.

El principal factor que contribuye al desarrollo de ascitis en un paciente con cirrosis es la hipertensión portal, la cual es resultado de un incremento de la resistencia intrahepática del flujo sanguíneo, y está compuesta por vasodilatación esplácnica como resultado de la producción local de vasodilatadores.

En la cirrosis se produce una distorsión de la arquitectura hepática y fibrosis, incrementándose la resistencia del flujo portal como resultado de la cirrosis y el tono vascular por el incremento de la producción de vasoconstrictores como la angiotensina, la endotelina, leucotrienos y tromboxanos, que conduce a la formación gradual de hipertensión portal, circulación venosa colateral y cortocircuitos de la circulación sistémica. En el desarrollo de la hipertensión portal la producción de vasodilatadores locales, como la activación del óxido nítrico (ON), está asociada con un estado de vasodilatación sistémica arterial. Los mecanismos exactos que conducen al aumento de actividad del ON no se han determinado y es probable que otros supuestos mediadores también puedan intervenir. El lecho arterial esplácnico es en particular susceptible a vasodilatación. En etapas tempranas de la cirrosis la vasodilatación esplácnica es moderada y tiene sólo un pequeño efecto en el volumen sanguíneo arterial efectivo, que es mantenido dentro de límites normales por aumentos en el volumen del plasma y el gasto cardiaco. En la cirrosis en etapas avanzadas la vasodilatación arterial esplácnica es tan pronunciada que el volumen de sangre eficaz arterial se disminuye marcadamente y la presión arterial cae. Como consecuencia, la presión arterial es mantenida por activación homeostática de vasoconstrictores y factores antinatriuréticos. La perfusión renal es disminuida directamente como una consecuencia de hipovolemia y del aumento de la vasoconstricción renal. Los mecanismos de retención de sodio son provocados por la perfusión renal disminuida, barorreceptores sistémicos y volumen reflejo mediados por receptor. Tales mecanismos incluyen el sistema renina–angiotensina–aldosterona y la actividad del sistema nervioso simpático. La retención de agua también es resultado de la hipersecreción de hormona antidiurética. Cuando la retención de agua excede la retención de sodio se desarrolla hiponatremia. Todos estos mecanismos se combinan para causar retención de sodio y agua.

Cuando aumenta la presión sinusoidal en sujetos con cirrosis hay aumento de producción de linfa hepática. Aunque esto al principio pueda ser acomodado por el flujo aumentado de conducto torácico, tarde o temprano se desborda de la superficie linfática a la cavidad peritoneal; cuando la producción de linfa hepática excede la capacidad de devolver la linfa a la circulación mediante el conducto torácico, se produce ascitis (figura 46–1).

## CUADRO CLÍNICO

La ascitis se manifiesta fundamentalmente por distensión de la cavidad abdominal, la cual adquiere diversas dimensiones dependiendo de su magnitud. En ocasio-

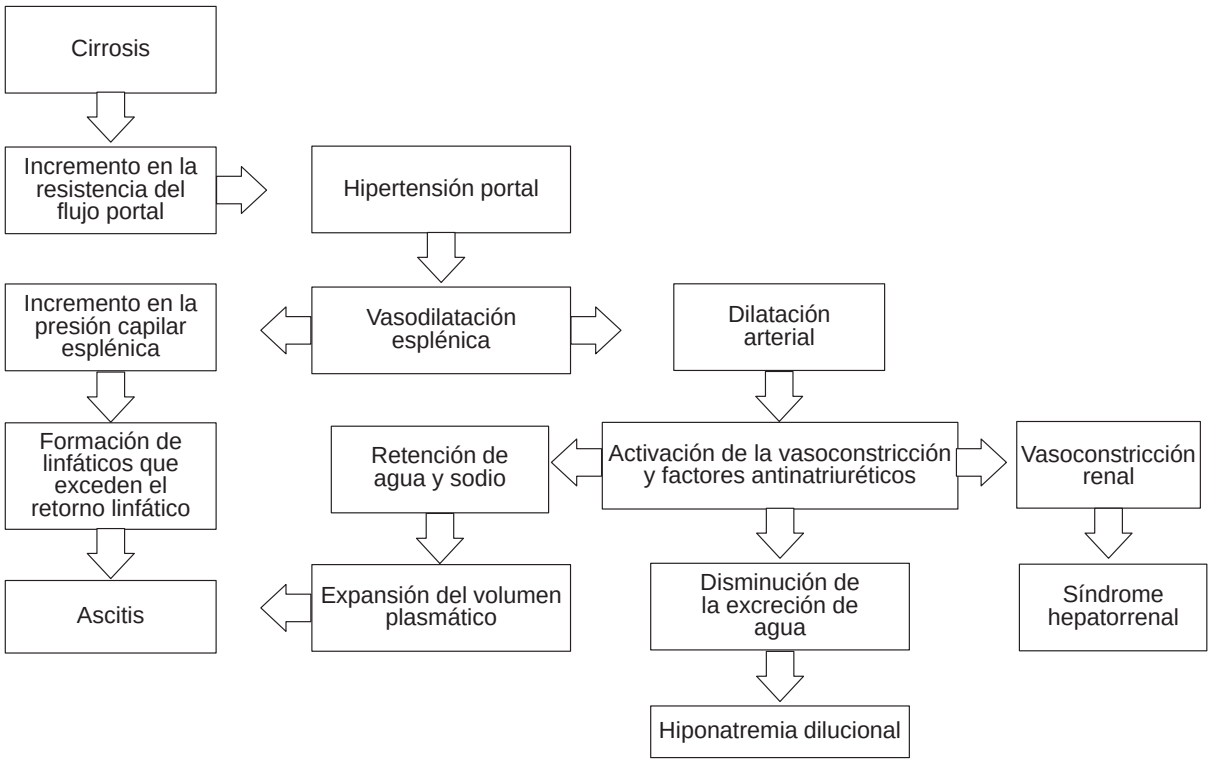



**Figura 46–1.** Fisiopatología de la ascitis en la cirrosis hepática.

nes propicia el desarrollo de hernia umbilical y diastasis de los rectos anteriores del abdomen.

El Club Internacional de Ascitis clasifica la ascitis de acuerdo con la severidad, la complicación y la respuesta al tratamiento diurético. Puede ser clasificada como grado 1 (leve), grado 2 (moderada) o grado 3 (severa o tensa) de acuerdo con la severidad; no complicada de acuerdo con la ausencia de complicación; y en resistencia a diurético o intratable con diurético de acuerdo con la respuesta al tratamiento diurético.

Grado 1: leve o de volumen pequeño, detectable sólo por estudios de imagen.

Grado 2: moderada o de volumen medio, manifestada por distensión simétrica del abdomen. Cuando el paciente está de pie el volumen de líquido se restringe a casi dos tercios de la altura del abdomen y sobresale hacia delante; cuando el paciente se acuesta el líquido se desplaza hacia los flancos y los corredores parietocólicos, con depresión en el centro.

Grado 3: severa o de volumen grande, también llamada ascitis a tensión; corresponde al abdomen de forma globosa que no se modifica en diferentes posiciones, ya sea con el paciente acostado o de pie. Por lo general este tipo de ascitis produce malestar constante al paciente y ocasiona disnea al impedir la expansión del diafragma; puede provocar atelectasia pulmonar (figura 46–2).

## No complicada

Es la ascitis que no está complicada con infección o síndrome hepatorrenal.




**Figura 46–2.** Paciente con ascitis tensa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Ascitis refractaria:
  - Resistente a diurético: es la ascitis sin respuesta a restricción de sodio en la dieta y altas dosis de diuréticos.
  - Intratable con diuréticos: los diuréticos inducen efectos adversos excluyendo el empleo de una dosificación de diurético eficaz.

El examen físico incluye inspección y palpación. Durante la inspección se busca flancos abultados o abdomen en batracio, lo que ocurre cuando el peso del líquido ascítico es suficiente como para abombar los flancos. En ocasiones es difícil de diferenciar de los casos de obesidad severa. A la percusión se encuentra matidez en los flancos cuando hay una cantidad superior a 1 500 mL y entonces debe realizarse las siguientes maniobras:

a. Con el paciente en decúbito supino las asas del intestino llenas de aire flotarán en el líquido ascítico, produciendo un sonido timpánico en la región periumbilical y matidez en el menisco de la ascitis, o sea en los flancos.
b. Matidez desplazable: una vez identificada la transición entre el timpanismo y la matidez, se logra una mayor evidencia de ascitis girando al paciente y repitiendo la percusión, trasladándose la ascitis y la región de matidez a la zona de decúbito.
c. Signo de la ola: con el paciente en decúbito supino, un examinador coloca el borde medial de una mano en la línea media del abdomen del paciente para bloquear la transmisión de las ondas por la grasa subcutánea, mientras que otro examinador golpea un flanco suavemente con los pulpejos, y con la otra mano colocada en el flanco contralateral percibirá los choques de la onda por el desplazamiento del líquido ascítico.
d. En ocasiones, cuando el líquido acumulado es escaso, debe colocarse al paciente en posición genupectoral y percutir en la parte más declive del abdomen, para poder detectarlo.

Se debe buscar cualquier manifestación clínica de insuficiencia hepática e hipertensión portal que siempre acompañan a la ascitis en pacientes con cirrosis hepática.

## DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial del paciente con ascitis siempre deberá incluirse un historial detallado, el examen físico y la evaluación de hígado, funciones renales y circulatorias. Ésta debe realizarse de preferencia cuando el paciente aún no haya recibido ningún agente diurético para el control de la ascitis, ya que los diuréticos modifican algunas variables relacionadas con la función renal.

Son de gran utilidad la biometría hemática, que suele revelar hemodilución y anemia, y los electrólitos séricos, que pueden revelar hiponatremia, hipocloremia e hipocalemia.

Las pruebas funcionales hepáticas son obligadas, ya que su alteración confirma la existencia de una cirrosis hepática como causa de la ascitis.

El ultrasonido abdominal tiene alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la existencia de ascitis, sobre todo cuando clínicamente se dude de su existencia.

Las radiografías simples de abdomen pueden mostrar hepatomegalia o esplenomegalia, y la ascitis se manifiesta por una opacidad difusa del abdomen con eliminación de la sombra de los psoas y separación de las asas intestinales. La radiografía de tórax puede revelar elevación de ambos hemidiafragmas y presencia de derrames pleurales.

La presencia de ascitis se confirma con la paracentesis diagnóstica. El estudio del líquido ascítico es primordial para establecer su etiología y detectar complicaciones. Se obtiene realizando una paracentesis abdominal, un procedimiento sencillo, colocando al paciente en decúbito dorsal o sentado y puncionando el cuadrante inferior izquierdo del abdomen. Para ello se traza una línea de la cresta iliaca al ombligo; el sitio de punción es en el primer tercio externo de esta línea y es recomendable extraer con un catéter de 30 a 50 mL aproximadamente. Las complicaciones propias del procedimiento son escasas, menos de 2%, y las más frecuentes son la hemorragia en el sitio de la punción y la perforación intestinal, que deben resolverse de inmediato.

El líquido obtenido es susceptible de análisis y se debe valorar su aspecto macroscópico, el cual puede orientar en una primera impresión diagnóstica: transparente (normal), turbio (peritonitis bacteriana espontánea), hemático (trauma abdominal, hepatocarcinoma, neoplasia de otro origen), negro (pancreatitis hemorrágica, metástasis peritoneal de melanoma). Debe realizarse determinaciones de laboratorio: recuento de eritrocitos, recuento y fórmula leucocitaria, proteínas totales, albúmina, glucosa y GRAM, así como cultivo de líquido ante sospecha de infección. Cuando exista duda en la causa de la ascitis se debe realizar, de acuerdo con la sospecha clínica, pH, DHL (deshidrogenasa láctica), amilasa, bilirrubina, ADA, triglicéridos, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína, como citología para descartar células neoplásicas.

En la cirrosis el líquido es un trasudado con una densidad inferior a 1 016 y una concentración de proteínas inferior a 2.5 g/100 mL. El recuento celular es inferior a 300/mm$^3$ y en su mayor parte está constituido por células mononucleares. Debe sospecharse de complicaciones de la ascitis, o que pueda ser de otra etiología diferente a la cirrosis, cuando los parámetros mencionados se alteren.

## COMPLICACIONES

Los pacientes con cirrosis y ascitis están expuestos a desarrollar dos complicaciones importantes: la peritonitis bacteriana y el síndrome hepatorrenal.

Sin embargo, la complicación más frecuente es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

La peritonitis espontánea es la presencia de infección bacteriana en el líquido ascítico en ausencia de una fuente intraabdominal conocida. Los pacientes con ascitis cirrótica son especialmente propensos a esta complicación por múltiples factores que están alterados, como la baja capacidad opsónica del líquido ascítico y la mala capacidad fagocítica del sistema reticuloendotelial del cirrótico. Así, se favorece la colonización del líquido ascítico ya sea por diseminación hematógena de un foco extraintestinal o por migración transmural de organismos a través de la mucosa intestinal.

La peritonitis espontánea puede ser totalmente asintomática, manifestarse con fiebre y dolor abdominal o ser el desencadenante de complicaciones más serias, como la encefalopatía hepática o el deterioro de la función renal.

La paracentesis es la clave para el diagnóstico de peritonitis espontánea. La presencia de más de 250 polimorfonucleares por μL de líquido ascítico y un cultivo positivo monobacteriano realizado en frascos de hemocultivo son el patrón diagnóstico. Los pacientes con conteo de leucocitos polimorfonucleares de más de 250/mm$^3$ deben ser considerados como con peritonitis bacteriana espontánea, lo que indica que hay que prescribir antibiótico. Las recomendaciones del Club Internacional de Ascitis se presentan en el cuadro 46–2.

En el manejo general se debe evitar la paracentesis de gran volumen durante la infección activa; se debe administrar albúmina intravenosa 1.5 g/kg de peso corporal el primer día y 1 g/kg al tercer día. Si el BUN > 30 mg/dL, la creatinina > 1 mg/dL, la bilirrubina > 4 mg/dL se debe repetir en el tercer día para valorar si la disfunción renal persiste; se deben evitar los aminoglucósidos. El tratamiento de la peritonitis espontánea se debe dirigir contra bacterias aeróbicas gramnegativas y cocos grampositivos mientras se obtienen los cultivos y antibiogramas. El antibiótico de elección es una cefalosporina de tercera generación. La mayoría de los casos se resuelven con cefotaxima 2 g intravenosos dos veces al día; otras alternativas son ceftriaxona 2 g/24 h y ampicilina con sulbactam 2 g/1 g intravenoso cada 6 h. El tratamiento se debe seguir durante siete días y repetir la paracentesis diagnóstica al día dos; si la cuenta de polimorfonucleares en ascitis disminuye por lo menos 25% en el día dos, la terapia intravenosa puede ser cambiada a terapia oral (quinolonas como ciprofloxacina o levofloxacina 250 mg vía oral dos veces al día) para completar siete días de terapia.

Prevención de la PBE recurrente en los pacientes que sobreviven a un episodio de peritonitis: la tasa acumulada de repetición es alta a un año, siendo aproximadamente de 70%. Por lo tanto, es esencial que los pacientes que hayan sobrevivido a un episodio de PBE comiencen la profilaxis con antibiótico para prevenir la recurren-

**Cuadro 46–2. Variantes de infección del líquido ascítico**

| Tipo | Hallazgos en líquido ascítico | Recomendaciones |
|---|---|---|
| Clásica PBE | PMN > 250 células/mm$^3$ con cultivo de ascitis positivo a un solo organismo | Tratamiento con antibióticos apropiados |
| PBE con cultivo negativo | PMN > 250 células/mm$^3$ con cultivo de ascitis negativo | Tratamiento con antibióticos como PBE clásica |
| Bacteriascitis no neutrocítica monomicrobiana | PMN < 250 células/mm$^3$ con cultivo de ascitis positivo para un solo organismo | Si es sintomática, tratar como PBE. Si es asintomática, repetir análisis del líquido y tratar si el cultivo es positivo o si polimorfonucleares > 250/mm$^3$ |
| Bacteriascitis polimicrobiana | PMN < 250 células/mm$^3$ con cultivo de ascitis positivo para múltiples organismos | Tratamiento antibiótico. Tratar causa (usualmente perforación gastrointestinal durante la paracentesis) |
| Peritonitis bacteriana secundaria | PMN > 250 células/mm$^3$ y cultivo con múltiples organismos | Tratar con antibióticos y corregir la causa |

PMN: polimorfonucleares; PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cia. El de elección es norfloxacina 400 mg vía oral una vez al día o ciprofloxacina 250 a 500 mg oral una vez al día, o levofloxacina oral 250 mg una vez al día; como terapia alternativa trimetoprim con sulfametoxazol (TMP–SMX) (los pacientes que desarrollan organismos resistentes a la quinolona también pueden tener resistencia a TMP–SMX). La profilaxis debe continuarse hasta la desaparición de la ascitis o hasta el trasplante de hígado.

Para la prevención de la peritonitis espontánea en pacientes que no hayan presentado un episodio de ésta se recomienda el uso de una quinolona (norfloxacina o ciprofloxacina) por vía oral en las siguientes situaciones:

1. Sangrado gastrointestinal.
2. Proteínas en ascitis < 1 g/dL.
3. Complemento (C3) en ascitis < 16 mg/dL.
4. Pacientes con ascitis en espera de trasplante hepático.

El síndrome hepatorrenal (SHR) es una condición caracterizada por vasoconstricción renal e insuficiencia renal progresiva en ausencia de anormalidades estructurales de riñón. Es una de las complicaciones más temidas en pacientes con cirrosis. La incidencia de SHR es de aproximadamente 10% para pacientes hospitalizados cirróticos. La posibilidad de que el SHR se desarrolle cuando la cirrosis y la ascitis están presentes es de 20% en el primer año, aumentando a 40% en el quinto año. Según la severidad y el curso clínico, el SHR se puede subdividir en SHR tipo 1 y tipo 2. El SHR tipo 1 es el más severo y, de no tratarse, el pronóstico es sumamente pobre. La insuficiencia renal se desarrolla rápidamente, en días a semanas, a menudo después de un acontecimiento precipitante, y la supervivencia del paciente se limita a una o dos semanas. El SHR tipo 2 se desarrolla despacio, por lo general en pacientes con ascitis refractaria. La supervivencia para el tipo 2 es de seis meses aproximadamente.

Una característica importante del SHR es la vasoconstricción renal severa, probablemente como una consecuencia final de la marcada vasodilatación esplácnica causada por vasodilatadores locales como el óxido nítrico en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Esta vasodilatación a su vez conduce a una activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático, y al aumento de producción o actividad de vasoconstrictores locales en el riñón. Aunque esto sea un contrabalance por la actividad aumentada de vasodilatadores renales para mantener la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular, la vasoconstricción predomina y causa el desarrollo del SHR. EL SRAA y el sistema nervioso simpático son más activados por la vasoconstricción arterial causada por la vasodilatación esplácnica. Cuando la vasoconstricción renal, causada por la activación de los dos sistemas, no puede ya ser compensada desarrolla SHR.

La conferencia del acuerdo general del Club Internacional de Ascitis definió los criterios diagnósticos que se distinguen entre los dos tipos de síndrome hepatorrenal. El síndrome hepatorrenal tipo 1 es definido como deterioro rápidamente progresivo de la función renal, indicado por duplicación de la creatinina y valor absoluto > 2.5 mg/dL o reducción de la depuración de creatinina a < 20 mL/min. Esta forma de síndrome hepatorrenal por lo general es precipitada por la peritonitis bacteriana espontánea y ocurre en aproximadamente 25% de pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, aun con la cura de la infección. La duración de supervivencia media de estos pacientes es de menos de dos semanas sin el tratamiento, y casi todos los pacientes mueren en el plazo de 10 semanas después del inicio de la insuficiencia renal. El síndrome hepatorrenal tipo 2 es lentamente progresivo, definido por creatinina > 1.5 mg/dL o depuración de creatinina < 40 mL/min. La supervivencia media es de seis meses. Los criterios diagnósticos del síndrome hepatorrenal se dividen en criterios mayores y criterios menores. Para el diagnóstico deben estar presentes todos los criterios mayores, los criterios menores no son necesarios para el diagnóstico pero suelen estar presentes en la mayoría de los casos.

## Criterios mayores

a. Enfermedad crónica o aguda con fallo hepático avanzado e hipertensión portal.
b. Filtrado glomerular bajo: creatinina > 1.5 mg/dL o depuración de creatinina < 40 mL/min.
c. Ausencia de choque, infección bacteriana activa o tratamiento reciente con nefrotóxicos. Ausencia de pérdidas gastrointestinales (diarreas, vómitos, hemorragia digestiva) o renales (exceso de diuresis).
d. Ausencia de mejoría de la función renal (definida por descenso de creatinina a 1.5 mg/dL o inferior, o aumento del aclaramiento a 40 mL/min o superior) tras la retirada de diuréticos, y expansión de volumen plasmático con 1.5 L de solución fisiológica.
e. Proteinuria < 500 mg/dL y no evidencia ecográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

### Criterios menores

No son necesarios para el diagnóstico, aunque pueden ser de utilidad.

a. Oliguria < 500 mL/día.
b. Sodio en orina < 10 mmol/día.
c. Osmolaridad urinaria superior a la del plasma.
d. Hematíes en orina < 50 Htes/campo.
e. Sodio en plasma < 130 mmol/L.

Los pacientes con SHR tipo 1 requieren un seguimiento intensivo. Se debe interrumpir los diuréticos junto con otros posibles fármacos nefrotóxicos, y tratar adecuadamente los factores precipitantes. La paracentesis diagnóstica se indica para descartar PBE. La paracentesis terapéutica puede tener efectos adversos y de preferencia debe evitarse. Parte de la actitud terapéutica inicial es infusión con albúmina (1 g/kg) o solución salina isotónica de 1 a 1.5 L como solución de la hipovolemia que con frecuencia está presente en los pacientes, muchos de los cuales responden a esta simple medida. El flujo debe realizarse con cautela, con una carga máxima de albúmina de 100 g para evitar la sobrecarga de líquidos.

El objetivo del tratamiento farmacológico es mejorar el flujo sanguíneo renal. Esto puede lograrse con fármacos que actúen sobre la circulación esplácnica y con expansión del plasma. La mayor parte de la experiencia se ha obtenido con terlipresina, un profármaco de la vasopresina, en combinación con la albúmina. Otros fármacos que han sido utilizados son ornipresina, octreótide y midrodine, pero su eficacia aún no ha sido bien documentada. Todos los fármacos han demostrado ser más eficaces cuando se administran en combinación con la albúmina. Cuando el SHR se trata con albúmina y terlipresina antes del trasplante de hígado, la posibilidad de recuperación después del trasplante es comparable a la de pacientes sin SHR antes del trasplante.

En ocasiones la hemodiálisis puede utilizarse como puente hasta que se haya producido la recuperación hepática o hasta que el trasplante de hígado se haya realizado. Cuando la recuperación es muy improbable o el trasplante renal no es posible, no es indicado el apoyo. Es importante señalar que el mismo principio debe seguirse respecto a la terapia vasoconstrictora. Los pacientes con SHR tipo 1 pueden mejorar después de la colocación de TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular), pero todavía no está claro si se trata de mayor eficacia que el tratamiento con terlipresina y albúmina y si los beneficios de TIPS se pueden esperar en sólo subgrupos específicos de pacientes.

En los pacientes con SHR tipo 2 la ascitis refractaria suele ser el principal problema clínico y los pacientes deben ser tratados en consecuencia. La colocación de TIPS puede resultar en una reducción en el volumen de la ascitis y mejoría de la función renal. Hay pocos datos disponibles sobre la eficacia de vasoconstrictores u otros tratamientos médicos específicos.

Un aspecto importante del manejo del SHR tipo 2 es evitar posibles desencadenantes de SHR tipo 1, en particular hemorragia por varices, PBE u otras infecciones, fármacos nefrotóxicos y la hipovolemia.

La profilaxis del síndrome hepatorrenal en el cirrótico es muy importante debido al mal pronóstico de esta complicación y debe efectuarse en tres situaciones:

a. Posparacentesis de gran volumen: siempre realizar expansión plasmática para evitar la disfunción circulatoria inducida por paracentesis que conlleva alteración de la función renal.
b. Descontaminación intestinal selectiva con quinolonas en cirróticos con riesgo de peritonitis bacteriana espontánea.
c. Tratamiento con albúmina en la peritonitis bacteriana espontánea.

## PRONÓSTICO

En pacientes con cirrosis compensada la ascitis se desarrolla a cinco años con una tasa acumulada de 30%. Una vez que se desarrolla ascitis, la tasa de supervivencia a un año es de 50%, en comparación con la tasa de supervivencia a un año > 90% en pacientes con cirrosis compensada.

El pronóstico es particularmente deficiente en pacientes que desarrollan ascitis refractaria o HRS.

## TRATAMIENTO

### Medidas generales

Contrariamente al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, en el que el logro de un balance negativo de sodio y un balance hídrico implica cierta urgencia debido al riesgo y presencia de edema pulmonar, en la ascitis cirrótica la terapia no es una emergencia, ya que el riesgo de muerte no es implícito a menos que el líquido esté in-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fectado. Por lo tanto, el tratamiento de los pacientes con cirrosis y ascitis se basa en diuréticos orales en forma lenta y paso a paso, y sólo debe iniciarse en un paciente cirrótico "estable", es decir, en quien estén ausentes o se hayan resuelto complicaciones como hemorragia gastrointestinal, infección bacteriana, y disfunción renal. En un paciente con ascitis a tensión que experimente malestar abdominal o dificultad respiratoria, una sola paracentesis de gran volumen se puede realizar antes o concomitante a terapia de diurético. Los AINE, incluyendo la Aspirina®, se deben evitar porque pueden inducir la disfunción renal.

La profilaxis a largo plazo de antibióticos en la prevención del primer episodio de PBE (es decir, la profilaxis primaria) en pacientes con cirrosis y ascitis es controvertida por el riesgo de desarrollar microorganismos resistentes a antibióticos, aunque se ha visto una reducción importante de riesgo de PBE.

## Terapias aceptadas

### Restricción de sodio

Se recomienda para todos los pacientes cirróticos con ascitis. El sodio en la dieta debe restringirse a niveles inferiores a los de la excreción de sodio en la orina. La restricción del sodio a 88 mEq/día (es decir, 2 g de sodio/día o 5.2 g de sal en la dieta por día, considerando que 1 mEq de sodio = 23 mg de sodio = 58.5 mg de sal en la dieta) es un objetivo realista, en particular en un manejo ambulatorio. Los pacientes con una excreción basal de sodio urinario > 50 mEq/día pueden responder sólo con restricción de sal. La mayoría de los pacientes requerirán la adición de diuréticos. La espironolactona es el diurético de elección. Aunque los diuréticos, como la furosemida, son agentes natriuréticos más potentes, los estudios aleatorios controlados han demostrado que la espironolactona es significativamente más eficaz que la furosemida sola en el tratamiento de la ascitis en cirróticos. La terapia diurética puede iniciarse con espironolactona sola o combinada con furosemida. Ambas terapias son efectivas y pueden usarse, aunque es preferible utilizar la espironolactona sola. En los pacientes que desarrollan disfunción renal (creatinina > 1.5 g/dL), los diuréticos deben ser temporalmente descontinuados y reiniciar con dosis bajas después de retornar a los valores basales.

Los pacientes que desarrollen hiponatremia con diuréticos (niveles séricos de sodio < 130 mEq/L) deben ser manejados con restricción de líquidos y disminución de las dosis de diuréticos.

## Paracentesis

La paracentesis de gran volumen con albumina intravenosa ha mostrado ser tan efectiva como la terapia estándar con diuréticos, aunque con una resolución de la ascitis significativamente rápida y con las mismas o menores tasas de complicaciones. No obstante, como esta terapia es más cara y requiere más recursos que la administración de diuréticos, se reserva para pacientes que no respondan a los diuréticos. Sin embargo, en los pacientes con ascitis tensa en quienes otras complicaciones estén ausentes o se hayan resuelto, es razonable iniciar la terapia con paracentesis total (remover lo máximo de ascitis) con concomitante infusión de albumina seguida de la administración de diuréticos.

Esta terapia acelera la mejoría de síntomas secundarios a la distensión abdominal y acelera el egreso del hospital de los que estén hospitalizados.

### Dosis y duración

Se debe iniciar la terapia con espironolactona sola en una dosis diaria de 50 a 100 mg y aumentar de manera gradual a un máximo de 400 mg/día. Como el efecto de la espironolactona tarda varios días en desarrollarse, puede ser administrada en una sola dosis diaria, que debe ser ajustada sólo cada tres o cuatro días. Si la pérdida de peso no es óptima (< 1 kg/semana) o si se desarrolla hipercalemia, entonces se añade furosemida en una dosis inicial diaria de 20 a 40 mg y aumentando de manera gradual a un máximo de 160 mg/día. Para reducir al mínimo las complicaciones, la pérdida de peso máxima en pacientes sin edema es de 0.5 kg/día, mientras que en pacientes con edemas se permite una pérdida de peso de 1 kg/día.

### Efectos adversos

Las complicaciones comunes de la terapia con diurético incluyen daño renal debido a la depleción del volumen intravascular (25%), hiponatremia (28%) y encefalopatía hepática (26%). Si se desarrollan estos efectos adversos se debe reducir la dosis de diurético o interrumpirlo.

Como ya se mencionó, en los casos de ascitis tensa (grado 3) el tratamiento de elección es la paracentesis de gran volumen ($\geq$ 5 L). La extracción de la ascitis mediante paracentesis debe realizarse en una única sesión en la que se obtendrá la mayor cantidad posible, dado que no es recomendable realizar paracentesis parciales para aliviar la sintomatología de los pacientes, ya que esta práctica favorece la posible formación de fístulas con salida de líquido ascítico. Luego de la paracentesis

**Cuadro 46–3. Estrategia de manejo de la ascitis no complicada**

| | | |
|---|---|---|
| Manejo general | Tratar la ascitis una vez que otras complicaciones hayan sido tratadas | |
| | Evitar AINE | |
| | Norfloxacina profiláctica (400 mg/día) en pacientes con un nivel de proteína en ascitis < 1.5 g/dL, la función renal deteriorada (niveles de creatinina en suero ≥ 1.2 mg/dL, nitrógeno ureico (BUN) ≥ 25 mg/dL, nivel de sodio sérico ≤ 130 mEq/L) o falla hepática severa (Child–Pugh–Turcotte ≥ 9 puntos y bilirrubina sérica ≥ 3 mg/ dL) | |
| Manejo específico | Restricción de sal | 1 a 2 g/día |
| | Diuréticos 5 | Espironolactona sola (comenzar con 50 a 100 mg, dosis única por la mañana) o espironolactona (50 a 100 mg/ día) + furosemida (comenzar con 20 a 40 mg, dosis única por la mañana) |
| | Paracentesis de gran volumen | Empleo como terapia inicial sólo en pacientes con ascitis tensa; administrar albúmina intravenosa (6 a 8 g/L de ascitis extraído) |
| Objetivos de tratamiento y seguimiento | El ajuste de dosis del diurético debe realizarse cada 4 a 7 días | |
| | Los pacientes deben pesarse al menos semanalmente y el BUN, la creatinina y los electrólitos medirse cada 1 a 2 semanas ajustando la dosis | |
| | Doble dosis de diuréticos si la pérdida de peso < 2 kg/semana y si BUN, creatinina y electrólitos están estables | |
| | Partir por la mitad la dosis de diuréticos o interrumpir si la pérdida de peso es ≥ 0.5 kg/día en paciente sin edemas o si hay anormalidades en BUN, creatinina o electrólitos | |
| | La dosis de diurético máxima es espironolactona (400 mg/día) y furosemida (160 mg/día) | |

debe realizarse una expansión del volumen plasmático con la administración de albúmina en dosis de 6 a 8 g/L de ascitis extraída; en caso de extracción menor de 5 L se puede reponer con expansores sintéticos.

Tras la extracción de la ascitis los pacientes deben seguir una dieta hiposódica y tratamiento diurético en las dosis recomendadas, para evitar la reacumulación de la ascitis. No hay contraindicaciones absolutas a la práctica de paracentesis evacuadora. Las contraindicaciones relativas son: trastornos graves de la coagulación (plaquetas < 40 000), tiempo de protrombina < 40% y ascitis tabicada.

La estrategia de manejo de la ascitis no complicada se resume en el cuadro 46–3.

## ASCITIS REFRACTARIA

La ascitis refractaria es aquella que no puede ser movilizada o cuya recurrencia precoz no se puede prevenir con tratamiento médico. Se clasifica en ascitis resistente al tratamiento diurético y ascitis intratable con diuréticos. El desarrollo de la ascitis refractaria se asocia a mal pronóstico, por lo que los pacientes deberán evaluarse para trasplante hepático.

Habitualmente el tratamiento de elección de la ascitis refractaria es la paracentesis de gran volumen repetida, asociada a la administración de albúmina. Para reducir la frecuencia de las paracentesis los pacientes deben recibir diuréticos, excepto si desarrollan efectos adversos graves inducidos por éstos o si la natriuresis es inferior a 30 mmol/día.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) se considera la terapia de segunda línea para ascitis refractaria. Esta recomendación está basada en los resultados de dos metaanálisis que compararon la paracentesis de gran volumen más albumina con TIPS, y que mostraron que (como era de esperarse) la recurrencia de ascitis fue considerablemente mayor en pacientes aleatorizados a paracentesis más albúmina, pero sin diferencia en la mortalidad. Sin embargo, había una tasa más alta de encefalopatía severa y un costo más alto en el grupo aleatorizado a TIPS. La derivación portosistémica está indicada en pacientes que no toleran las paracentesis repetidas (p. ej., pacientes que requieren tres o más paracentesis al mes) y en los casos en que la paracentesis no consigue movilizar la ascitis (p. ej., en la ascitis tabicada), y está contraindicada en pacientes con 12 o más puntos en la clasificación de Child–Pugh y en pacientes con encefalopatía hepática o con cardiopatía preexistente.

En pacientes no candidatos a trasplante hepático, la anastomosis peritoneo–venosa estaría indicada en quienes falla la paracentesis terapéutica y los TIPS están contraindicados.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático debe considerarse en todo paciente cirrótico con ascitis que presente criterios de mal pronóstico. Los criterios más relevantes de mal pronóstico son: ascitis refractaria, presencia de insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.5 mg/dL) o hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/L), peritonitis bacteriana espontánea resuelta o encefalopatía hepática clase B de la clasificación de Child–Pugh con disminución persistente de la excreción de sodio (< 10 mEq/L), o clase C de la clasificación de Child–Pugh.

## REFERENCIAS


1. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J: The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2005;9:685–713.
2. Arroyo V, Fernández J: Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7: 517–527.
3. Bellot P, García PJC, Francés R, Abraldes JG, Navasa M *et al.:* Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52: 2044–2052.
4. Bimaljit Singh S: Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2005;9:715–732.
5. Cardenas A, Gines P: Management of refractory ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1187–1191.
6. Cardenas A, Arroyo B: Management of ascites and hepatic hydrothorax. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:55–75.
7. Cardenas A, Gines P: Hepatorrenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2006;10:371–385.
8. Chen SJ, Wang SS, Lu CW, Chao Y, Lee FY *et al.:* Clinical value of tumour markers and serum–ascites albumin gradient in the diagnosis of malignancy–related ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9(4):396–400.
9. Chen YW, Wu CJ, Chang CW, Lee SY, Sun FJ *et al.:* Renal function in patients with liver cirrhosis. *Nephron Clin Pract* 2011;118:195–203.
10. Cholongitas E, Xirouchakis E, Garcovich M, Burroughs A: Evaluation of renal function in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:589–594.
11. Chutaputti A: Management of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:456–461.
12. Cruz PA: *Ascitis en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:419–128.
13. Dagher L, Patch D, Marley R, Moore K, Burroughs A: Review article: Pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:515–521.
14. Davenport A: Difficulties in assessing renal function in patients with cirrhosis: potential impact on patient treatment. *Intens Care Med* 2011;37:930–932.
15. Davenport A, Ahmad J, Al–Khafaji A, Kellum JA, Genyk YS *et al.:* Medical management of hepatorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:34–41.
16. De Carvalho JR, Villela NCA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva RJM *et al.:* Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:21–26.
17. De Franchis R, Salerno F: Pathogenesis of ascites and predictors of resistance to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl 3):S242–S247.
18. Delterne P, Mathurin S, Dharancy R, Moreau P, Bulois J *et al.:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractary ascites: a meta–analysis. *Liv Intern* 2005;25:349–356.
19. Dudley F: Management of refractory ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:194–199.
20. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F: The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613.
21. García TG: Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol* 2001;120:726–728.
22. García TG, Lim JK: Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1802–1829.
23. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V *et al.:* Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–1654.
24. Ginés J, Cabrera M, Guevara R, Morillas L, Ruiz del Árbol R *et al.:* Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorrenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27: 535–544.
25. Ginés P, Uriz J, Calahorra B, García TG, Kamath PS *et al.:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt *versus* paracentesis plus albumin for refractary ascites in cirrhosis. *Gastroenterol* 2002;123:1839–1847.
26. Ginés P, Guevara M, De las Heras D, Arroyo V: Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):24–31.
27. Ginés P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K *et al.:* EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis (European Association for the Study of the Liver). *J Hepatology* 2010;53:397–417.
28. Gupta R, Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Kumar S *et al.:* Diagnosing ascites: value of ascitic fluid total protein, albumin, cholesterol, their ratios, serum–ascites albumin and cholesterol gradient. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:295–299.
29. Heidelbaugh JJ, Bruderly M: Cirrhosis and chronic liver failure. Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Phys* 2006; 74:756–762.

30. Henriksen JH, Kiszka KM, Bendtsen F: Review article: Volume expansion in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):12–23.
31. Hou W, Sanyal AJ: Ascites: diagnosis and management. *Med Clin N Am* 2009;93:801–817.
32. Krag A, Pedersen EB, Moller S, Bendtsen F: Effects of the vasopressin agonist terlipressin on plasma cAMP and ENaC excretion in the urine in patients with cirrhosis and water retention. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:112–116.
33. Krag A, Moller S, Pedersen EB, Henriksen JH, Holstein Rathlou NH *et al.:* Impaired free water excretion in child C cirrhosis and ascites: relations to distal tubular function and the vasopressin system. *Liver Int* 2010;30:1364–1370.
34. Kuiper JJ, de Man RA, van Buuren HR: Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:183–193.
35. Leung W, Wong F: Medical management of ascites. *Expert Opin Pharmacother* 2011;8:1269–1283.
36. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, Parrinello G, Di Raimondo D *et al.:* Clinical trial: high–dose furosemide plus small–volume hypertonic saline solutions *vs.* repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:227–235.
37. Martínez MO, Sayles H, Vivekanandan R, D'Souza S, Florescu MC: Hepatorenal syndrome: are we missing some prognostic factors? *Dig Dis Sci* 2012;57:210–214.
38. King Han ML, Hyzy R: Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 2006;34:225–231.
39. Menon KV, Kamath PS: Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:617–627.
40. Montoliu S, Balleste B, Planas R, Álvarez MA, Rivera M *et al.:* Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:616–622.
41. Moore KP, Wong F, Ginés P, Bernardi M, Ochs A *et al.:* The management of ascites in cirrhosis: report on a consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
42. Mowat C, Stanley AJ: Review article: Spontaneous bacterial peritonitis–diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1851–1859.
43. Murray KL, Carithers RL: AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407–1432.
44. Dib N, Oberti F, Calès P: Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *Can Med Assoc J* 2006;174:107–114.
45. Rajekar H, Chawla Y: Terlipressin in hepatorenal syndrome: evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:109–114.
46. Reynolds TB: Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151–168.
47. Rimola A, García Tsao G, Navasa M *et al.:* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142–153.
48. Rossle M, Gerbes AL: TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988–1000.
49. Rozov Ung I, Panesar M: The use of terlipressin in hepatorenal syndrome. *Dial Transplant* 2010;39:420–426.
50. Runyon BA, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:841–856.
51. Runyon B: Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. En: Feldman M: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease.* 8ª ed. Buenos Aires, Panamericana, 2005:1610–1639.
52. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V *et al.:* Randomized controlled study of TIPS *versus* paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629–635.
53. Shiv KS, Kumar A: Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:627–651.
54. Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK: Terlipresin *versus* albumin in paracentesis–induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:303–307.
55. Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK *et al.:* Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56:348–354.
56. Somsouk M, Guy J, Biggins SW, Vittinghoff E, Kohn MA *et al.:* Ascites improves upon [corrected] serum sodium plus [corrected] model for end–stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:741–748.
57. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A *et al.:* Preservation of nutritional status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:813–822.
58. Sort P, Navasa M, Arroyo V *et al.:* Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
59. Spaander MC, van Buuren HR, Hansen BE, Janssen HL: Ascites in patients with noncirrhotic nonmalignant extrahepatic portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:529–534.
60. Tandon P, García TG: Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:260–265.
61. Wong F: Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:11–20.
62. Wong F: Renal diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2011; 15:39–43.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 47

# Encefalopatía hepática

*Raúl Luis Valle*

## DEFINICIÓN

Se define la encefalopatía hepática (EH) como un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible, caracterizado por cambios en la función cognoscitiva, el comportamiento y la personalidad que ocurren en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica, con o sin derivación portosistémica, después de haber sido excluidas otras enfermedades neurológicas.

## PATOGENIA

Existen diversas hipótesis para tratar de explicar la fisiopatología de la encefalopatía hepática; sin embargo, el papel del amonio al actuar como neurotoxina en el sistema nervioso central es el que adquiere mayor importancia, ya que en 80% de los cirróticos la concentración de amonio se encuentra elevada y existe correlación entre sus niveles y la gravedad de la encefalopatía.

En condiciones normales el amonio es producido por tres fuentes principales en el organismo:

a. La ingesta de proteínas que se transforman en aminoácidos y éstos a su vez en glutamato por medio de las aminotransferasas, para ser metabolizadas finalmente en el sistema nervioso central y dar amonio como producto final.
b. El metabolismo de fuentes alternas de energía como los lípidos para dar como producto final los cuerpos cetónicos o el alfa–cetoglutarato, y también como producto del metabolismo de las bases púricas y pirimídicas.
c. De la producción bacteriana a nivel del colon al transformar la glutamina por medio de una glutamato sintetasa (figura 47–1).

El amonio pasa a través de la circulación portal para entrar en contacto con la célula hepática, que en condiciones normales lo transforma en glutamina por medio de una glutaminasa; es eliminado por la bilis o transformado en urea por medio del ciclo de Krebs en el propio hígado y eliminado por la orina (figura 47–2).

La amoniogénesis puede alterarse condiciones como:

1. Producción de amonio aumentada a nivel intestinal debido a un incremento del desdoblamiento de los aminoácidos glicina, serina y treonina, provocado por una disminución de la respuesta inmunológica de los pacientes cirróticos y una mayor absorción de amonio a nivel del colon.
2. Disminución en la transformación del amonio en el hígado hacia glutarato en el ciclo de Krebs, debido a insuficiencia hepática.
3. Marcada pérdida de masa muscular que condiciona una elevada concentración de amonio circulante a nivel sistémico, que no pasa por la circulación enterohepática y que alcanza directamente al sistema nervioso central.
4. Los pacientes con insuficiencia hepática crónica tienden a retener $CO_2$ y por lo tanto los quimiorreceptores del bulbo raquídeo mandan la orden de eliminarlo, produciéndose una alcalosis respiratoria; el riñón responde con eliminación de bicarbo-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

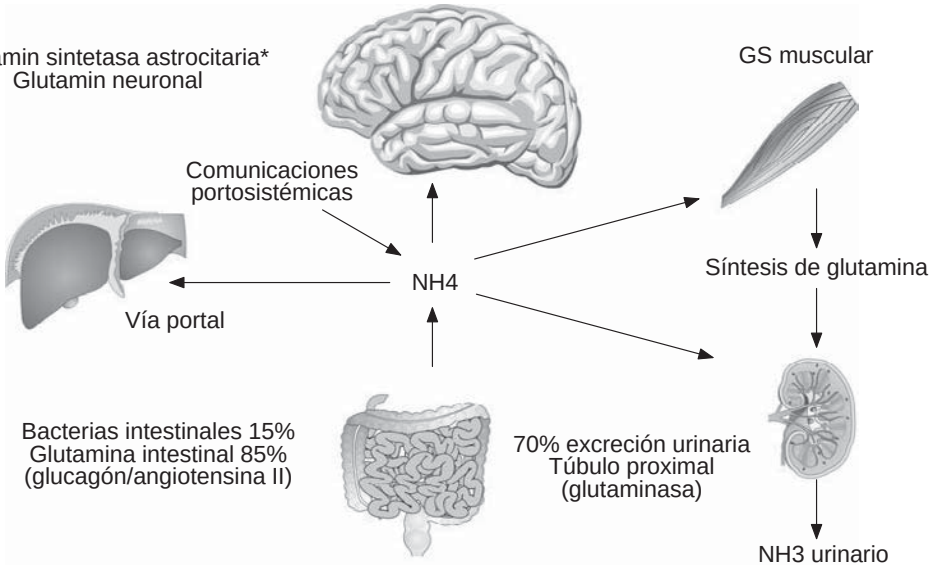



**Figura 47–1.** Fuentes de producción de amonio (Torre DA: Gastromaster. *AMG* 2012).

nato y reteniendo iones hidróxilo, lo que ayuda a incrementar el amonio circulante.

Cuando existe hiperamonemia con valores superiores a entre 11 y 20% del amonio circulante, atraviesa la barrera hematoencefálica, incrementándose el cociente amonio cerebral/amonio plasmático hasta cuatro veces lo normal, lo que permite mayor contacto y difusión del ion y ocasiona neurotoxicidad.

Estudios recientes han permitido demostrar la presencia de astrocitos tipo II en pacientes con hiperamonemia, como en cultivos celulares *in vitro*, caracterizados por núcleo pálido, nucleolo prominente y cromatina rechazada, similares a los astrocitos Alzheimer tipo II.

Se considera que la hiperamonemia está implicada en la sobreexpresión de genes como la acuaporina IV en el incremento de la permeabilidad de transición mitocondrial, en el incremento de la expresión de los recep-

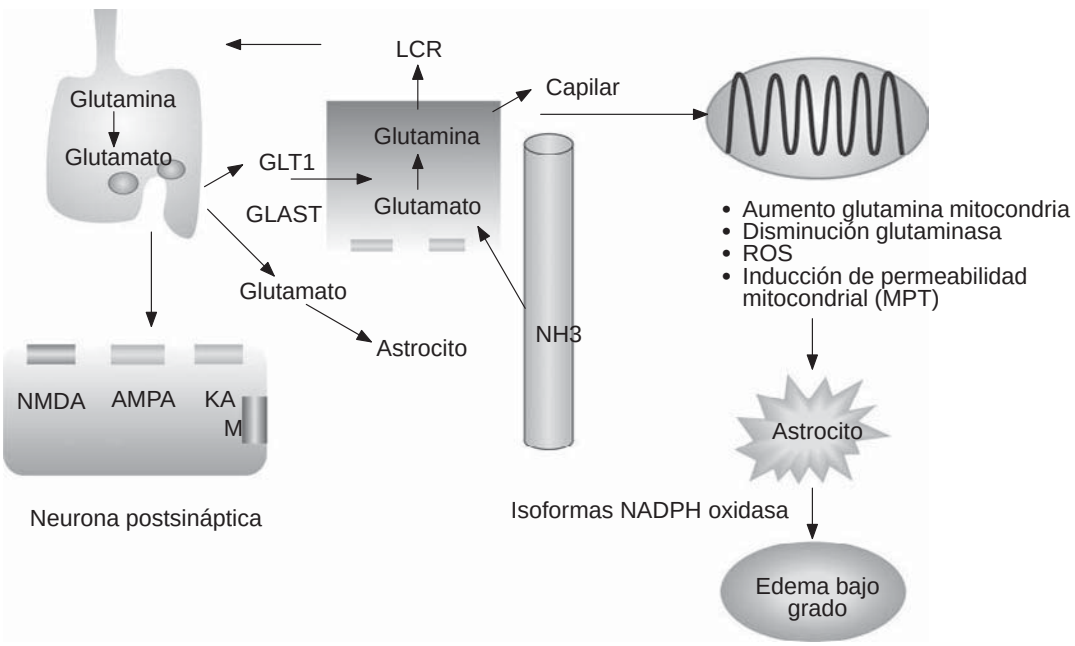



**Figura 47–2.** Detoxificación del amonio a través de glutamina. (Torre DA: Gastromaster. *AMG* 2012).

tores periféricos de benzodiazepinas y en la presencia de la proteína ácida fibrilar, los cuales están relacionados con edema cerebral de bajo grado. Asimismo, en la lesión neurológica participan diversos componentes involucrados en la respuesta inflamatoria, como los factores de necrosis tumoral, las interleucinas 1 y 6, así como la capacidad de inducir la síntesis de óxido nítrico que bloquea la posibilidad de detoxificación del amonio por el astrocito y contribuye así a perpetuar el daño tóxico. Desde el punto de vista fisiológico se ha podido demostrar que el amonio:

1. Influye en el metabolismo cerebral por disminución del metabolismo de la glucosa, al bloquear la fosforilación oxidativa y promover el uso de vías metabólicas alternas.
2. Facilita la captación de neurotransmisores excitatorios como dopamina, noradrenalina y GABA, así como de los receptores.
3. Provoca un aumento en la permeabilidad de los canales de cloro en las uniones postsinápticas; causa una hiperpolarización de los axones y una disminución de la velocidad del impulso nervioso, especialmente piramidal, que se manifiesta por la pérdida progresiva de los movimientos finos.
4. Produce un aumento en el metabolismo del triptófano, condicionando un incremento en los neurotransmisores inhibidores del tipo de la serotonina, lo cual explica la fase de depresión, sueño y pérdida de la conciencia.
5. Aumenta la sensibilidad y la velocidad del metabolismo de sustancias diferentes a la glucosa (lípidos y proteínas) para suplir la falta de adenosín trifosfato. Estas sustancias producen finalmente metabolitos tóxicos como el alfa cetoglutárico (figura 47–3).

En la génesis de la encefalopatía hepática se han identificado otros factores como oligoelementos (zinc, manganeso), aminoácidos aromáticos y de cadena ramificada, ácido gamma–amino–butírico (GABA), benzodiazepinas endógenas y falsos neurotransmisores, demostrados en modelos experimentales, así como por sus implicaciones en el ser humano, asociadas sinérgicamente al amonio.

## FACTORES PRECIPITANTES

Son diversas las causas que pueden precipitar la aparición de un cuadro de encefalopatía hepática, la cual ocurre solamente en casos de daño hepático previo. Se considera que para que se haga aparente su aparición se requiere una disfunción de 80% o más. Las causas más frecuentes son:

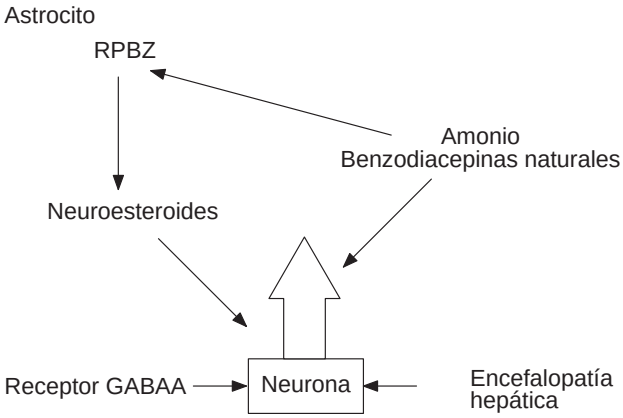



**Figura 47–3.** Efecto de la hiperamonemia en la neurotransmisión gabaérgica (Torre DA: Gastromaster. *AMG* 2012).

1. Ingesta excesiva de proteínas. Es sin lugar a dudas la principal causa de encefalopatía, ya que el consumo normal o exagerado de estos nutrientes produce incremento en la concentración sanguínea de amonio y aminas vasoactivas. Sin embargo, no pueden restringirse ni eliminarse, ya que se correría el riesgo de provocar autocatabolismo muscular, que también conlleva al incremento del amonio circulante.
2. Empleo de tranquilizantes, sedantes y anestésicos. Se deben manejar muy cuidadosamente en estos pacientes porque la disfunción hepática condiciona un incremento de su vida media, que en ocasiones se prolonga hasta 72 h o más, por lo cual deben ser administrados con mucha cautela, sobre todo cuando los pacientes vayan a ser sometidos a un acto anestésico–quirúrgico.
3. Desequilibrio hidroelectrolítico. Es frecuente sobre todo cuando se emplean fármacos diuréticos para reducir la ascitis, en particular las tiazidas, que producen alcalosis con hipokalemia que permite una mejor difusión del amonio a nivel celular.
4. Sangrado de tubo digestivo. La sangre es una rica fuente de amonio porque contiene una alta concentración de proteínas, que al absorberse incrementan la producción de elementos azoados, lo que eleva las cifras de amonio sanguíneo. Por otro lado, debido a la hemorragia se producen cambios hemodinámicos que provocan hipoxemia, la cual es también un factor de riesgo para la encefalopatía.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 47–1. Causas de hiperamonemia**

| |
|---|
| **Síntesis aumentada de amoniaco intestinal** |
| Hemorragia gastrointestinal |
| Aumento de aporte proteico |
| Constipación |
| **Síntesis aumentada de amonio extraintestinal** |
| Hemorragia muscular |
| Infección y septicemia |
| Catabolismo muscular y atrofia muscular |
| Azoemia |
| **Menor detoxificación de amonio** |
| Déficit de células de barrido *scavenger* |
| Anastomosis portosistémicas |
| Déficit metabólico |
| Acidosis |
| Diuréticos |

5. Procesos infecciosos. Las infecciones graves desencadenan también una encefalopatía hepática debido a que aceleran el catabolismo tisular, lo que contribuye a la producción de amonio, además de que por la hipoxia y la hipertermia tisular potencian la toxicidad del amonio. Debe recordarse que las infecciones en el paciente cirrótico adquieren una particular importancia debido a la disfunción del sistema inmunitario y a la desnutrición, por lo cual deben ser manejadas en forma enérgica.
6. Derivaciones portosistémicas. Los procedimientos quirúrgicos empleados para corregir la hipertensión portal producen una disminución importante del flujo portal al hígado, lo cual hace que el amonio circule libremente a través del cortocircuito creado causando encefalopatía hepática (cuadro 47–1).

## CLASIFICACIÓN

De acuerdo con el Consenso de Viena celebrado en el año 2002 la encefalopatía hepática ha sido clasificada en tres grupos:

a. Insuficiencia hepática fulminante por daño agudo (en la mayoría de los casos irreversible) que ocupa 5% de todos los casos, la cual puede ser producida por la administración de fármacos, alcohol o por hepatitis virales agudas.
b. Encefalopatía hepática asociada a cortocircuito portosistémico sin enfermedad hepática intrínseca en 15% de los casos, producida por la administración de sustancias que no pueden ser metabolizadas normalmente por el hígado, como los AINE, tranquilizantes del tipo de las benzodiazepinas y barbitúricos.
c. Encefalopatía hepática asociada a cirrosis hepática con hipertensión portal o cirugía portosistémica o *bypass* en 80% de los casos en pacientes con insuficiencia hepática avanzada.

De acuerdo con su forma de presentación o duración se consideran tres formas:

1. Episódica: espontánea, precipitada y recurrente habitualmente.
2. Persistente: se clasifica en cinco grados:
   Grado 0: sin anormalidad en la exploración física.
   Grado 1: alteraciones mínimas en el estado de alerta, euforia, ansiedad, atención disminuida, deterioro de la capacidad cognoscitiva.
   Grado 2: letargo, desorientación en tiempo, franco cambio en la personalidad, comportamiento inapropiado.
   Grado 3: somnolencia, semiestupor, confusión, desorientación grave.
   Grado 4: coma.
3. Mínima: diagnosticada por medio de pruebas neuropsiquiátricas o *flicker.*

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico clínico

El cuadro clínico es característico pero inespecífico, de tal manera que cuando se desarrolla en un paciente con cirrosis conocida no suele haber dificultad en su diagnóstico; debe ponerse especial énfasis en su detección precoz. Sin embargo, hay que tener presentes otras causas de compromiso de conciencia a las cuales está expuesto el paciente con cirrosis, sobre todo si es alcohólico. En una minoría de casos la encefalopatía puede desarrollarse en ausencia de un cuadro clínico evidente de daño hepático, por lo cual la encefalopatía hepática debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de coma y alteraciones psiquiátricas.

Es importante descartar otras causas metabólicas, neurológicas o degenerativas que pudieran ocasionar un cuadro similar a la encefalopatía hepática (cuadro 47–2).

**Cuadro 47–2. Diagnóstico diferencial de la encefalopatía hepática**

| |
|---|
| **Encefalopatía tóxica, metabólica, no amoniacal** |
| Alteración electrolítica |
| Enfermedad de Wilson |
| Síndrome de Wernicke |
| Abstinencia alcohólica |
| **Procesos intracraneales ocupantes de espacio** |
| Traumatismo craneoencefálico |
| Hematoma subdural |
| Sintomatología unilateral |
| **Padecimientos psiquiátricos** |
| Depresión |
| Esquizofrenia |

Los escenarios clínicos son muy variados y con rapidez pueden pasar de un estadio a otro o bien permanecer inexorablemente sin cambios por tiempo no definido; suelen incluir alteraciones a distintos niveles del funcionamiento del sistema nervioso central, tales como alteraciones intelectuales, del estado de conciencia, de la personalidad y neuromusculares o motrices.

### Alteraciones motrices

Existe disminución de la capacidad de concentración, pérdida progresiva de lenguaje fluido y coherente, pensamientos y comunicación lentos (bradipsiquia y bradilalia), así como deterioro de las funciones básicas que requieren memoria permanente en combinación con funciones motrices como la escritura y la lectura.

### Alteraciones de la conciencia

Inversión del ritmo del sueño, con vigilia por las noches y somnolencia durante el día. La somnolencia es progresiva y llega a veces al estupor e inclusive al coma.

### Alteraciones de la personalidad

Posiblemente éstos sean los cambios más tempranos en la encefalopatía hepática; estas alteraciones sólo las pueden detectar las personas que se encuentren en contacto íntimo con el paciente y conozcan su comportamiento lo suficientemente bien. Los cambios incluyen: irritabilidad, apatía, desinterés ante cosas que antes le atraían, perseverancia sobre cosas que anteriormente jamás realizaba.

Es en esta etapa en la que se debería hacer el diagnóstico, ya que no existe daño anatómico sino cambios bioquímicos que son reversibles con un manejo adecuado.

### Alteraciones neuromusculares

Existe incapacidad para el control de los movimientos tanto finos como gruesos, advirtiéndose dificultad en la escritura y el dibujo, no se logra coger adecuadamente los objetos entre los dedos y aparece en las manos un temblor fino característico descrito como asterixis, y posteriormente temblor grueso que se identifica como aleteo.

Los reflejos osteotendinosos al inicio de la encefalopatía se encuentran exaltados, apreciándose hiperreflexia, pero conforme avanza el cuadro llega a haber hiporreflexia y atonía generalizada.

Estas alteraciones son consecuencia de trastornos en la conducción en los neurotransmisores de la formación reticular y de la médula oblongada.

### Otras manifestaciones

Puede existir un olor característico causado por la liberación de compuestos sulfúricos volátiles, producto de sustancias nitrogenadas, así como de mercaptanos como etanetiol y metanetiol; ha sido descrito como *fetor hepaticus.*

Debe recordarse que clínicamente existen dos grandes grupos de encefalopatía hepática:

a. La manifiesta, que no es difícil de diagnosticar por sus grandes expresiones clínicas.
b. La encefalopatía hepática mínima.

Hay que realizar una cuidadosa evaluación neurológica y de la función motora para excluir otras enfermedades. Se debe tener en cuenta los cambios sutiles de la vida diaria, alteración del ritmo del sueño, deterioro del estado de conciencia y de la función cognoscitiva. En el examen de la función motora se puede encontrar aumento del tono muscular, reducción de la velocidad de los movimientos, ataxia, deterioro postural o reflejos posturales, presencia de movimientos anormales como tremor y particularmente asterixis.

Un valioso apoyo en la clasificación clínica es el empleo de los criterios propuestos por West–Haven (cuadro 47–3).

## Diagnóstico bioquímico

Debe cuantificarse el amonio en sangre arterial (valores normales de 60 a 90 mg/100 mL), el cual se encontrará elevado, ya que en sangre venosa es producto del residuo de los metabolitos de las proteínas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 47–3. Clasificación clínica de la encefalopatía hepática según criterios de West–Haven**

| | |
|---|---|
| Grado 1 | Carencia trivial de conciencia<br>Euforia o ansiedad<br>Disminuida la duración de la atención<br>Disminuida la capacidad para sumar |
| Grado 2 | Letargia o apatía<br>Cambio ligero de personalidad<br>Comportamiento inadecuado<br>Reducida la capacidad para restar |
| Grado 3 | Somnolencia a semiestupor, pero respuesta a estímulos verbales<br>Confusión<br>Desorientación total |
| Grado 4 | Coma |

Hay que realizar determinación de electrólitos séricos, debido a que con frecuencia existe hiponatremia e hipocalemia, así como también la cuantificación de gases en sangre arterial, para determinar la existencia de alcalosis respiratoria.

Las pruebas funcionales hepáticas son de utilidad para confirmar la presencia de alteración hepática y el grado de insuficiencia que existe, aplicando las escalas Child–Pugh o MELD para su cuantificación.

## Diagnóstico neuropsicológico

La prueba más empleada es la de conexión numérica; se trata de una prueba psicométrica sencilla y económica en la cual el paciente, en forma ordenada y en el menor tiempo posible, debe conectar en orden ascendente los números de 1 a 25, y la puntuación se le asigna según el tiempo que tarde en realizarla. El punto de corte es a los 30 seg y siempre hay que tomar en cuenta la edad del paciente y su nivel cultural.

Existen otras pruebas, como la de diseño de bloques o de símbolos y dígitos, todas consideradas de gran utilidad y con resultados similares a la interpretación electroencefalográfica.

## Diagnóstico electrofisiológico

El electroencefalograma (EEG) y la determinación de potenciales evocados son los métodos más objetivos para la detección de EH y se puede clasificar en cinco grados, en lo que concuerda con los grados de la encefalopatía clínica.

Las principales alteraciones encontradas en el EEG son:

a. Disfunción frontocentral de la actividad $\alpha$ y $\beta$.
b. Ritmo á disminuido de frecuencia.
c. Ondas aleatorias en ambos hemisferios.
d. Disminución difusa de la actividad en rango $\delta$.

Es recomendable realizar el análisis espectral del EEG mediante técnicas computarizadas con las que se pueda estudiar la distribución de las frecuencias de las ondas, con predominio de las theta en las áreas subcorticales en los casos de encefalopatía.

En la actualidad Uribe y Morán han establecido sistemas de evaluación numérica considerando los diversos parámetros arriba señalados, para establecer el índice de encefalopatía portosistémica en la cual toman en cuenta los siguientes aspectos:

1. Estado mental (de acuerdo con los criterios de New–Haven y Glasgow).
2. Prueba de conexión numérica.
3. Asterixis.
4. Alteraciones electroencefalográficas.
5. Concentración de las cifras de amonio sanguíneo.

A cada parámetro se le asigna un valor de 0 a 4 puntos y el puntaje máximo es de 20; a partir de este valor se aplica la siguiente suma para obtener el índice de encefalopatía:

Índice de encefalopatía = Suma de puntajes / puntaje máximo x 100 =

Además, permite evaluar en forma dinámica la mejoría o empeoramiento de la encefalopatía aplicando la siguiente fórmula:

Mejoría del índice = índice previo – índice actual / índice basal x 100 =

# TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen no han sido establecidas como estudios de rutina en el diagnóstico de la EH.

La tomografía computarizada (TAC) con medio de contraste al inicio de la evaluación del paciente con alteraciones neurológicas debe emplearse para descartar otras enfermedades asociadas, tales como hematomas, abscesos y tumores subdurales.

La resonancia magnética nuclear (RMN) permite en pacientes con cirrosis sin evidencia clínica de EH detec-

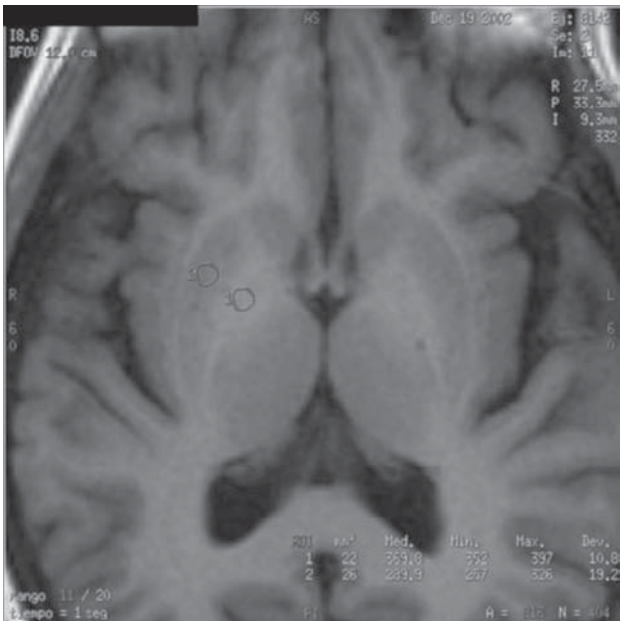


**Figura 47–4.** Resonancia magnética que muestra áreas hipertensas en los ganglios basales. (Torre DA: Gastromaster. *AMG* 2012).

tar anormalidades de alta señal simétricas en el *globus pallidus* en las imágenes T1. La inspección profunda de las señales T1 indica un incremento de manganeso en la sustancia blanca y estructuras extrapiramidales, las cuales se hacen más evidentes conforme avanza la encefalopatía. El estudio permite detectar atrofia cerebral y áreas hipertensas en los ganglios basales o en el *globus pallidus* (figura 47–4).

La RMN con enteroscopia permite cuantificar adicionalmente sustancias químicas en el cerebro, habiéndose demostrado incremento en la glutamina y disminución en la concentración de mioinositol.

La tomografía con emisión de positrones proporciona imágenes del cerebro que reflejan un proceso fisiológico o bioquímico específico. Ofrece la posibilidad de investigar el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de glucosa y oxígeno, la disponibilidad neurorreceptora y la utilización neurotransmisora.

## OTRAS TÉCNICAS

Recientemente se ha empleado la prueba de centelleo *flicker* que valora la velocidad del procesamiento mental y permite establecer el estado de vigilia. Esta prueba se basa en la discriminación de la luz que produce un emisor oscilante, la cual se altera en el paciente encefalópata por los cambios en la función retiniana o en el área cortical visual. En estudios controlados se ha observado una correlación directa entre su alteración y los niveles de hiperamonemia.

## TRATAMIENTO

En la encefalopatía hepática las medidas terapéuticas efectivas están destinadas a contrarrestar los efectos del amonio en el SNC. En general es un fenómeno reversible y su respuesta al tratamiento es satisfactoria excepto en los estadios finales de la insuficiencia hepática. En su prevención y adecuado manejo es de especial importancia el conocimiento de los factores que la precipitan.

### Medidas generales

De gran importancia es corregir las causas que lo desencadenaron. Así, debe:

a. Eliminarse el empleo de medicamentos tranquilizantes, sedantes y anestésicos.
b. Corregirse el desequilibro hidroelectrolítico.
c. Impedirse la absorción de sangre en un episodio de sangrado de tubo digestivo alto.
d. Combatirse un proceso infeccioso mediante la determinación del agente causal y el empleo de antimicrobianos específicos.
e. Evitarse la ingesta excesiva de proteínas animales en la dieta.

### Medidas específicas

El objetivo del tratamiento en la encefalopatía hepática es doble: por un lado, reducir la síntesis y absorción del amonio, y por el otro, evitar el catabolismo proteico.

#### Dieta

Se ha demostrado ampliamente que la ingesta excesiva de proteínas animales es la responsable de 7 a 9% de los casos de encefalopatía.

En virtud de que la fuente de producción del amonio proviene del nitrógeno producto del metabolismo de las proteínas, es necesario disminuir o eliminar su ingesta según la gravedad del caso. Un esquema propuesto es

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

iniciar con una aportación diaria de 20 g de proteínas y cada cinco días aumentar 10 g más sin que aparezcan o se incrementen las manifestaciones clínicas de la encefalopatía, garantizando una ingesta mínima de entre 0.8 y 1 g/kg/día.

Los estudios realizados con dietas de proteínas vegetales han demostrado un efecto benéfico en el control de la encefalopatía debido al alto contenido de fibra, que produce un incremento en la excreción del nitrógeno fecal, impidiendo así su absorción.

En México, en estudios realizados en el Instituto Nacional de la Nutrición se ha propuesto la ingesta de amaranto *(Amaranthus hypochondrium)* como un alimento con alto contenido de proteína vegetal, sobre todo de aminoácidos esenciales y también con un alto contenido de grasa, que apoya la nutrición en estos pacientes.

### Soluciones glucosadas hipertónicas

Cuando la gravedad de la encefalopatía impide la alimentación adecuada por vía oral, debe administrarse soluciones glucosadas a 10 o 20% bajo estricto control de líquidos, para evitar la formación de ascitis. Esto se hará de preferencia en casos de coma hepático y por tiempos cortos. Es recomendable administrar las soluciones hipertónicas a través de un catéter central. Debe adicionarse además cantidades suficientes de cloruro de potasio.

### Empleo de laxantes y enemas evacuantes

Su finalidad es provocar la evacuación rápida de la materia fecal, para evitar la producción y absorción del amonio. Se recomienda el empleo de hidróxido de magnesio y los enemas con agua en cantidades de 1 L/12 o 24 h, dependiendo de la respuesta individual.

### Antibióticos

Es recomendable la administración de antibióticos no absorbibles del tipo de la neomicina 2 a 6 g/día, rifaximina 1 200 mg/día o metronidazol 800 mg/día, cuyo objetivo es disminuir la flora bacteriana del colon y reducir al mínimo la producción de amonio, actuando contra la ureasa bacteriana.

### Disacáridos no absorbibles

El producto que mejor efectividad clínica ha demostrado es la lactulosa (4–0–beta–d–galactopirano–d–fructofuranosa). Esta sustancia es metabolizada por las bacterias del colon, produciendo ácidos orgánicos que disminuyen el pH y provocando una disminución en la absorción del amonio. La dosis recomendada es de 50 a 100 mL/día en jarabe o solución a 66%.

Se ha utilizado también la lactosa (con el mismo efecto que la lactulosa), administrada en cantidades de 3 a 4 g/día con iguales resultados y a mucho menor costo.

Recientemente se ha producido el lactitol (galactósido sorbitol), derivado de la lactosa, y se recomienda emplearlo en dosis de 30 a 60 g/día, con los mismos resultados.

### Benzoato de sodio

Promueve la excreción de nitrógeno que formaría amoniaco hacia glicina mediante la síntesis de hipurato, y también promueve su excreción fecal. Su mayor utilidad es en niños, que tienen deficiencia de enzimas en el ciclo de la urea, ya que actúa como vía alterna de excreción de nitrógeno en lugar de urea. La dosis recomendada es de 10 g/día.

### Ornitina–aspartato

La asociación de estos dos aminoácidos ha mostrado gran utilidad en el manejo de la encefalopatía hepática al disminuir la concentración de amonio plasmático tanto en modelos animales como en estudios clínicos. Su principal acción es la de funcionar como sustrato cítrico en la síntesis de glutamina como vía alterna de detoxificación de amonio.

La ornitina es un aminoácido no proteico que proviene de la arginina que se encuentra en las proteínas de la dieta e interviene en el ciclo de la urea. El aspartato también es un aminoácido no esencial que interviene en la síntesis de la urea como donador de grupos amino.

Se considera que su efecto terapéutico está basado en dos acciones diferentes:

1. Estimulan la enzima sintetasa de la glutamina, cuya actividad se reduce hasta en 80% en la insuficiencia hepática.
2. Estimula la síntesis de urea en los hepatocitos periportales. Ambas acciones contribuyen en la detoxificación del amonio a nivel de la glándula hepática.

La dosis recomendable es de 9 g/8 h y muestra una eficacia máxima en dosis de 40 g/día. Se ha comprobado su eficacia tanto por vía oral como endovenosa, de gran efectividad en las formas latentes o de EH mínima.

### Probióticos

Recientemente han sido introducidos en el manejo de la EH. Su efecto se obtiene a través de la disminución de la actividad de la ureasa bacteriana, que permite una disminución de la absorción de amonio al descender el pH intestinal y provocar una disminución en la permeabilidad intestinal; contribuye además a mejorar el estado nutricio del epitelio intestinal y a disminuir la inflamación y el estrés oxidativo.

### Antagonistas de benzodiazepinas

Se han empleado sobre todo en EH avanzada grado III y IV; su acción es actuar como agonistas competitivos de GABA. En estudios multicéntricos se ha podido demostrar mejoría del estado neurológico en 25 a 30% de los casos, sobre todo en periodos de tiempo corto. La dosis es de 1 a 3.2 mg/día empleado en forma creciente; sin embargo, su empleo no es recomendable en todos los casos y se requieren estudios doble ciego para valorar realmente su eficacia a largo plazo.

### Trasplante hepático

En la última década, el recurso terapéutico más valioso en la enfermedad hepática crónica avanzada es el trasplante hepático, el cual ha permitido modificar la historia natural de la enfermedad hepática, el cual se inició en 1988, siendo en la actualidad ampliamente empleado en países industrializados. La sobrevida acumulada de tres a cinco años es de 80 y 70%, respectivamente

Sin embargo, aunque en México existen diversos centros de trasplante, la mayoría se realizan en la práctica privada de la medicina por el gran impacto económico en el Sistema Nacional de Salud, y también por la dificultad de conseguir donadores suficientes para satisfacer la demanda que existe.

## REFERENCIAS


1. Als Nielsen B, Gluud LL, Gluud C: Antagonistas de receptores benzodiazepínicos para la encefalopatía hepática. *Biblioteca Cochrane Plus* 2011;1.
2. Bas NM, Mulle KD, Sanya A, Poorda F, Nef G *et al.:* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.
3. Basile AS, Jones EA: Amonium and GABA neurotransmission: interrelated factors in the phatogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;25:1303–1310.
4. Bernauau J: Acute liver failure; avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver. *J Hepatol* 2004;412–418.
5. Bircher J, Haaemmerli UP: Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with lactulosa. *Am J Med* 1971;51: 148–153.
6. Blei AT: Treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005; 365:1383.
7. Bosques PF, Flores RA: Tratamiento de la encefalopatía con probióticos y prebióticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70: 372–379.
8. Bour A: Several factors in the pathogenesis of hepatic failure in patients with liver cirrhosis. *Anest Reanim* 1993;3:32–37.
9. Butterworth RF: Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39:278–283.
10. Chalasani N, Giftin N: Subclinical hepatic encephalopathy: how best to diagnose. *Am J Gastroenterol* 1997;92:905–911.
11. Conn HO: Trailmarking and number–connection test are better than late intensive care for the brain in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Dig Dis* 1977;22:541–549.
12. Cordoba J, Blei A: Treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1429–1436.
13. Córdoba J: New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatology* 2011;54:1030–1040.
14. Dawson AM, Sherlock S: Neomycin in the treatment of hepatic coma. *Lancet* 1975;11:1263–1269.
15. Dehesa VM: Hepatitis aguda. *Temas de medicina interna* 1996;4:317–322.
16. Diliz PH, Contreras RJ: Trasplante de hígado. En: Villalobos PJ: *Introducción a la gastroenterología.* 5ª ed. México, Méndez, 2006:741–746.
17. Dubois S, Eng S, Bhattachayra S, Hubbart T, Putnam D *et al.:* Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2005;50:1780–1784.
18. García CD, Uribe M: Fiber rather than protein determines tolerance to nitrogen load in chronic portal systemic encephalopathy. *Hepatology* 1987;7:103–108.
19. González HS, Franco RE: Encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70(62):4–9.
20. Gorg B, Qvartskhava N, Bidmon HJ, Palomero GN, Kircheis G *et al.:* Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2010;52:256–265.
21. Guevara GL, Uribe EM: Insuficiencia hepática. En: Villalobos PJ: *Introducción a la gastroenterología.* 5ª ed. México, Méndez, 2006:623.
22. Gundling F, Schepp W: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *Zeitschrift fur Gastroenterol* 2011;49:1345–1347.
23. Kershenobich SD, Green RD, Roldán VE: Hígado y alcohol. *Temas de medicina interna* 1996;4:403–408.
24. Kirscheis G, Nilius R, Held C: Therapeutic efficacy of L–ornithine–L–aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Results of a placebo–controlled double blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–1359.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

25. Khungar V, Poordad F: Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012;16:301–320.
26. Krieger S, Jauss M, Jansen O, Stiehl A, Sauer P *et al.:* Findings in chronic hepatic encephalopathy depend on portosystemic shunt: results of a controlled prospective clinical investigation. *J Hepatol* 1997;27:121–126.
27. Lizardi CJ, Almeda P, Guevara L, Uribe M: Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003;2:122–127.
28. Malaguarnera M, Pistrine G, Astuto M, Vecchio I, Raffaele R *et al.:* Effects of l–acetylcarnitine on cirrhotic patients with hepatic comma: randomized double–blind, placebo–controlled trial. *Dig Dis* 2000;51:2242–2249.
29. Mantry PS, Munsaf S: Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2010;42:4543–4547.
30. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S *et al.:* Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;141:1680–1689.
31. McDonald GA, Frey KA, Agranoff BW, Minoshima S, Koeppe RA *et al.:* Cerebral benzodiazepine receptor binding *in vivo* in patients with recurrent hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;26:277–283.
32. Montagnese S, Schiff S, De Rui M, Crossey MM, Amodio P *et al.:* Neuropsychological tools in hepatology: a survival guide for the clinician. *J Viral Hepatitis* 2012;19:307–315.
33. Mullen KD, Dasarathy S: Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J Hepatol* 2004;41:147–151.
34. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S *et al.:* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data–mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012;47:664–677.
35. Ong JP, Agganval A, Kfriegner D, Easler KA, Karafa MT *et al.:* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114:188–193.
36. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J: Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:545–551.
37. Patel D, McPhail MJ, Cobbold JF, Taylor RSD: Hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med* 2012;73:79–85.
38. Pujol J, Kulisevsky J, Moreno A, Deus J, Alonso J *et al.:* Neurospectroscopic alterations and globus pallidus hiperintensity as related magnetic resonance markers of irreversibility of encephalopathy. *Neurology* 1996;47:1526–1530.
39. Quero GJ, Hartmann IJ *et al.:* The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neurophysiological tests and automated electroencephalogram. *Hepatology* 1996;24:556–561.
40. Quero GJ, Herrerías GJ: Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *J Clin Chemistry* 2006;365:1–4.
41. Rajiv J: Rifaximin in hepatic encephalopathy: more than just a non–absorbable antibiotic? *J Hepatology* 2010;53: 580–582.
42. Riordan SM, Williams R: Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473–478.
43. Riorda SM, William R: Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:1140–1143.
44. Romero GM: Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1317–1327.
45. Shawcross DL, Damink SW, Butterworth RH, Jalan R: Ammonia and hepatic encephalopathy, the more things change, the more they remain the same. *Metabol Brain Dis* 2005;20:169–174.
46. Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I: Is MARS system enough for *A. phalloides*–induced liver failure treatment? *Human Experiment Toxicol* 2010;29:823–832.
47. Sundaram V, Shaikh OS: Acute liver failure: current practice and recent advances. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40: 523–539.
48. Sureka J, Jakkani RK, Panwar S: MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy resulting from decompensated chronic liver disease. *Acta Neurol Belg* 2012;112: 221–223.
49. Torre DA, Guerrero HI, Uribe M: Encefalopatía hepática mínima, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:63–68.
50. Torre DA, Cisneros GL, Méndez SN, Jacobo KJ, Duarte RA *et al.:* Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Generalidades. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:161–163.
51. Torre DA, Bosques PJ, Cortez HC, Rivera RJ, Uribe EM: Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Fisiopatología y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:164–168.
52. Torre DA: Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:169–172.
53. Torre DA: *Manejo actual de la encefalopatía hepática. Gastro Master.* México, Asociación Mexicana de Gastroenterología, 2012:69–74.
54. Udayakumar N, Jayanthi V: Mayo Clinic Model for End Stage Liver Diseases (MELD) for predicting outcome in patients with hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:223–229.
55. Vaquero J, Chung C, Blei AT: Brain edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2003;2:121–127.
56. Velissaris D, Solomou E *et al.:* Sleep disorders and brain MRI as early indicators of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepato Gastroent* 2006;53:51–58.
57. Vergara GM, Flavia OM, Gil PM *et al.:* Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:1–6.
58. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS: Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:247–252.
59. Wakim FJ: Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis. *Clev Clin J Med* 2011;78:597–605.
60. Wright G, Jalan R: Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Rev Clin Gastroenterol* 2007; 21: 95–99.

Capítulo 48

# Hipertensión portal

*Héctor Orozco Zepeda, Miguel Ángel Mercado Díaz, Karen Pineda Solís, Julio Alfaro Varela*

## INTRODUCCIÓN

Desde finales del siglo XIX quedó bien establecido que la cirrosis hepática desarrolla varices esofágicas como consecuencia de la obstrucción portal.

El término hipertensión portal (HPT) los introdujeron Gilbert y Carnot en 1902, y desde entonces se han logrado avances considerables; sin embargo, sigue siendo un reto para los médicos tratantes de la enfermedad hepática terminal y continúa causando altos índices de morbimortalidad.

El hígado es un órgano ricamente perfundido que representa 2.5% del peso corporal y recibe de 21 a 25% del gasto cardiaco. Aproximadamente 75% de la sangre que ingresa del hígado proviene de la vena porta y el resto de la arteria hepática.

El sistema portal hepático tiene la peculiaridad de conectar dos sistemas capilares, uno localizado en el intestino delgado y el bazo y el segundo en el área sinusoidal del hígado. Es el responsable de direccionar la sangre del tracto digestivo, el páncreas, el bazo, la vesícula biliar y el hígado.

Cuando existe elevación de la presión portal constituye una de las complicaciones más graves de la hepatopatía crónica. Es un síndrome caracterizado por alteraciones hemodinámicas a nivel vascular esplácnico con aumento de las resistencias vasculares e incremento de flujo portal, así como alteraciones hemodinámicas sistémicas como aumento del gasto cardiaco y disminución de las resistencias periféricas.

La HPT es una combinación de resistencia sinusoidal, aumento del flujo portal y sustancias vasoactivas a nivel local sinusoidal. La hipertensión portal es un incremento patológico de la presión venosa portal entre la vena porta y la vena cava inferior, resultando en cambios de la resistencia y flujo como lo definió la ley de Ohm:

P (presión) = Q (flujo sanguíneo) x R (resistencia)

Normalmente la presión portal va de 5 a 10 mmHg, con una diferencia de presión entre la vena porta y el territorio de la vena cava inferior de 1 y 4 mmHg, relación a la cual se le denomina gradiente de presión venoso hepático (GPVH).

La hipertensión portal se define como un GPVH mayor de 6 mmHg, una presión intraesplénica superior a 15 mmhg o una presión directa de la vena porta mayor de 21 mmHg determinada durante una cirugía.

## MEDICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

El método más usado para medir la presión portal es la cateterización de la vena hepática, en la que se obtiene el gradiente de presión de la vena hepática, que es la diferencia entre la presión en cuña hepática (que refleja la presión sinusoidal) y la presión de la vena hepática libre.

En combinación con la arteriografía, las presiones de las cavidades derechas del corazón y la biopsia transyugular, la medición del gradiente de presión venosa hepática puede orientar al sitio exacto de la hipertensión portal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones para la HPT; sin embargo, la clasificación de Petruff incluye la localización:

1. Prehepática: trombosis portal, trombosis esplénica, transformación cavernomatosa de la porta, fístula arteriovenosa esplénica, esplenomegalia tropical idiopática.
2. Intrahepática:
   a. Presinusoidal: clásicamente esquistosomiasis, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad de Wilson, hemocromatosis y amiloidosis, entre otras.
   b. Sinusoidal: cirrosis hepática independientemente de la etiología.
   c. Postsinusoidal: enfermedad oclusiva venosa y esclerosis hialina alcohólica de venas centrales.
3. Poshepática: trombosis de las venas hepáticas (enfermedad de Budd–Chiari), infiltración neoplásica, inflamatoria de las venas hepáticas, oclusión de la vena cava inferior (trombosis, neoplasia), enfermedad cardiaca, falla ventricular derecha, pericarditis constrictiva e insuficiencia tricuspídea.

En Occidente la causa más frecuente de HPT es la hepatopatía etílica, mientras que en África, Europa y Asia la fibrosis hepática por esquistosomiasis es la más frecuente.

## FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo inicial de la génesis de la hipertensión portal es el incremento de las resistencias vasculares que ocurre a nivel del sistema venoso portal. En la cirrosis, el incremento de las resistencias es principalmente causado por la arquitectura hepática distorsionada (fibrosis y nódulos regenerativos), además de que el edema de los hepatocitos y la capilarización de las sinusoides hepáticas (pérdida de las fenestraciones y disposición de colágeno en el espacio de Disse) agregan la resistencia vascular. Sin embargo, además de los cambios estructurales existe un comportamiento dinámico que contribuye al tono, que puede llegar a disminuir hasta entre 20 y 30% con agentes farmacológicos. La parte dinámica de las resistencias vasculares es causada por la activación contráctil de la activación de las células estelares (células de Ito) y los miofibroblastos de interfase o portales, los cuales comprimen los nódulos de regeneración y los *shunts* venosos en los septos fibrosos, respectivamente. A nivel hemodinámico la producción local y sistémica de los vasoconstrictores neurohumorales y una respuesta exagerada a ellos, acompañada de una insuficiente liberación de vasodilatadores del lecho vascular hepático, han sido implicadas en el componente dinámico del aumento a la resistencia intrahepática.

Existen diferentes agentes vasoconstrictores con función reguladora del tono vascular en la hipertensión portal, como la endotelina 1, la angiotensina II, el estímulo alfaadrenérgico, la ciclooxigenasa (COX–2), la cistenil leucotrienos, las endotelinas y los endocannabinoides. Por otro lado, existen los vasodilatadores, como el óxido nítrico, del cual se ha encontrado deficiencia en los hígados cirróticos, y el monóxido de carbono (CO).

### Aumento del flujo sanguíneo esplácnico

El aumento del flujo venoso portal es responsable del mantenimiento y la progresión del síndrome hipertensivo portal. La neovascularización de dichos órganos mediante el factor de crecimiento vascular endotelial tiene una función importante en el aumento del flujo esplácnico y también contribuye a la formación de colaterales portosistémicas. La vasodilatación arteriolar esplácnica es consecuencia del aumento en las concentraciones de sustancias vasodilatadoras circulantes y una sensibilidad reducida de los vasoconstrictores locales. Los niveles aumentados de glucagón provenientes de un aumento en la secreción pancreática de las células $\alpha$ contribuyen de 30 a 40% a la vasodilatación esplácnica mediante la relajación del músculo liso vascular, disminuyendo la sensibilidad de los vasoconstrictores endógenos. Las sustancias paracrinas vasoactivas producidas por el endotelio vascular, como el óxido nítrico, el CO y las prostaglandinas, también están implicadas en el síndrome.

### Hiperdinamia

En estados más avanzados de hipertensión portal los pacientes muestran un estado hiperdinámico, con gasto cardiaco elevado y aumento de la frecuencia cardiaca y el volumen sanguíneo acompañados de presión arterial y resistencia vascular sistémica disminuida. Estos cambios están inducidos por vasodilatación esplácnica en un principio y por vasodilatación periférica después. Se cree que el origen de este fenómeno es la presencia de

un exceso de vasodilatadores circulantes que se escapan de la degradación hepática o "puentean en C" al hígado a través de colaterales portosistémicas. La vasodilatación periférica, la baja presión arterial y la hipovolemia central desempeñan un papel importante en la activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona, el cual, en un intento por mantener una perfusión estable, ocasiona retención de sodio y expansión de volumen plasmático, acompañadas de un incremento del índice cardiaco, que agrava la hipertensión portal. Asimismo, la continua activación de este sistema empeora el componente activo de resistencia intrahepática, promoviendo vasoconstricción e isquemia con la subsecuente formación de estrés oxidativo a nivel de los órganos terminales esenciales (riñones, cerebro y pulmón), lo cual tiene una función principal en el desarrollo de alteraciones multiorgánicas de la hepatopatía crónica avanzada y terminal. La presencia y la gravedad de la circulación hiperdinámica afectan de manera significativa el pronóstico de los pacientes a corto plazo.

## Circulación colateral portosistémica

Es un proceso complejo que involucra la apertura, la dilatación y la hipertrofia de conductos vasculares embrionarios que se recanalizan cuando la presión portal alcanza un valor crítico.

Es necesario un valor de gradiente mayor de 10 a 12 mmHg, más un proceso de angiogénesis influido por el factor de crecimiento vascular endotelial, para el desarrollo de colaterales portosistémicas y varices esofágicas. La dilatación vascular inducida por el ON incrementa la permeabilidad de los vasos existentes y promueve la migración, la proliferación y la supervivencia de células endoteliales maduras, lo cual desempeña un papel crucial en la angiogénesis de colaterales. Se esperaría que mientras se forma la circulación colateral se descomprima el sistema portal y disminuya su presión. Paradójicamente, la HPT se mantiene durante la formación de colaterales por un incremento compensatorio del flujo portal y las resistencias dentro del lecho colateral. La circulación colateral puede acarrear hasta 90% de la circulación de entrada al sistema porta, convirtiéndose en el principal componente de resistencia al flujo sanguíneo portal. En la HPT el flujo arterial esplácnico hacia el sistema venoso portal iguala el flujo portal hacia el hígado más el flujo portocolateral, debido a la gran resistencia del flujo arterial hepático encontrado, en comparación con la resistencia ofrecida por las tributarias del sistema portal. Este atrapamiento arterial hepático hacia la colateral se asocia a un deterioro de la función hepática y al desarrollo de encefalopatía en pacientes cirróticos, pero no parece deteriorar la función hepática en la HPT no cirrótica.

El sistema portal posee numerosas colaterales que se interconectan con la circulación sistémica; las mayores se mencionan a continuación.

- Grupo I: se localizan en zonas de transición epitelial escamoglandular.
  1. Plexo venoso submucoso esofágico. Las colaterales están anastomosadas a las venas ácigos, originando varices esofágicas y del *fundus* gástrico.
  2. Venas hemorroidales superiores: se conectan con el sistema porta; existe un plexo venoso con las venas hemorroidales media e inferior, las cuales causan varices rectales.
- Grupo II: en la circulación fetal obliterada las venas umbilicales, que normalmente son un remanente fetal, se comunican con el ligamento falciforme, el cual se comunica a la vena porta izquierda. Cuando existe HPT se abren estos remanentes, brindando comunicación a las venas umbilicales *(caput medusae)*.
- Grupo III: áreas en las que el tracto gastrointestinal tiene una localización retroperitoneal o las colaterales se adhieren a la pared abdominal; incluyen el duodeno, el ligamento esplenorrenal, el epiplón y las venas lumbares.
- Grupo IV: vasos retroperitoneales originarios de la vena esplénica que se anastomosa con la glándula adrenal y, sobre todo, con la vena renal izquierda.

Existen cuatro zonas de drenaje venoso que están involucradas en la formación de varices gastroesofágicas:

- Zona gástrica: se determina de 2 a 3 cm debajo la unión gastroesofágica, donde las venas del cardias drenan a los vasos cortos gástricos y la vena gástrica izquierda sucesivamente a la vena esplénica, ingresando en el sistema porta.
- Zona estacada: se encuentra de 2 a 3 cm proximal a la zona gástrica debajo del esófago, donde las venas se comunican con las venas extrínsecas (periesofágicas) distal al esófago. Esta zona representa la línea divisoria entre el sistema porta y la circulación sistémica.
- Zona perforante: se encuentra más proximal a la zona estacada en el esófago. Es el sitio donde la red submucosa del esófago se conecta con las venas periesofágicas, que drenan al sistema ácigos y subsecuentemente a la circulación sistémica.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Zona truncal: se encuentra aproximadamente a 10 cm de la zona perforante; casi siempre existen cuatro venas longitudinales en la lámina propia.

Las varices se forman cuando la GPVH se excede más de 10 mmHg y sangran cuando la presión se excede de 12 mmHg. Sin embargo, existen otros factores que incrementan la tensión variceal que se requiere para que ocurra el sangrado. La tensión de la pared es definida por la ley de Laplace:

$$T = (P\ varices - P\ lumen\ esofágico) \times (radio\ de\ la\ varice)/espesor\ de\ la\ pared$$

Existe sangrado variceal cuando la pared no tolera la tensión; puede ocurrir porque la pared variceal es muy delgada o el incremento del diámetro elevó la presión.

## DIAGNÓSTICO DE LAS VARICES

La endoscopia superior es el mejor método diagnóstico para las varices. Se han usado diversos criterios para su estandarización. La *Japanese Research Society for Portal Hypertension* describió las varices en términos de color, forma (tamaño) y localización. El *Northern Italian Endoscopy Club* definió las varices en F1, F2 o F3 (pequeña, mediana o grande, respectivamente), con o sin signos de color asociados. Esta clasificación tiene una gran importancia clínica, ya que determina la decisión de manejo.

Las varices gástricas son clasificadas por su localización. Las varices en continuidad con el esófago a lo largo de la curvatura menor o mayor son llamadas varices gastroesofágicas tipos 1 y 2, respectivamente. Las varices gástricas asiladas en el fondo ocurren con menos frecuencia (10%) que las gastroesofágicas (90%), pero tienen mayor riesgo de sangrado; son causadas por trombosis esplénica o colaterales esplenorrenales espontáneas.

El ultrasonido transesofágico se ha utilizado para determinar el riesgo de sangrado dependiendo del diámetro transversal de la varice, así como de los cambios posteriores a la terapia que predigan el riesgo de varices recurrentes (las mayores de 5 mm). Sin embargo, aún no se comprueba que tenga mayor eficacia que la endoscopia estándar.

El desarrollo de la cápsula esofágica es una modalidad no invasiva en la que se ha observado una buena concordancia con la endoscopia; sin embargo, continúa en estudio.

## HISTORIA NATURAL

Las varices de nueva formación se presentan en 5 a 15% de los pacientes con cirrosis anualmente, con un incremento de 4 a 10% anualmente. La mayoría de los pacientes con cirrosis desarrollan varices, pero sólo un tercio de ellos presentan sangrado. Sólo de 40 a 50% de los sangrados activos se autolimitan de forma espontánea. Es importante tener esto en mente para su manejo. Existen factores de riesgo de sangrado variceal, como son el tamaño de la varice, la apariencia (color), el grado de falla hepática y la presencia de ascitis (cuadro 48–1).

Son importantes el diagnóstico y el tratamiento preventivo en estos pacientes, ya que los episodios de sangrado llegan a generar hasta 20% de mortalidad por episodio y los pacientes que presentaron sangrado y no reciben tratamiento tienen una mortalidad de hasta 70% durante el primer año posterior al episodio inicial.

Todos los pacientes cirróticos deben ser evaluados mediante una endoscopia de forma inicial y después cada dos años si no hay evidencia de varices, posteriormente cada año en caso de presencia de varices. Se ha visto que quienes muestran niveles de plaquetas por arriba de 150 000 tienen un valor predictivo negativo mayor de 90% para presencia de varices.

**Cuadro 48–1. Factores de riesgo para sangrado variceal**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Gradiente de presión portal | > 12 mm | | | |
| Tamaño de las varices y localización | Varices grandes | | Varices agrupadas en el fondo del estómago | |
| Apariencia de las varices por endoscopia (signos rojos) | Marcas rojas longitudinales (estrías longitudinales rojas) | Puntos cereza (rojos, discretos, aplanados) | Puntos hematocísticos discretamente rojos, elevados | Eritema difuso |
| Grado de falla hepática | Clasificación Child C | | | |
| Presencia de ascitis | Ascitis a tensión | | | |

## TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

### Terapia farmacológica

Los betabloqueadores no selectivos (nadolol o propranolol) son de primera línea para la profilaxis primaria. Estos fármacos funcionan al bloquear los receptores betaadrenérgicos, permitiendo la vasoconstricción alfaadrenérgica de las arteriolas mesentéricas, por lo que reducen el flujo portal y la presión. También actúan disminuyendo el gasto cardiaco y el flujo portal. Los metaanálisis muestran que los betabloqueadores disminuyen el sangrado entre 25 y 15% en pacientes en tratamiento. La mejor forma de evaluar que el tratamiento es óptimo radica en tomar la presión de gradientes; sin embargo, en la forma práctica se monitorea con una disminución de la frecuencia cardiaca de menos de 25%, pero no menos de 55 latidos/minuto. Sólo de 20 a 30% de los pacientes logran estas metas y hasta 20% de los pacientes no toleran el tratamiento médico.

Otro procedimiento de profilaxis consiste en la ligadura de varices, la cual reduce significativamente el riesgo de primer sangrado (hasta en 40%), en comparación con los pacientes sin tratamiento.

## SANGRADO ACTIVO

El manejo de sangrado activo incluye reanimación hemodinámica, tratamiento general, prevención de complicaciones y hemostasia como meta fundamental. En los pacientes con sangrado activo masivo está indicada la prevención de la vía aérea, seguida de accesos vasculares, reemplazo de la pérdida sanguínea con cristaloides y paquetes globulares, y mantenimiento de la hemoglobina en alrededor de 9 g/dL (hematócrito 25 a 30), evitando la sobretransfusión y el incremento de la presión portal. El plasma fresco congelado y las plaquetas se deben mantener < 50 000/mL. Si la coagulopatía no se corrige con estas medidas se puede utilizar factor VII, el cual ha demostrado que mejora la hemostasia sin efectos en la sobrevida global.

Hasta 20% de los pacientes con cirrosis que son hospitalizados por sangrado tienen una infección bacteriana asociada y hasta 50% de ellos desarrollarán alguna infección durante la hospitalización, como peritonitis bacteriana espontánea o bacteriemia espontánea (50%), infección de las vías urinarias (25%) o neumonía (25%). Las infecciones se han asociado con un mayor riesgo de resangrado y mayor mortalidad. La antibioticoterapia empírica con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) se utiliza de forma rutinaria, ya que un metaanálisis demostró mejoría en el control de resangrado y en el pronóstico.

### Terapia farmacológica

#### Fármacos vasoactivos

La terlipresina, un análogo de la vasopresina, tiene menos efectos sistémicos y una actividad más prolongada; se utiliza en casos de sangrado variceal agudo, deteniendo el sangrado en 75 a 80% de los casos a las 48 h y en 67% a los cinco días. La dosis utilizada es de 2 g en bolo cada cuatro horas durante dos días; esta dosis se reduce a la mitad después de detener el sangrado y se mantiene hasta el quinto día de tratamiento. La terlipresina puede provocar complicaciones isquémicas y disritmias, por lo que se debe usar con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad isquémica cardiaca, cerebral o de alguna extremidad.

- Somatostatina: produce vasoconstricción esplácnica, disminuye el sangrado hasta 63%, es eficiente, controla el sangrado y previene el resangrado con efectos colaterales extremadamente raros. La dosis de infusión es de 250 μg en bolo; se debe continuar con 250 μg/h durante cinco días. Se puede repetir la dosis de bolo en tres ocasiones más durante la primera hora.
- Octreótide y otros análogos: el octreótide es un análogo sintético de la somatostatina con mecanismo de acción similar y una vida de acción más prolongada. El efecto del octreótide como terapia única en sangrado variceal es controversial; en los metaanálisis aún no se ha comprobado del todo su eficiencia. Se utiliza normalmente en infusión continua de 25 a 50 g/h como tratamiento inicial intravenoso o bolo subcutáneo de 50 μg; el tratamiento debe continuar durante cinco días para prevenir el resangrado. En resumen, el octreótide se puede utilizar en conjunto con terapia endoscópica, de preferencia no como terapia única; representa la segunda opción, seguido de la terlipresina o la somatostatina. Aún continúan en estudio algunos otros fármacos, como el vapreotide y el lancreotide.
- Vasopresina: es un péptido endógeno que actúa sobre los receptores V1 en el músculo arterial, redu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciendo el flujo portal y la presión. La vasopresina tiene múltiples efectos colaterales, que incluyen isquemias cardiaca y periférica, e hipertensión, la cual se presenta hasta en 25% de los casos, por lo que este fármaco constituye la última opción terapéutica. Se administra mediante infusión de 0.2 a 0.4 U/min, pero la dosis se puede incrementar hasta 0.8 U/min. De preferencia se puede administrar en conjunto con nitroglicerina de 40 a 400 μg/min, para mantener una presión por arriba de 90 mmHg.

En resumen, los medicamentos vasoactivos son efectivos y seguros, por lo que se deben utilizar como primera línea de tratamiento en sangrado variceal activo tan pronto como se sospeche su presencia. Los fármacos que han demostrado superioridad en este tratamiento son la terlipresina y la somatostina, por lo que son de primera línea.

## Terapia endoscópica

La endoscopia se debe realizar en cuanto el paciente se estabilice hemodinámicamente. Es útil para excluir otras fuentes de sangrado y para iniciar el tratamiento de primera línea. La ligadura y la escleroterapia son eficaces hasta en 85% de los pacientes; sin embargo, la ligadura de varices tiene una mayor tasa de éxito de resangrado y menos mortalidad. Después del tratamiento endoscópico inicial se debe programar una nueva endoscopia entre cuatro y seis días. Representa un tratamiento endoscópico fallido si no se logra controlar el episodio de sangrado después de dos sesiones de terapia.

El taponamiento con la sonda de balones Sengstaken–Blakemore se reserva para los pacientes cuyo sangrado agudo no es controlado por la terapia endoscópica (menos de 10%). Esto requiere un apego al protocolo; la sonda no se debe dejar más tiempo del estrictamente necesario, ya que la presión prolongada sobre la mucosa esofágica da lugar a lesión adjunta y mayor riesgo de sangrado recurrente. La sonda detiene el sangrado en más de 85% de los pacientes con hemorragia variceal aguda, pero el riesgo de sangrado recurrente tras la descompresión de ésta es mayor de 50%.

La descompresión quirúrgica o no quirúrgica se emplea en los pacientes que necesitaron taponamiento o en quienes presentaron hemorragia recurrente de manera temprana tras la endoscopia, en especial a partir de las varices gástricas. Esto se realiza mediante métodos radiológicos o quirúrgicos con el objetivo de reducir la presión intravariceal a menos de 12 mmHg, lo cual se logra mediante descompresiones parciales (no quirúrgicas) selectivas o totales. Durante la hemorragia aguda la colocación radiológica de derivaciones intrahepáticas (TIPS), las cuales comunican la vena porta con las venas hepáticas, se ha convertido en el método de descompresión de emergencia preferido. Las TIPS controlan el sangrado agudo en la mayoría de los pacientes con hemorragia refractaria a terapia endoscópica, sobre todo en aquellos con Child–Pugh C. Las contraindicaciones absolutas son el hígado poliquístico y la insuficiencia cardiaca derecha, mientras que las contraindicaciones relativas incluyen la trombosis de la vena porta, los tumores hepáticos hipervascularizados y la encefalopatía en el momento de presentación de la hemorragia.

Se recurre a la cirugía urgente o de emergencia cuando el manejo farmacológico y endoscópico no tuvo éxito y cuando la colocación de TIPS está contraindicada o tampoco fue exitosa. Orloff y col. reportaron 99% de éxito en el control de la hemorragia variceal aguda por medio de la derivación portocava en 400 pacientes. Cabe mencionar que nadie más ha podido reproducir los resultados de este centro de experiencia (figura 48–1).

## Prevención de sangrado recurrente

El paso inicial para la toma de decisiones en la prevención de la hemorragia variceal recurrente es la valoración integral del paciente; una vez estabilizado éste se debe completar en las próximas 48 a 72 h y se debe enfocar en las varices, la vasculatura venosa intraabdominal y la enfermedad hepática subyacente. Los principios para la prevención de la hemorragia recurrente incluyen:

### Tratamiento de primera línea mediante terapia farmacológica y endoscópica

Se enfoca en reducir el riesgo de hemorragia recurrente de 75 a 25%, con un periodo crítico para resangrado dentro de las primeras seis semanas posteriores al sangrado inicial, por lo que se requiere instaurar una terapia eficaz de forma veloz y agresiva. Los pacientes deben iniciar el tratamiento farmacológico con betabloqueadores.

La terapia endoscópica crónica es la forma más común de prevención de la hemorragia variceal recurrente. Se prefiere la ligadura de varices a la escleroterapia, dado que es más efectiva en la reducción de riesgo de hemorragia recurrente y complicaciones. La ligadura se debe complementar entre cuatro y seis semanas, lo cual generalmente ocurre entre tres y cuatro sesiones.

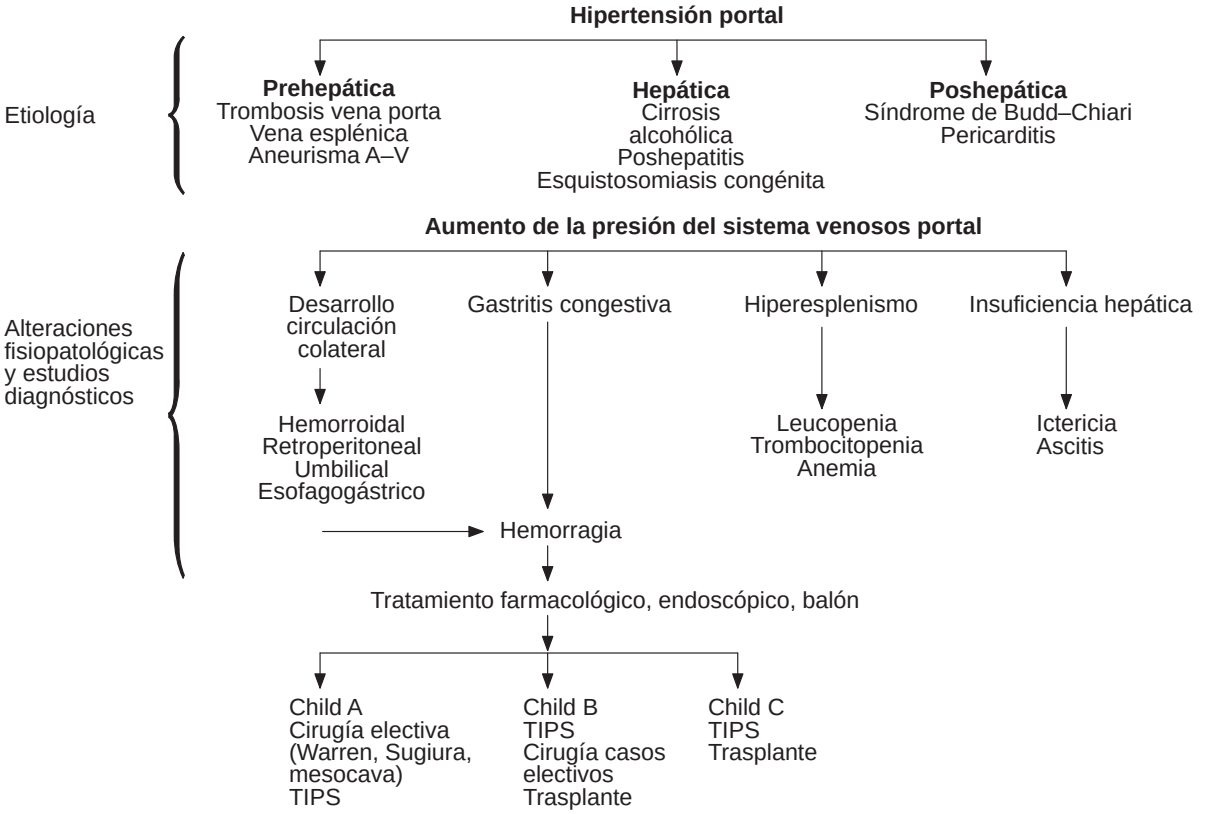



**Figura 48–1.** Algoritmo de manejo.

## Tratamiento de segunda línea con descompresión variceal

Se debe considerar en los pacientes que tienen resangrado durante el tratamiento de primera línea. La gravedad y el progreso de la hepatopatía subyacente son los principales factores en la toma de decisiones. En los pacientes con una adecuada reserva hepática Child–Pugh A o B se prefiere realizar una descompresión sobre el trasplante hepático. En los pacientes con clasificación Child C el lapso del trasplante hepático es más corto y es posible que el episodio de resangrado sea el evento que culmine el trasplante. La decisión acerca del procedimiento de descompresión óptima se basa en estudios disponibles. Los datos en relación con las TIPS se basan en estudios comparativos contra la endoscopia, en la que se reporta un éxito en el procedimiento de las TIPS entre 93 y 100% de los pacientes. La principal complicación con las TIPS es la estenosis de la misma prótesis o a nivel de las venas hepáticas, que ocurre entre 50 y 75% de los pacientes a un año y da lugar a hemorragias a un año en 20% de los casos. Otra complicación frecuente es el desarrollo de encefalopatía desencadenada en pacientes con escasa reserva funcional hepática, presentándose entre 25 y 30% de los casos; sin embargo, esto se puede manejar mediante medidas generales, como restricción del consumo de proteínas y administración de lactulosa. En cuanto a los procedimientos de descompresión quirúrgica, en la actualidad se realizan con muy poca frecuencia, ya que se utilizan mucho más la terapia endoscópica y las TIPS. Sin embargo, el excelente control de la hemorragia y la durabilidad a largo plazo de las descompresiones quirúrgicas han dado lugar a un renovado interés en su práctica (figura 48–1). La literatura médica apoya la pronunciación de las siguientes generalidades al respecto:

- El control de la hemorragia se logra en 90% de los pacientes después de las descompresiones quirúrgicas sin importar el tipo.
- El desarrollo de encefalopatía se presenta entre 10 y 15% de los pacientes después de que se les realiza una derivación esplenorrenal distal (DSRS), entre 10 y 20% de los pacientes a los que se les practicaron derivaciones parciales y entre 30 a 40% de los casos en los que se llevaron a cabo derivaciones totales.
- La supervivencia no es significativamente diferente en ninguno de los procedimientos de derivación.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- La mortalidad operatoria es de 5% o menos, pero el control de la hemorragia es excelente.
- El riesgo de complicaciones y muerte está relacionado con el tipo y el grado de la hepatopatía subyacente.

### *Trasplante de hígado para enfermedad hepática terminal*

El trasplante de hígado es la única terapia disponible para tratar la HPT y la enfermedad hepática subyacente. Los tratamientos farmacológicos de primera línea no tienen impacto ante el trasplante hepático subyacente, pero se puede observar un adelgazamiento alrededor de la unión gastroesofágica como consecuencia del tratamiento endoscópico. Tampoco se ha reportado un aumento en la incidencia de trombosis de la vena porta ocasionada por el tratamiento endoscópico.

Sin embargo, los procedimientos de descompresión como tratamientos de segunda línea pueden tener una repercusión en el trasplante de hígado. Es muy importante colocar adecuadamente las TIPS, ya que si se avanza demasiado sobre el territorio de la vena porta o se colocan dentro de la vena cava inferior suprahepática podría ser técnicamente difícil removerlas en el momento del trasplante. Por otro lado, se ha estudiado ampliamente el efecto de las descompresiones quirúrgicas en el trasplante hepático subsecuente y, aunque el procedimiento quirúrgico pudiera ser más complejo y acarrear una mayor pérdida de sangre, el resultado final no se ve influido por la presencia de una derivación quirúrgica previa.

Como parte del protocolo obligado para el trasplante se requiere un arteriograma abdominal, con el fin de definir la anatomía vascular o cualquier cambio venoso portal consecuente del procedimiento de descompresión quirúrgica.

## SELECCIÓN DE PACIENTES PARA CIRUGÍA DERIVATIVA ELECTIVA Y CIRUGÍA NO DERIVATIVA

Para que un paciente sea candidato a una cirugía de hipertensión portal debe reunir varios requisitos, con el objetivo de obtener el mayor beneficio de los procedimientos quirúrgicos. El paciente con antecedentes de hemorragia secundaria a hipertensión portal y buena función hepática obtiene el mayor beneficio. En los pacientes con una función hepática deficiente la cirugía no es la primera opción. Los procedimientos son paliativos y el riesgo de producir falla hepática por la intervención es considerable en estos casos. Se deben tomar en cuenta los pacientes con sangrado secundario a la hipertensión portal.

Los criterios de inclusión quirúrgica para pacientes con hipertensión portal incluyen:

1. Cirugía electiva.
2. Antecedente de sangrado por hipertensión portal.
3. Función cardiopulmonar normal sin hipertensión pulmonar.
4. Función renal adecuada.
5. Inactividad de la enfermedad hepática (biopsia).
6. Buen estado nutricional.
7. Función hepática adecuada (albúmina sérica mayor de 3.5 g, tiempo de protrombina no mayor de 2 seg del control, aminotransferasas menores de 100 unidades, bilirrubina total de 2 mg/dL y ausencia de ascitis y encefalopatía).

Esto no implica que el paciente que no cumpla con todos los requisitos señalados deba ser excluidos del tratamiento quirúrgico, por lo que es necesario individualizar la indicación en cada caso.

Aun en pacientes seleccionados, con clase funcional Child A, se debe tener en cuenta que llegan a cirugía con lesiones hepáticas, como cirrosis, y que la evolución posoperatoria es imprescindible, ya que en el posquirúrgico es poco lo que se puede hacer para ayudar de manera directa al hígado, sobre todo cuando muestra signos de insuficiencia. Por lo anterior, es de crucial importancia ofrecer a dichos pacientes una baja mortalidad operatoria y una buena supervivencia. Se debe realizar una selección meticulosa para que los pacientes lleguen al acto quirúrgico en las mejores condiciones generales y hepáticas. Sólo se deben someter a intervención los pacientes que quedan dentro de la clase funcional Child A o B en forma electiva.

La evaluación clínica inicial se utiliza para catalogar a los pacientes candidatos. Se busca un buen estado general, ausencia de ictericia, ascitis y encefalopatía previa. Los estudios de laboratorio incluyen química sanguínea (glucemia, urea, creatinina), electrólitos séricos (sodio, potasio), biometría hemática completa, bilirrubinas (totales, directas e indirectas), aminotransferasas, fosfatasa alcalina, proteínas totales con relación de albúmina/globulina, pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina) y recuento de plaquetas.

Un aspecto importante de la valoración del paciente es la repetición de las pruebas de laboratorio, cuyo fin

es valorar la estabilidad de la función hepática, lo cual indica que existe poca actividad de la cirrosis y una buena recuperación de la función hepática.

Hace algunos años la biopsia hepática preoperatoria era un estudio indispensable para realizar la cirugía electiva. En la actualidad se acepta la correlación entre la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio con la actividad de la cirrosis, por lo que en la mayoría de los pacientes la biopsia hepática no es estrictamente necesaria para la realización del acto quirúrgico. La utilidad de la biopsia hepática se reserva cuando las pruebas de funcionamiento hepático son incongruentes —con variación en las diferentes mediciones—, cuando existe la duda de un proceso hepatocelular agudo o cuando se sospecha la existencia de lesión tumoral.

Sin embargo, se está estudiando al paciente por patología hemorrágica secundaria a hipertensión portal. En los estudios de imagen se demuestran lesiones tumorales, por lo que la patología hemorrágica pasa a segundo plano. La valoración hemodinámica cardiosistémica de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía electiva de hipertensión portal es muy importante, debido al síndrome hiperdinámico (caracterizado por gasto cardiaco elevado, disminución generalizada del tono vascular, aumento de cortocircuitos arteriovenosos y una disminución de las resistencias periféricas) que presentan los pacientes cirróticos. El síndrome hiperdinámico se clasifica en leve, moderado y grave.

Existe una correlación importante entre la actividad de la cirrosis y el estado hiperdinámico, por lo que es esencial su valoración para la selección de pacientes que van a ser sometidos a cirugía electiva, debido que en los pacientes hiperdinámicos la mortalidad quirúrgica es muy alta. En todos estos pacientes es indispensable un estudio endoscópico esofagogastroduodenal, que sirve para corroborar la existencia de varices esofagogástricas y gastritis congestiva o de otro tipo, y descartar la existencia de lesiones pépticas gástricas o duodenales, así como lesiones tumorales.

Este estudio es de vital importancia, ya que algunos pacientes padecen hemorragia del tubo digestivo alto durante el posoperatorio; además, es muy útil para establecer la correlación preoperatoria y posoperatoria de los hallazgos.

La evaluación radiográfica se hace a través de un ultrasonido (para determinar el tamaño del hígado, sus características y la existencia de lesiones de tipo tumoral), una tomografía axial computarizada (para descartar lesiones intraparenquimatosas ocupantes de espacio) y un Doppler (para estudiar el flujo y la dirección portal). La panangiografía hepática (angiografía del tronco celiaco, la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior) tiene la finalidad de delimitar los flujos mesentérico, esplénico y portal en fase venosa, igual que la venografía suprahepática y de la vena renal izquierda (en la actualidad este estudio se puede sustituir con una angiorresonancia). La venografía suprahepática sirve como índice indirecto de la valoración cualitativa del flujo portal hepático, además de que es útil para tomar presiones y tener así idea del sistema portal.

Las presiones tomadas en ese sitio son la suprahepática en cuña (es muy similar a la presión de la vena porta) y la suprahepática libre (es similar a la presión de la vena de la cava inferior). De la diferencia entre la presión suprahepática libre y la presión suprahepática en cuña se obtiene la presión sinusoidal (figura 48–2).

Después de que se realiza la evaluación radiográfica el siguiente paso consiste en elegir el procedimiento quirúrgico derivativo para cada paciente, para lo cual se toma en cuenta:

- Los pacientes con HPT por daño hepático que aún conservan la mayor parte del flujo portal hepático se deben someter a una cirugía derivativa selectiva, que puede ser anastomosis esplenorrenal distal (Warren), esplenocava indirecta (antes renoesplénica selectiva terminoterminal) o esplenocava di-

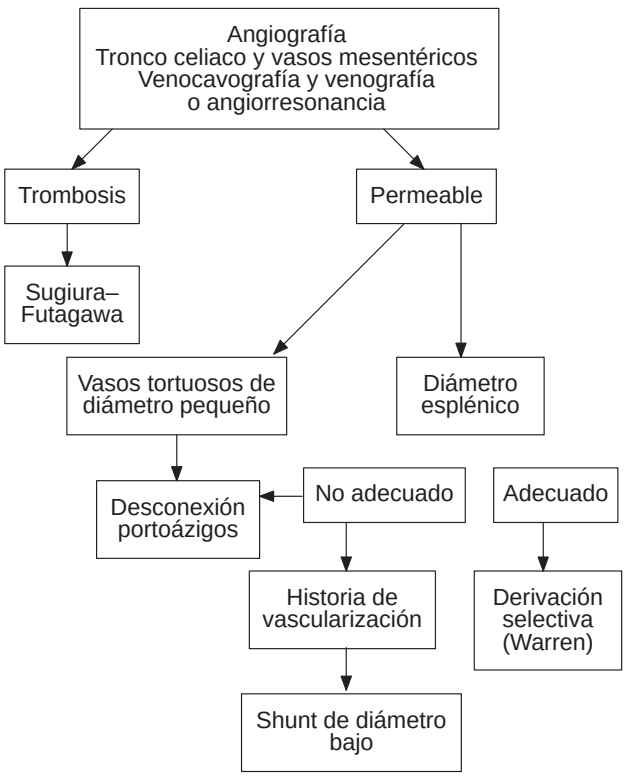



**Figura 48–2.** Selección de cirugía posterior a angiografía arterial y venosa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

recta selectiva, además de la desvascularización que incluyen estas técnicas.
- Para los pacientes con trombosis de la vena esplénica sin hepatopatía como causa de hipertensión portal el tipo de cirugía adecuada es la esplenectomía.
- Cuando se demuestra trombosis de la vena porta y de la vena esplénica se puede utilizar el procedimiento de Sugiura, comenzando por el tiempo abdominal; entre cuatro y seis semanas después se debe realizar el tiempo torácico. Una posibilidad más son las anastomosis mesoportocava con injerto de bajo diámetro (8 mm).

Al procedimiento de Sugiura–Futagawa los autores de este capítulo le realizan una modificación a la que llaman desconexión portoácigos completa, cuya técnica se describe más adelante. En la actualidad sólo se está haciendo la desvascularización abdominal, pues en lugar del tiempo torácico el paciente se envía a endoscopia para la erradicación de varices esofágicas mediante ligadura transendoscópica.

En resumen, los pacientes con cirrosis hepática tipo Child A con HPT portal que son tratados con cirugía, tienen un riesgo de recurrencia de 6% a lo largo del tiempo, en comparación con 71% con tratamiento con escleroterapia y 68% con tratamiento farmacológico si se realiza la cirugía indicada.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ELECTIVO

Las intervenciones quirúrgicas electivas para tratar de manera definitiva la patología hemorrágica en general son intervenciones vasculares derivativas, las cuales se subdividen de la siguiente manera:

1. Derivaciones portosistémicas "convencionales":
   a. Anastomosis portocava terminolateral y laterolateral.
   b. Anastomosis esplenorrenal terminoterminal, terminolateral y laterolateral.
   c. Anastomosis mesorrenal.
   d. Anastomosis mesocava con injerto en "H" o en "S".
   e. Anastomosis portorrenal.
2. Derivaciones portosistémicas selectivas:
   a. Anastomosis esplenorrenal distal (Warren).
   b. Anastomosis esplenocava indirecta o directa.
   c. Anastomosis coronariocava (Inokuchi)
   d. Anastomosis tipo Warren modificada.
3. Procedimientos no derivativos:
   a. Esofagogástrico con transección.
   b. Sugiura–Futagawa.
   c. Desconexión portoácigos completa.

### Derivaciones portosistémicas convencionales

Descomprimen de manera total el área portal y controlan las hemorragias, al mismo tiempo que suprimen en mayor grado el flujo hepático portal. Esto es secundario a la comunicación de un sistema de alta presión (sistema portal) afectado con un sistema de baja presión (vena cava inferior o sus tributarias: las venas renales). Se insiste en que las derivaciones mesocavales con injerto en "H" o portocavales sean de 8 mm de diámetro para que sean exitosas (según Sarfeh y col.) en cuanto a la ausencia o baja incidencia de encefalopatía posoperatoria. Sólo este grupo y Rosenmurgy y col. han publicado una baja frecuencia de encefalopatía y bajos sangrados subsecuentes.

Con las operaciones derivativas portosistémicas convencionales, sobre todo la portocava terminolateral y laterolateral, existe la probabilidad de que surja una encefalopatía hepática posoperatoria entre 40 y 50% de los casos, lo cual trae como consecuencia una supervivencia con limitaciones, aunque comparada con la supervivencia global de los no operados es la misma.

A excepción de la derivación portocava terminolateral (que excluye 100% del flujo portal), el resto de las derivaciones (portocava laterolateral, mesocava, esplenorrenal y mesorrenal) pueden mantener alguna parte de flujo portal (figura 48–3).

En la derivación portocava laterolateral no sólo no se conserva el flujo portal del hígado, sino que se puede invertir el flujo arterial del mismo. Esto sucede también con las deviaciones en "H" o en "S" con injerto; se ha demostrado la relación directa que existe entre la disminución del flujo portal hepático y la aparición de encefalopatía, así como la normalización de estos pacientes una vez que se desmantela la anastomosis y se restituye el flujo portal (figura 48–4).

Durante algunos años se trató de implantar la anastomosis portocava terminolateral con arterialización del muñón portal como una modalidad quirúrgica para el tratamiento electivo de la hipertensión portal hemorrágica, como se mencionó en el tratamiento de urgencia. La finalidad era restablecer en el hígado el flujo que se había quitado con la derivación portal y evitar la apari-

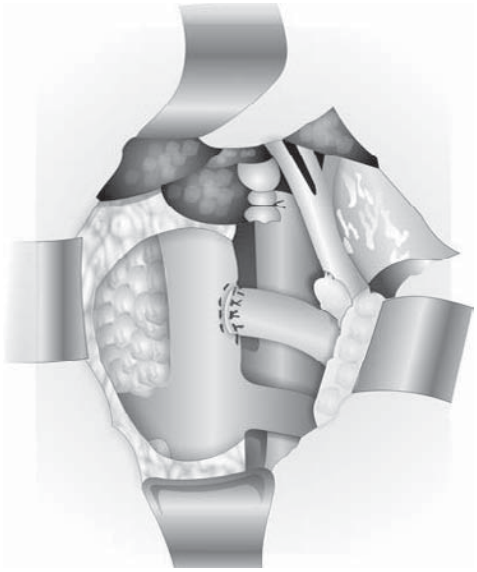


**Figura 48–3.** Anastomosis portocava terminolateral clásica.

ción de encefalopatía posoperatoria. Por desgracia, tanto en la experiencia de Millad como en la de otros autores, con el transcurso del tiempo se pudo comprobar que la mayoría de los injertos se obliteraban, con lo cual desaparecía el flujo portal reinstituido, quedando sólo la portocava y sus efectos indeseables (figura 48–5).

## Derivaciones portosistémicas selectivas

Son las más utilizadas por tener una menor incidencia de encefalopatía y un adecuado control de sangrado va-

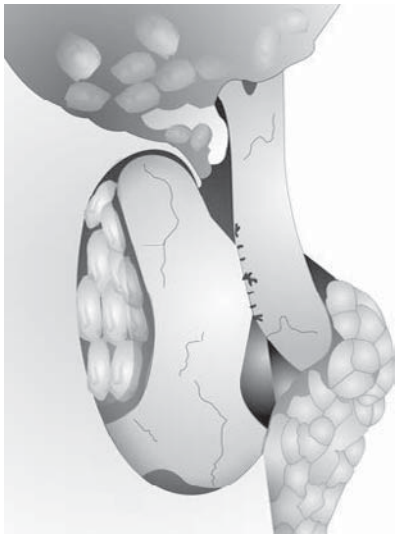


**Figura 48–4.** Anastomosis portocava laterolateral.

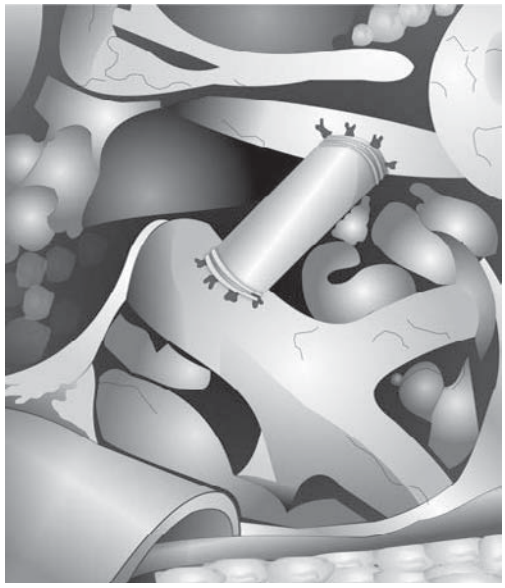


**Figura 48–5.** Anastomosis mesocava con injerto homólogo de safena.

riceal. Las derivaciones esplenorrenal distal de Warren (figura 48–6) o las esplenocavas indirecta o directa tienen función al descomprimir el área gastroesofágica a través de los vasos cortos, la vena gastroepiploica izquierda hacia el bazo y la vena esplénica, derivando el flujo a la circulación sistémica, con lo cual se preserva el flujo en el área mesentérica portal.

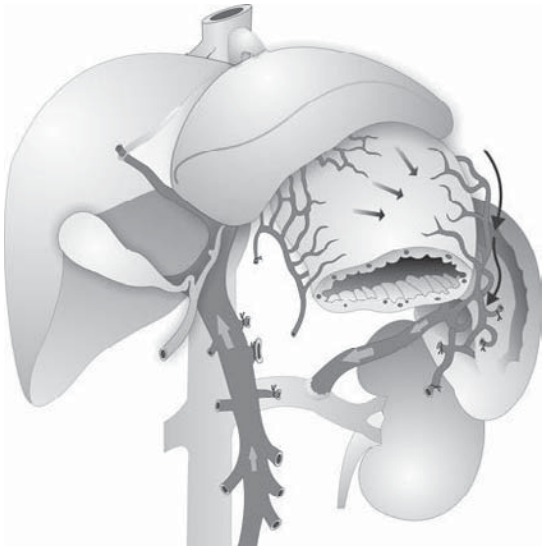


**Figura 48–6.** Anastomosis esplenorrenal distal (Warren). Se anastomosa el extremo distal de la vena esplénica a la vena renal izquierda en forma terminolateral y se efectúa desvascularización gástrica; se cortan y ligan los vasos cortos, y la vena coronaria estomáquica y la mesentérica inferior.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La esplenectomía sólo se utiliza en caso de presentar hipertensión portal segmentaria o hipertensión portal por trombosis de la vena esplénica.

En los pacientes con hipertensión portal poshepática, como en el síndrome de Budd–Chiari, se debe llevar a cabo una cirugía portosistémica convencional, como la portocava laterolateral (Orloff) o la mesocava en "H" o en "S" con injerto si aun no está afectada la vena cava inferior, como acontece en la mayoría de los casos. La hipertrofia del lóbulo caudado puede comprimir la vena cava inferior o estar trombosada; en estos casos se indica una derivación mesoatrial con injerto. En este tipo de pacientes con fuga total del flujo portal hepático también se ha utilizado la esplenoneumopexia u operación de Akita.

Algunos autores mencionan que no todos los pacientes con síndrome de Budd–Chiari requieren cirugía, sino sólo aquellos que demuestren necrosis tisular hepática mediante histopatología, ya que en ellos el pronóstico por insuficiencia hepática es fatal. Sin embargo, otros autores mencionan que la mayoría de los pacientes requieren tratamiento quirúrgico, de lo contrario la mortalidad es de 100% a corto plazo.

Recientemente se propusieron otros tratamientos para el síndrome de Budd–Chiari, dependiendo del tipo de lesión que presente, que va desde una lesión membranosa, que se puede tratar con balón, hasta una trombosis que impliquen la vena cava inferior y la vena hepática principal, en las cuales el tratamiento puede ser combinado y se pueden usar TIPS.

Los estudios recientes muestran que el tratamiento con TIPS es de primera línea en estos pacientes, reservando la cirugía para aquellos en quienes la función hepática sea prácticamente normal, únicamente con oclusión del sistema.

La otra alternativa para esta patología es el trasplante hepático, el cual es un tratamiento definitivo, ya que los injertos tienen alto riesgo de trombosis a largo plazo.

La diferencia en la calidad de vida de los pacientes con derivación convencional y los que tiene derivación selectiva depende del flujo portal preservado. Por ello en las operaciones selectivas, en las que se consigue la conservación del flujo portal, la supervivencia de los pacientes es de mucha mejor calidad, además de que también se alarga en pacientes bien seleccionados, en relación con los que sufren otro tipo de derivación.

Es importante comentar que en todos los casos de derivaciones selectivas se realiza una desvascularización gástrica, la cual consiste en cortar y ligar el ligamento gastrohepático y el ligamento gastrocólico, ligar la vena coronaria estomáquica y la gástrica derecha sobre la curvatura menor, así como cortar la vena gastroepiploica derecha, además de realizar sección de la vena umbilical al hacer la incisión.

Se puede seccionar la vena mesentérica inferior cuando desemboca en la vena esplénica que se va a derivar o cuando su desembocadura en la unión de la vena esplénica y la mesentérica superior impide la realización de una anastomosis esplenorrenal. En 20% de los pacientes con anastomosis selectivas se encuentra trombosis de la vena porta a largo plazo o disminución del calibre de la misma con fugas colaterales del flujo portal. Dichas fugas (que aparecen en los pacientes con anastomosis tipo Warren) consisten en comunicaciones a través de la vena esplénica hacia el páncreas; se presentan cuando al realizar la derivación esplenorrenal no se desconecta dicha vena en su totalidad al páncreas y queda comunicado un circuito de baja presión, que es el sitio de la anastomosis con la vena pancreática, que a su vez se comunica con la mesentérica superior y la porta en la cabeza del páncreas. De ahí surge la fuga del sistema hipertenso mesentérico portal hacia el área anastomosada, a la cual se le llama sifón pancreático. En teoría, la corrección de esta patología se logra al realizar la desconexión total de la vena esplénica en su trayecto pancreático. Se ha demostrado que esto sucede con más frecuencia en los pacientes alcohólicos que siguen bebiendo después de la cirugía, ya que son los pacientes que más flujo portal pierden a largo plazo debido a la gran hipertensión portal intrahepática, el daño continuo hepático y la gran formación de colaterales.

## Procedimientos no derivativos

La intervención quirúrgica que compite en la actualidad en cuanto a resultados con las operaciones selectivas es la desvascularización esofagogástrica o procedimiento de Sugiura–Futugawa (figura 48–7). La experiencia de los autores a la fecha incluye a más de 1 000 pacientes operados, de los cuales un gran porcentaje han tenido un seguimiento durante más de 10 años, con resultados notables en cuanto a la suspensión de las hemorragias, la encefalopatía posoperatoria y la baja morbimortalidad operatoria. La experiencia con este tipo de procedimientos quirúrgicos indica una mortalidad operatoria de 25% en las cirugías de urgencia cuando se seleccionan los pacientes y se emplea el tiempo torácico de la operación, mientras que en las cirugías electivas la mortalidad es menor de 2%. La encefalopatía posoperatoria ocurre en menos de 5% y los nuevos sangrados a largo plazo en el grupo de urgencia ocurren en 10% y en el grupo electivo en menos de 5%. La supervivencia a tres años es de 87%, y se ha probado que en la actualidad esta

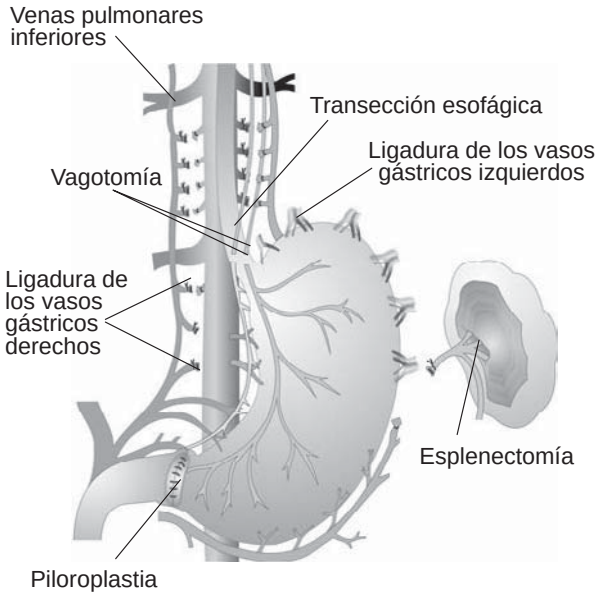



**Figura 48–7.** Procedimiento de Sugiura. Comprende desvascularización del esófago desde la vena pulmonar izquierda hasta la incisura angular, transección del esófago y reanastomosis del mismo, esplenectomía, desvascularización de la curvatura mayor y piloroplastia.

operación es una buena alternativa para los pacientes en quienes no se puede llevar a cabo una operación derivativa o bien como primera opción, con tan buenos resultados como en las operaciones derivativas selectivas.

La operación de Sugiura–Futagawa consiste en una desvascularización esofagogástrica desde la vena pulmonar inferior izquierda en el esófago torácico hasta la incisura *angularis* en el estómago, la cual se completa con una sección transversal de la mucosa esofágica en el tercio inferior y reanastomosis terminoterminal del esófago, esplenectomía y piloroplastia. En general se hace en dos tiempos (torácico y abdominal), con un lapso de 8 a 12 semanas entre uno y otro.

Inicialmente se realizaba en un solo tiempo; sin embargo, en los pacientes con cirrosis puede ser una cirugía demasiado larga, con morbilidad y mortalidad elevadas, por lo que se decidió efectuarla en dos tiempos, apreciándose que la morbimortalidad desciende de manera notable con resultados a largo plazo similares. Se recomienda iniciar con el tiempo torácico cuando el problema es de urgencia; en casos electivos es recomendable realizar primero el tiempo abdominal, ya que es más largo y laborioso; el tiempo torácico se reserva para la segunda intervención. Este procedimiento se puede realizar en una sola operación en gente joven con buena función hepática, sobre todo en pacientes con hipertensión portal que no tienen cirrosis.

A la técnica de Sugiura–Futugawa se le hicieron algunas modificaciones: en lugar de una disección de la curvatura menor, como se hace en las vagotomías súper selectivas para quitar la circulación del área mesentericoportal que se va hacia el esófago y el estómago, se cortan el ligamento gastrohepático, la arteria coronaria estomática y todas las estructuras que entran o salen del esófago abdominal y del estómago en su fondo y cuerpo; después de esta disección y de los cortes se ligan la arteria y la vena gástricas derechas en la curvatura menor en tres sitios diferentes con material de sutura no absorbible. Luego se desvascularíza la curvatura mayor del estómago respetando la arteria gastroepiploica derecha; esta desvascularización se intenta hacer sin esplenectomía. Además, en el tiempo torácico también se modifica la transección esofágica. En lugar de efectuar la sección de la mucosa esofágica en toda la circunferencia, como se hace con la técnica original, Mercado y col. cortan la muscular anterior, liberan la mucosa en toda la circunferencia y realizan una sutura circular completa de dicha mucosa, con el fin de ligar todos los plexos varicosos, para disminuir así las posibilidades de fístula esofágica en el posoperatorio.

La última modificación consiste en ligar también la vena gastroepiploica derecha debajo del píloro, que normalmente drena a la vena mesentérica superior, pero en estos pacientes en lugar de drenar se saca sangre hacia el estómago y los plexos varicosos, pues se convierte en una hepatofuga colateral más. A esta serie de modificaciones se le llama desconexión completa portoácigos y tiene en cuenta la efectividad de la ligadura de los plexos varicosos esofágicos por endoscopia.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN EL POSOPERATORIO

Una de los mayores problemas de la intervención quirúrgica de pacientes con hipertensión portal es la aparición de insuficiencia hepática en el posoperatorio. El mejor tratamiento es la prevención; cuanto más estable esté un paciente al llegar a la cirugía mayor será la posibilidad de evitar la insuficiencia hepática posoperatoria.

La cirugía debe ser cuidadosa para evitar complicaciones transoperatorias, como la hemorragia profusa, que es la más grave y lleva al paciente a una hipovolemia con hipoxia y sufrimiento hepático. También se propone que la cirugía se haga en el menor tiempo posible.

Durante el transoperatorio se debe evitar la administración de grandes cantidades de cristaloides, que pue-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

den favorecer a la formación de ascitis, y se deben reponer las pérdidas sanguíneas con sangre fresca, albúmina y plasmas frescos, que además de reponer volumen aportan sustancias, como factores de coagulación y sales, evitando así la administración de cristaloides.

La vía oral posoperatoria se inicia evitando dietas altas en proteínas para evitar encefalopatías hepáticas. En ocasiones se requiere el uso de laxantes, enemas o antibióticos, como la neomicina o la rifaximina.

Se puede afirmar que la manera actual de disminuir la morbimortalidad y ofrecer las mayores posibilidades de éxito a los pacientes con HPT desde el punto de vista quirúrgico consiste en que sean evaluados y operados por expertos, con el uso de tratamientos quirúrgicos preservadores del flujo portal.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático no se indica en los pacientes con buena función hepática cuya única patología es la hemorragia, ya que si se realiza un adecuado procedimiento derivativo conservador del flujo portal (anastomosis esplenorrenal distal de Warren) la esperanza de vida es semejante a la de los pacientes trasplantados y sin uso de inmunosupresión; en caso de insuficiencia hepática el único procedimiento de segunda instancia es el trasplante hepático.

El trasplante hepático también se puede utilizar como recurso para rescatar a los pacientes que desarrollan falla hepática posterior a la derivación. En general se acepta que una derivación previa no afecta la realización de un trasplante y que la más favorable es la derivación.

La cirugía derivativa es de utilidad para los pacientes que no tienen enfermedad hepática avanzada. Otros factores que influyen en la decisión terapéutica incluyen la causa primaria específica de la enfermedad hepática y su progresión, así como la disponibilidad de hígados para trasplante y los elementos psicosociales presentes en las personas alcohólicas o con otro tipo de adicciones.

## REFERENCIAS


1. Al–Ali J, Pawlowska M, Coss A, Svarta S, Byrne M *et al.:* Endoscopic management of gastric variceal bleeding with cyanoacrylate glue injection: safety and efficacy in a Canadian population. *Can J Gastroenterol* 2010;24:593–596.
2. Andreani T *et al.:* Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990;12:1413–1419.
3. Angus PW: Role of endothelin in systemic and portal resistance in cirrhosis. *Gut* 2006;55:1230–1232.
4. Bataller R *et al.:* NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1383–1394.
5. Bari K, García Tsao G: Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012;8:1166–1175.
6. Bernard B *et al.:* Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta–analysis. *Hepatology* 1999;29:1655–1661.
7. Bosch J *et al.:* Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double–blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123–1130.
8. Boyer TD, Haskal ZJ: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update. *Hepatology* 2010;51:306–312.
9. Chojkier M, Conn HO: Esophageal tamponade in the treatment of bleeding varices. A decade progress report. *Dig Dis Sci* 1980;25:267–272.
10. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ: The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996;110:193–198.
11. Conn HO *et al.:* Distal splenorenal shunt *vs.* portal–systemic shunt: current status of a controlled trial. *Hepatology* 1981;1: 151–160.
12. Costa G, Cruz RJ, Abu El–magd KM: Surgical shunt *vs.* TIPS for treatment of variceal hemorrhage in the current era of liver and multivisceral transplantation. *Surg Clin N Am* 2010;90:891–894.
13. D'Antiga L: Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Semin Pediatric Surg* 2012;21:211–218.
14. De Ville de Goyet J, D'Ambrosio G, Grimaldi C: Surgical management of portal hypertension in children. *Semin Pediatric Surg* 2012;21:219–232.
15. Dzeletovic I, Baron TH: History of portal hypertension and endoscopic treatment of esophageal varices. *Gastrointest Endoscop* 2012;75:1244–1249.
16. El–Serag HB, Everhart J: Improved survival after variceal hemorrhage over an 11–year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3566–3573.
17. Fischer JE *et al.:* Comparison of distal and proximal splenorenal shunts: a randomized prospective trial. *Ann Surg* 1981; 194:531–544.
18. García PJC: Portal hypertension non–selective beta–blockers in patients with refractory ascites. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:10–12.
19. García PJC, Gracia SJ, Bosch J: Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:458–461.

20. García Tsao G *et al.:* Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5: 419–424.
21. García Tsao G, Bosch J: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
22. Goda N *et al.:* Distribution of heme oxygenase isoforms in rat liver. Topographic basis for carbon monoxide–mediated microvascular relaxation. *J Clin Invest* 1998;101:604–612.
23. Gow PJ, Chapman RW: Modern management of oesophageal varices. *Postgrad Med J* 2001;77:75–81.
24. Graupera M *et al.:* Cyclooxygenase–derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003;37:172–181.
25. Groszmann RJ, Atterbury CE: The pathophysiology of portal hypertension: a basis for classification. *Semin Liver Dis* 1982;2:177–186.
26. Harley HA *et al.:* Results of a randomized trial of end–to–side portacaval shunt and distal splenorenal shunt in alcoholic liver disease and variceal bleeding. *Gastroenterology* 1986;91:802–809.
27. Bhogal HK, Sanyal AJ: Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts for complications of cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:936–946.
28. Heinzow HS, Lenz P, Köhler M, Reinecke F, Ullerich H *et al.:* Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5211–5218.
29. Huet PM *et al.:* Intrahepatic circulation in liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:277–286.
30. Imperiale TF, Chalasani N: A meta–analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802–807.
31. Ljubicic N, Biscanin A, Nikolic M, Supanc V, Hrabar D *et al.:* A randomized–controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: n–butyl–2–cyanoacrylate injection *vs.* variceal ligation. *Hepato–Gastroenterol* 2011;58:438–443.
32. Li L, Yu CH, Li YM: Endoscopic band ligation *versus* pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta–analysis. *Can J Gastroenterol* 2011;25:147–155.
33. Kapoor D, Sarin SK: Pathophysiology of portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S482–S487.
34. Krige JE *et al.:* Variceal rebleeding and recurrence after endoscopic injection sclerotherapy: a prospective evaluation in 204 patients. *Arch Surg* 2000;135:315–322.
35. Laine L, Cook D: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta–analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280–287.
36. Langer B *et al.:* Further report of a prospective randomized trial comparing distal splenorenal shunt with end–to–side portacaval shunt. An analysis of encephalopathy, survival, and quality of life. *Gastroenterology* 1985;88:424–429.
37. Lautt WW: Hepatic vasculature: a conceptual review. *Gastroenterology* 1977;73:1163–1169.
38. Lebrec D *et al.:* Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139–1144.
39. Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL: Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:403–410.
40. Mercado MA *et al.:* Surgery in portal hypertension. Which patient and which operation? *Rev Invest Clin* 1993;45:329–337.
41. Mercado MA *et al.:* Distal splenorenal shunt *vs.* 10–mm low–diameter mesocaval shunt for variceal hemorrhage. *Am J Surg* 1996;171:591–595.
42. Mercado MA *et al.:* Reoperations for bleeding portal hypertension. Surgical rescue of surgical failures. *HPB Surg* 1999; 11:151–155.
43. Mercado MA *et al.:* Results of surgical treatment (modified Sugiura–Futagawa operation) of portal hypertension associated to complete splenomesoportal thrombosis and cirrhosis. *HPB Surg* 1999;11:157–162.
44. Minano C, García Tsao G: Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:681–692.
45. Moreau R, Lebrec D: Molecular and structural basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:445–457.
46. Opio CK, García Tsao G: Managing varices: drugs, bands, and shunts. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:561–579.
47. Orloff MJ *et al.:* Surgical treatment of Budd–Chiari syndrome–when is liver transplant indicated? *Transplant Proc* 2001;33:1435–1440.
48. Orozco H *et al.:* Role of the distal splenorenal shunt in management of variceal bleeding in Latin America. *Am J Surg* 1990;160:86–89.
49. Orozco H *et al.:* Elective treatment of bleeding varices with the Sugiura operation over 10 years. *Am J Surg* 1992;163: 585–589.
50. Orozco H *et al.:* Surgical management of extrahepatic portal hypertension and variceal bleeding. *World J Surg* 1994;18: 246–250.
51. Orozco H, Mercado MA: The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1 000 operations and 50 years' experience. *Arch Surg* 2000;135:1389–1393.
52. Orozco H *et al.:* A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta–blockers, transendoscopic sclerotherapy, and surgery: a prospective, controlled, and randomized trial during 10 years. *Ann Surg* 2000;23: 216–219.
53. Pierce DS, Sperry J, Nirula R: Cost–effective analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt *versus* surgical portacaval shunt for variceal bleeding in early cirrhosis. *Am Surg* 2011;77:169–173.
54. Polio J, Groszmann RJ: Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986;6: 318–331.
55. Perumalswami PV, Schiano TD: Management of hospitalized patients with cirrhosis: the Mount Sinai experience and a guide for hospitalists. *Dig Dis Sci* 2011;56:1266–1281.
56. Reichle FA, Fahmy WF, Golsorkhi M: Prospective comparative clinical trial with distal splenorenal and mesocaval shunts. *Am J Surg* 1979;137:13–21.
57. Reynaert H *et al.:* Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50:571–581.
58. Sanyal AJ *et al.:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:849–857.
59. Sarfeh IJ, Rypins EB, Mason GR: A systematic appraisal


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

of portacaval H–graft diameters. Clinical and hemodynamic perspectives. *Ann Surg* 1986;204:356–363.
60. Sass DA, Chopra KB: Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin N Am* 2009;93:837–842.
61. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ *et al.:* Hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediat Transplant* 2012;16:426–437.
62. Stiegmann GV *et al.:* Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527–1532.
63. Toubia N, Sanyal AJ: Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin N Am* 2008;92:551–574.
64. Triantos CK, Burroughs AK: Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:31–42.
65. Wright AS, Rikkers LF: Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005;9:992–1005.

Capítulo 49

# Amebiasis hepática

*Victoriano Sáenz Félix, Carlos Raúl Sáenz Figueroa*

## DEFINICIÓN

Es la presencia de la *Entamoeba histolytica* en el hígado la que constituye la complicación extraintestinal más frecuente y grave de la amebiasis invasora, que además es causa de absceso hepático amebiano.

## FRECUENCIA

La amebiasis hepática es un padecimiento de distribución mundial con una mayor incidencia en los países pobres y se reporta como causa de muerte de cerca de 100 000 personas al año en todo el mundo. El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica de México reporta consistentemente hasta 2002 un poco más de un millón de personas con amebiasis intestinal y alrededor de 3 500 casos con absceso hepático amebiano. Llama la atención que de 2003 a 2006 el reporte de amebiasis intestinal se ha reducido 25% y no aparece en las estadísticas información acerca del absceso hepático amebiano, por lo que podría inferirse una reducción significativa de la afectación hepática. Hasta 2003 los estados del país más afectados eran: Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Oaxaca, Chiapas, Tabasco y Veracruz.

No existe reporte de casos de 2003 a 2007 debido al cambio de SUIVE (Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica) por SUAVE (Sistema Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica), por lo que el absceso hepático amebiano desaparece de la lista de enfermedades y se le incluye en "Otras".

La amibiasis invasora sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial. En México es motivo de consulta frecuente; en el IMSS se atiende más de medio millón de casos al año, pero por lo anterior se infiere que la información epidemiológica del país es incompleta. Además, hay que tomar en cuenta que existen otros tipos de amibas potencialmente patógenas, como *Entamoeba dispar.*

En términos generales, se sabe que la frecuencia de la enfermedad disminuye cuando el país mejora en su nivel socioeconómico.

## FACTORES DE RIESGO

### En relación con el huésped

a. Edad y sexo. En la infancia no se reportan diferencias; sin embargo, en la edad adulta predomina la afectación hepática entre los hombres en una proporción de 9:1 en relación con las mujeres, por lo que se ha considerado que los estrógenos tienen una acción "protectora", que explicaría esta diferencia.
b. Estado nutricional. Es más frecuente en personas mal nutridas, que consumen en mayor cantidad maíz y almidones.
c. Alcoholismo. Durante mucho tiempo se ha relacionado el alcoholismo crónico con la amebiasis hepática; en México esto es más notable entre las personas que beben pulque.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

d. Malos hábitos higiénicos. Abarcan tanto los personales como los comunitarios, pero hay que subrayar el uso de aguas negras en el riego de cultivos para el consumo humano. Los portadores asintomáticos representan un importante factor de transmisión.
e. Estados de inmunodeficiencia. La inmunodeficiencia ocasionada por VIH, así como otros padecimientos, como TB, pueden contribuir al desarrollo de amebiasis intrahepática.

### En relación con el parásito

El reconocimiento de un parásito similar a la *Entamoeba histolytica (E. histolytica),* como la *Entamoeba dispar,* modifica el conocimiento epidemiológico. Este parásito nunca se ha asociado con amebiasis invasora, pero morfológicamente es similar a la *E. histolytica* y su diferenciación se hace mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos y RNA ribosomal.

## FISIOPATOLOGÍA

Cuando la *E. histolytica* se desenquista en el intestino delgado toma la forma de un trofozoíto y ocurren tres situaciones:

1. No causa daño en el huésped, lo cual se conoce como colonización asintomática.
2. Al causar daño en el intestino ocasiona lo que se conoce como colitis amebiana.
3. Cuando perfora la mucosa intestinal para pasar a la circulación portal penetra en el hígado y ocasiona el absceso hepático amebiano, o lesiona otras estructuras, como el cerebro, los pulmones o la piel.

Los mecanismos de daño a los tejidos ocasionados por la amebiasis se atribuyen a la actividad de varias moléculas presentes en el parásito:

1. Proteínas formadoras de poros sin actividad enzimática, denominadas “amiboporos”.
2. Fosfolipasas.
3. Colagenasas.
4. Adhesinas.
5. Proteasas de cisteína, las cuales se consideran las más importantes.

Estos mecanismos se han estudiado de manera experimental, tanto *in vitro* como *in vivo.*

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sitio de mayor frecuencia del absceso hepático es el lóbulo derecho, en su porción superior y externa, pero puede llegar a encontrarse en cualquier otro segmento del hígado.

En general es un absceso el que se desarrolla, pero pueden ser varios.

El aspecto exterior de la glándula hepática muestra un crecimiento que varía entre dos y seis veces el tamaño normal, de consistencia blanda y color rojo vinoso, que en la zona de formación forma un “abombamiento” de la cápsula con zona central fluctuante.

La serosa peritoneal puede estar cubierta de natas de fibrina, con adherencias laxas de la cápsula al peritoneo parietal.

La lesión histológica que produce la amiba es una necrosis extensa de tipo lítico en el tejido hepático, acompañada de una escasa reacción inflamatoria, congestión y zonas de hemorragia, sin depósito de colágena ni formación de fibrosis. En los inicios se forman microabscesos, que confluyen para formar lesiones de mayor tamaño.

La colección carente de cápsula fibrosa tiene una pared constituida en la periferia por el parénquima hepático rechazado, y en esta zona se pueden demostrar los trofozoítos en la mayoría de los casos.

El color del material necrótico depende de la cantidad de sangre, pero casi siempre es achocolatado y espeso, y con el tiempo tiende a hacerse amarillento. En la mayoría de los casos su contenido es estéril, y en 10% de los casos pueden llegar a cultivarse gérmenes enteropatógenos concomitantes.

Una vez que se trata el absceso hepático y se resuelve el problema el parénquima hepático se regenera y adquiere su aspecto normal sin dejar cicatriz fibrosa, salvo algunas bandas de tejido elástico entre la cápsula de Glisson y la serosa peritoneal.

Desde el punto de vista histológico, no se ha logrado documentar satisfactoriamente lo que algunos autores denominan hepatitis amebiana, que más bien pudiera referirse a la etapa inicial de la enfermedad, que evolucionará en forma rápida a la fase de absceso.

## CUADRO CLÍNICO

### Sintomatología

#### Dolor

Casi siempre se inicia desde las primeras horas del cuadro en el cuadrante superior derecho del abdomen, en el área correspondiente a la región hepática. Se puede referir como malestar sordo con sensación de pesantez constante, irradiado al hombro derecho, que aumenta con la inspiración profunda, con la tos y con los cambios de posición.

En general, su intensidad aumenta con el crecimiento de la glándula hepática y se considera que es producido por la distensión de la cápsula de Glisson.

#### Fiebre

Tiende a ser de entre 38 y 39 °C, intermitente, de predominio vespertino y precedida de escalofrío y diaforesis profusa, como consecuencia del proceso de necrosis del tejido hepático. Se considera que la fiebre se acentúa y es persistente cuando existe contaminación secundaria, por lo que debe sospecharse que está asociada con datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica o de sepsis.

#### Ictericia

Ocurre en alrededor de 50% de los casos y casi siempre va de leve a moderada con discreta coluria, la cual se presenta como consecuencia de la destrucción del parénquima hepático o, en casos menos usuales, por compresión del absceso en las vías biliares.

#### Manifestaciones digestivas

Son variables, se relacionan con la localización y el tamaño del absceso, se pueden acompañar de náuseas, vómitos, plenitud posprandial inmediata, distensión abdominal y cambios en el hábito intestinal. La diarrea y el síndrome disentérico se encuentran presentes en forma simultánea en alrededor de 40% de los casos, cuando existe amebiasis colónica concomitante.

#### Manifestaciones respiratorias

Dado que la localización más frecuente del absceso es la cara superior del lóbulo derecho, puede aparecer tos seca exacerbada con la posición en decúbito dorsal y disnea en casos de derrame pleural importante.

#### Síntomas generales

Se presentan desde el inicio del cuadro y en ocasiones son severas, como anorexia, astenia, adinamia y pérdida de peso importante. Algunos autores hablan de síntomas en etapa aguda o en etapa crónica; la primera abarca los inicios del padecimiento y cuando no hay una verdadera formación de absceso.

La forma crónica surge cuando el paciente continua con síntomas a largo plazo, que fueron tratados ineficazmente y que persisten con dolor, hepatomegalia y deterioro del estado general.

### Exploración física

El paciente muestra fascies dolorosa, estado tóxico infeccioso grave, fiebre, taquicardia y polipnea. Puede detectarse ictericia conjuntival. Durante la exploración de tórax se puede encontrar hipoaereación basal derecha, dolor en la parrilla costal derecha (como consecuencia de la elevación del hemidiafragma del mismo lado) y derrame pleural, el cual debe sospecharse por la presencia de estertores basales y frote pleural.

Los signos más relevantes se encuentran en el abdomen, como distensión abdominal y hepatomegalia variable, que puede ir del reborde hepático inferior a la cresta iliaca derecha. La superficie hepática es lisa y de consistencia blanda, con dolor importante al palparla; asimismo, puede haber líquido ascítico, ocasionado por la hipoalbuminemia o la compresión de las venas suprahepáticas, o ambas. Los signos de irritación peritoneal son resistencia muscular, signo de rebote peritoneal e íleo paralítico.

## DIAGNÓSTICO

Los datos clínicos más importantes para sospechar la presencia de amebiasis hepática son fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatomegalia.

Dada la disminución en la frecuencia del padecimiento, muchos médicos se han olvidado de pensar en esta patología, por lo que la elaboración de un historial clínico cuidadoso, apoyado en distintos estudios de laboratorio y gabinete con alta especificidad y sensibilidad, debe ayudar para llegar al diagnóstico correcto.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En México existe la amibiasis hepática, aunque los reportes "oficiales" (Dirección General de Epidemiología/SSA) aseguran que su incidencia ha disminuido de manera importante; el hecho de que no se reporten nuevos casos no implica que no existan. Es importante tener en cuenta que el perfil del paciente está cambiando, por lo que los casos "típicos" ya no lo son tanto. Si se recuerda estos puntos habrá menos errores en la elaboración del diagnóstico.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

- Biometría hemática. Leucocitosis, habitualmente de 15 000 o más leucocitos, neutrofilia y bandemia, así como anemia de grado variable.
- Pruebas funcionales hepáticas. Se considera que el marcador más importante es la fosfatasa alcalina, que se eleva como consecuencia de la destrucción del parénquima hepático. El descenso de la albúmina sérica se relaciona con la gravedad, la cronicidad de la infección y la desnutrición. También puede existir una discreta elevación de la bilirrubina conjugada o la directa.
- Pruebas inmunitarias. Los anticuerpos antiamebianos se demuestran a través de los métodos de hemaglutinación indirecta, contra inmunoelectroforesis y de ELISA, que deben ser positivos en cerca de 95% de los casos.
- Rectosigmoidoscopia. Cuando hay datos de amebiasis colónica, la búsqueda intencionada de trofozoítos en las úlceras del intestino apoya el diagnóstico, aunque en muchas ocasiones el resultado es negativo.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

- Telerradiografía de tórax. Se realiza en posición posteroanterior y lateral derecha, con el fin de apreciar la elevación diafragmática y la deformación de la cúpula en caso de absceso superior. Pueden existir derrame pleural, imagen de condensación pulmonar y atelectasia, que contrastan con la normalidad del hemitórax izquierdo; la silueta cardiaca puede estar deformada y desplazada hacia la izquierda (figura 49–1).

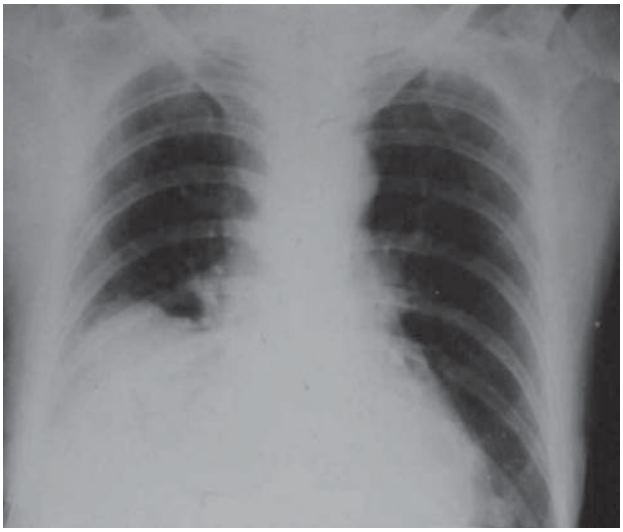


**Figura 49–1.** Telerradiografía de tórax que muestra elevación del hemidiafragma derecho con hipoventilación basal y derrame pleural.

- Placa simple de abdomen. Se lleva a cabo en posición de decúbito dorsal y de pie. Este estudio confirma la existencia de hepatomegalia, con rechazo del estómago, el intestino delgado y el colon, los cuales casi siempre contienen una mayor cantidad de gas, que permite demarcar el crecimiento de la glándula hepática. En ocasiones se puede apreciar una imagen hidroaérea con líquido en el interior del absceso, cuando existe infección secundaria (figura 49–2).
- Serie gastroduodenal. Este estudio no es indispensable, pero cuando se realiza permite identificar la compresión extrínseca de los órganos involucrados por la hepatomegalia (figura 49–3).
- Gammagrafía hepática. Este estudio ha sido de gran utilidad en el diagnóstico del absceso hepático, ya que la falta de captación del isótopo permite definir con precisión el sitio, el tamaño y la existencia de uno o más abscesos intrahepáticos. El estudio es sencillo de realizar, permite detectar colecciones de hasta 2 cm de diámetro y hacer un diagnóstico diferencial con neoplasias, así como orientar el abordaje quirúrgico del mismo si se requiere. No obstante, este método ha sido desplazado por otros estudios, como la sonografía y la tomografía.
- Ultrasonografía. Sin lugar a dudas, es el procedimiento de imagen de mayor utilidad en el diagnóstico de la amebiasis hepática, además de que es sencillo y no invasivo, y tiene una eficacia de hasta



**Figura 49–2.** Placa simple de abdomen que muestra una gran hepatomegalia global con desplazamiento del colon hasta la fosa iliaca derecha.

90%, es económico y es capaz de localizar lesiones menores de 1.5 cm (figura 49–4).

- Tomografía axial computarizada (figura 49–5) y resonancia magnética (figura 49–6). Estos procedimientos tienen una especificidad de hasta 95% y tienen la capacidad de mostrar con mayor nitidez las imágenes del absceso. Tienen el inconveniente de su elevado costo, pero deben realizarse siempre que se pueda.



**Figura 49–3.** Serie gastroduodenal con medio de contraste que muestra rechazamiento del estómago hacia la izquierda por la hepatomegalia existente.

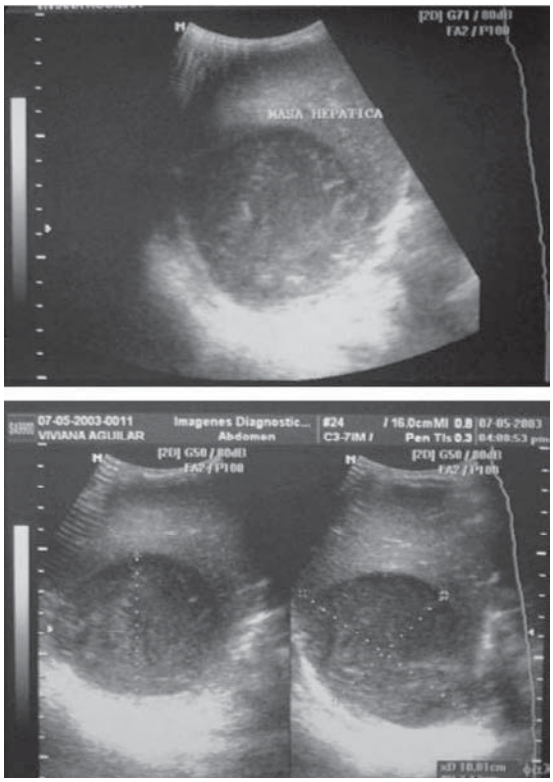



**Figura 49–4.** Ultrasonido que muestra imagen anecoica localizada en el lóbulo derecho del hígado por amibiasis hepática.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se sabe ya que el absceso hepático amebiano se considera como el gran simulador de la patología de la cavidad abdominal, ya que, en efecto, hay pocos padecimientos con un cuadro clínico tan polifacético.

Las variantes clínicas se deben al sitio de localización del absceso, a su tamaño o a la existencia de complicaciones que en ocasiones dificultan el diagnóstico.

Debido a la existencia de fiebre y al dolor en el cuadrante superior derecho, podría simular abscesos piógenos en el hígado, colecistitis aguda, perforación de vesícula biliar, abscesos perirrenales derechos o apendicitis alta.

En ocasiones, y sobre todo al principio, las manifestaciones septicémicas y tóxicas pueden confundirse con salmonelosis, brucelosis y paludismo, entre otras enfermedades. Otras veces pueden simular padecimientos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

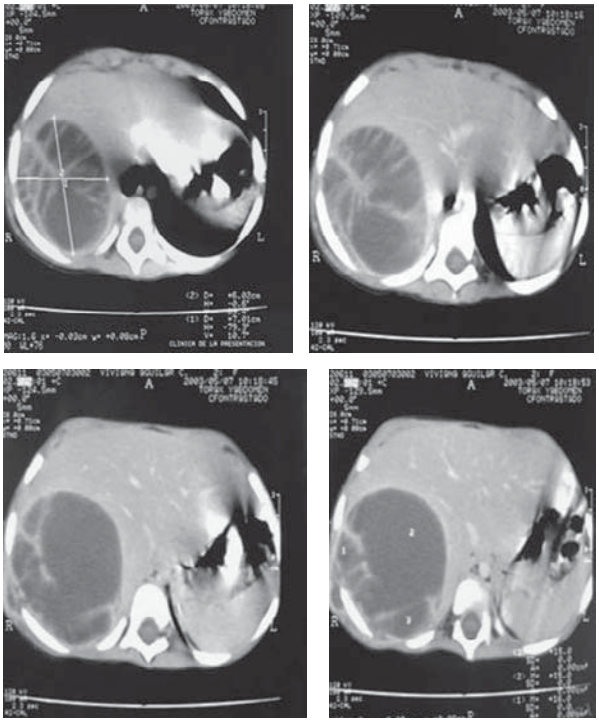


**Figura 49–5.** TAC de abdomen que muestra imagen que corresponde a amibiasis hepática localizada en la cara posterior del lóbulo derecho hepático.

torácicos de tipo inflamatorio, como pleuritis, empiemas o abscesos pulmonares.

Por otro lado, existen algunas circunstancias que pueden contribuir a la dificultad en el diagnóstico de la amebiasis hepática, como son:

- Localización de los abscesos en el lóbulo izquierdo, en la cara inferior o en el íleo hepático.
- Cuando se trata de una paciente del sexo femenino, en quienes es raro.
- Cuando el curso no presenta leucocitosis.
- Cuando no existe elevación del hemidiafragma derecho.

## COMPLICACIONES

Se presentan entre 18 y 20% de los casos; se clasifican en torácicas, abdominales y otras complicaciones.

### Complicaciones torácicas

1. Derrame pleural serofibrinoso, que suele ceder con el tratamiento antiamebiano y no deja secuelas.
2. Absceso y empiema secundarios a la contaminación de un derrame pleural, el cual debe ser manejado con drenaje y canalización del espacio pleural hasta su completa resolución.
3. Apertura hacia los bronquios con drenaje del contenido del absceso al exterior. El cuadro clínico es aparatoso e incluye la expulsión de material achocolatado (vómica) por las vías respiratorias, acompañado de accesos de tos. En ocasiones puede surgir la salida de una pequeña cantidad de líquido biliar por fistulización del conducto biliar

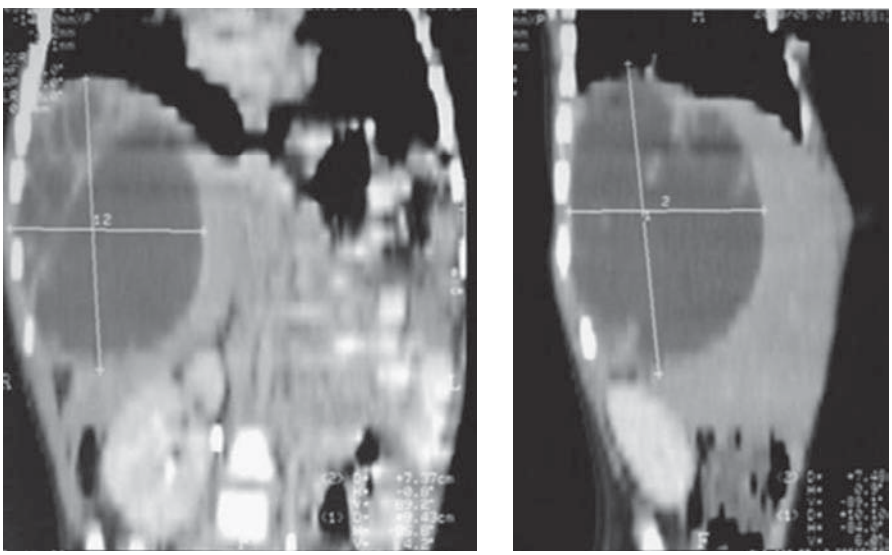


**Figura 49–6.** Resonancia magnética que muestra el gran absceso hepático ubicado en la vecindad del hemidiafragma del lóbulo derecho.

hacia los bronquios. La mayoría de las veces esta complicación se resuelve con drenaje postural y tratamiento antiamebiano.
4. Apertura hacia el pericardio, que condiciona un taponamiento cardiaco; ésta es la más grave de todas las complicaciones y requiere un drenaje quirúrgico de urgencia.

### Complicaciones abdominales

1. Ruptura del absceso libre a la cavidad peritoneal, que origina un cuadro de peritonitis generalizada grave, el cual requiere un manejo quirúrgico inmediato.
2. Ruptura y fistulización hacia la vesícula biliar.
3. Ruptura y fistulización hacia el estómago, el duodeno o el colon. Cuando esto sucede el cuadro mejora considerablemente y puede llegar a cerrar de manera espontánea.

### Otras complicaciones

1. Con menor frecuencia se puede abrir el absceso hacia la vena cava, lo cual es muy grave y puede causar la muerte brusca del paciente.
2. Apertura al retroperitoneo, que condiciona abscesos perirrenales de difícil manejo.
3. Apertura hacia la piel con fistulización crónica, que mejora al paciente, pero tarda algunas semanas en cicatrizar.

La presencia de complicaciones incrementa la mortalidad, por lo que se recomienda emplear, además del tratamiento para la amebiasis, antimicrobianos potentes y manejo quirúrgico específico de cada una de ellas.

## TRATAMIENTO

### Medidas generales

Por tratarse de una enfermedad grave, se recomienda la hospitalización del paciente desde el principio del cuadro y mantenerlo bajo estrecha vigilancia médica. Las medidas recomendables son:

1. Reposo en cama.
2. Dieta blanda suave, lo cual no aplica si la vía oral está comprometida.
3. Soluciones parenterales a base de cristaloides en cantidad suficiente, calculando las pérdidas insensibles incrementadas por la fiebre elevada y el líquido acumulado en el hígado. Las soluciones más empleadas son a base de cloruro de sodio y glucosa.
4. Medicamentos sintomáticos, como los analgésicos, los antipiréticos y los antieméticos, para reducir las molestias.

En casos de anemia grave, hay que reponer el volumen sanguíneo mediante la transfusión de paquetes globulares de acuerdo con las necesidades.

### Tratamiento médico

El fármaco más utilizado es el metronidazol y sus derivados imidazólicos. Debe iniciarse por vía oral a dosis de 20 a 40 mg/kg de peso por día o, bien, 750 mg tres veces al día durante 10 días. Si el paciente no tolera la vía oral o la gravedad del caso lo amerita, debe administrarse por vía parenteral a dosis de 20 mg/kg de peso por día. Cuando se administre este medicamento se deben tener en mente los efectos secundarios: náusea, vómito, mareos, anorexia, insomnio y lengua saburral, además de evitar el consumo de bebidas alcohólicas, por su efecto antabús, que puede ser grave.

También se puede administrar tinidazol, un derivado del metronidazol, cuyos efectos secundarios son menores, a dosis de 2 g cada 24 h durante cinco a siete días. Otra opción es el secnidazol a dosis de 500 mg tres veces al día durante cinco días.

Otro recurso terapéutico es la dehidroemetina, aunque en la actualidad es difícil de conseguir. Este fármaco ha dado excelentes resultados en combinación con el metronidazol, sobre todo en los casos graves, a dosis de 1 mg/kg todos los días, sin exceder los 80 mg diarios ni la dosis total de 800 mg. El porcentaje de curaciones reportado en la literatura médica en forma aislada es inferior que el del metronidazol, por lo que en la actualidad se usa como fármaco de segunda elección.

La cloroquina es un medicamento que se empleó hace algún tiempo, pero que no debe administrarse en la actualidad, a menos que exista resistencia a los fármacos anteriores. La dosis recomendada es 10 mg/kg por día por vía intramuscular durante cinco días y después por vía oral durante 10 días más. Su uso es poco recomendable, ya que ocasiona varios efectos secundarios, como náusea, vómito, astenia, cefalea y, en ocasiones, lesión del nervio óptico con retinitis pigmentada.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En los casos graves o en caso de sospecha de infección agregada deben emplearse antimicrobianos del tipo de los aminoglucósidos o cefalosporinas a dosis elevadas.

### Tratamiento quirúrgico

Con el empleo del ultrasonido y la tomografía axial computarizada se puede vigilar la evolución de los abscesos. En ocasiones se requieren estos estudios para el manejo del absceso, la punción evacuadora o el drenaje y canalización a cielo abierto.

Se prefiere intentar el drenaje mediante punción dirigida, el cual se realiza casi siempre con sedación y anestesia local, para evacuar con facilidad el contenido del absceso. Las indicaciones para su realización son:

1. Abscesos únicos localizados cerca de la periferia del hígado.
2. Abscesos crónicos que persisten a pesar del tratamiento médico.

La cirugía abierta se recomienda en los casos que presenten cualquiera de estas circunstancias:

- Inminente apertura hacia la cavidad peritoneal o hacia la cavidad pleural.
- Rebeldía al tratamiento médico.

Es importante mencionar que los procedimientos quirúrgicos se han reducido considerablemente y sólo se practican entre 3.5 y 8% de todos los casos.

## PRONÓSTICO

En las dos últimas décadas el pronóstico ha mejorado en gran medida y la mortalidad global por amebiasis hepática es menor de 2.5%, según diversas series publicadas. Las causas de disminución de la morbimortalidad se deben a que en la actualidad se cuenta con procedimientos de imagen, como el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, que permiten identificar la amebiasis hepática desde su inicio. Asimismo, a que se cuenta con fármacos tan efectivos como el metronidazol y sus derivados, que permiten el rápido control del absceso, evitando las complicaciones mayores observadas en tiempos pasados. La mortalidad se eleva de acuerdo con la edad, la desnutrición, el alcoholismo y la presencia de padecimientos sistémicos concomitantes o estados de inmunodepresión, así como cuando se retrasa el diagnóstico de la lesión.

## REFERENCIAS


1. Aguirre GJ: Peculiaridades histológicas de la lesión amibiana. *Arch Inv Med* 1970;1:147–152.
2. Argüello C: Structural organization of chromatin during the cell cycle entamoeba *Histolytica trophozoites. Arch Med Res* 1992;23:77–81.
3. Carmona SR: *Absceso hepático amibiano y piógeno: principios de gastroenterología.* Méndez, 2000:619–629.
4. Clark CG, Diamond LS: Pathogenicity, virulence of *Entamoeba histolytica. Parasitol Today* 1994;10:46–52.
5. Clark CG, Diamond LS: Ribosomal RNA genes of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica* are distinct. *Mol Biochem Parasitol* 1993;49:297–303.
6. Esquivel RF: Absceso hepático amibiano. En: *Introducción a la gastroenterología.* 3ª ed. Méndez, 1996;711.
7. *Estadísticas del INEGI.* 2010:397.
8. Garfinkel L: DNA probes specific for *Entamoeba histolytica* possessing pathogenic and non–pathogenic zymodeme. *Infect Immun* 1989;57:926–932.
9. Gómez D *et al.:* Historia natural de la infección amibiana durante el primer año de vida. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1995;52: 203–207.
10. Herrera GM *et al.:* Absceso hepático amibiano. *Médica Sur* 2003;10:35–37.
11. Horo K, Ngom A, Ake C, Kouassi BA, Gode VC *et al.:* Spectacular evolution of hepatic, pleural and pulmonary amoebiasis: a reported case. *Rev Malad Respir* 2009;26: 547–551.
12. Huai–Ren Chang, Jen–Jyh Lee, Chih–Bin Lin: Pleural empyema secondary to rupture of amoebic liver abscess. *Int Med* 2012;52:471–474.
13. Khan S, Rauf MA: Amoebic liver abscesses complicated by inferior vena cava and right atrium thrombus. *Tropical Doc* 2009;39:177–180.
14. Lofmark S, Edlund C, Nord CE: Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 2010;50:16–23.
15. Marn H, Ignatius R, Tannich E, Harms G, Schürmann M *et al.:* Amoebic liver abscess with negative serologic markers for *Entamoeba histolytica:* mind the gap! *Infection* 2012;40: 87–91.
16. Martínez MB, Rodríguez MA, García RG, Sánchez T, Hernández Pando R *et al.:* pcDNA–Ehcpadh vaccine against *Entamoeba histolytica* elicits a protective Th1–like response in hamster liver. *Vaccine* 2009;31:4176–4186.
17. McKerrow JH: Amebiasis. New focus on an old infection. *Parasitol Today* 1994;10:165–171.
18. Morán P, Gómez A, Valadez A, García G, Ramos F *et al.:* Periodicity and patterns of *Entamoeba histolytica* and E. dis-

par infection in HIV+/AIDS patients in Mexico. *Ann Tropical Med Parasitol* 2009;103;307–315.
19. Padilla RN: Evolución natural de la amibiasis y sus niveles de prevención. *Rev Mex Ped* 1992;59:153–157.
20. Pérez TR *et al.:* Amibiasis hepática–trabajo de posición. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:47–72.
21. Pérez TR, Montfort I, García AO, Ramos E, Ostria CB: Pathogenesis of acute experimental liver amebiasis. *Arch Med Res* 2006;37:203–210.
22. Ramos ME: Amibiasis, estudio de 5 000 necropsias del hospital general del Centro Médico Nacional. *Arch Inv Med* 1986:17:357–362.
23. Sáenz FV, Sáenz FC: *Amibiasis hepática en gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007:461–468.
24. SantiRocca J, Rigothier MC, Guillen N: Host–microbe interactions and defense mechanisms in the development of amoebic liver abscesses. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:65–69.
25. Sepúlveda B, Landa L: Problemas de diagnóstico en la amibiasis hepática. *Rev Invest Clin* 1960;5:115–121.
26. Shibayama M, Rivera AV, Barbosa CE, Rojas HS, Jarillo LA *et al.:* Innate immunity prevents tissue invasion by *Entamoeba histolytica. Can J Microbiol* 2008;54:1032–1042.
27. *Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica*. 2011.
28. Stoopen M: La ultrasonografía y la tomografía computarizada en el diagnóstico del absceso hepático amibiano. *Arch Invest Med* 1980;11:317–321.
29. Stoopen M, Kimura N: Amibas. La tecnología de los 80: ultrasonido, tomografía computada y resonancia magnética ¿han contribuido a mejorar el diagnóstico del absceso hepático? *Rev Gastroenterol Mex* 1989;54:181–185.
30. Tazreiter M, Leitsch D, Hatzenbichler E, MairScorpio GE, Steinborn R *et al.: Entamoeba histolytica:* response of the parasite to metronidazole challenge on the levels of mRNA and protein expression. *Experimental Parasitol* 2008;120:403–410.
31. Treviño GM: Amibiasis. Tratamiento médico. ¿Hay algo mejor que el metronidazol? *Rev Gastroenterol Mex* 1989;54: 181–185.
32. Vargas DA: Absceso hepático amibiano. En: *Gastroenterología*. México, McGraw–Hill, 1996:390.
33. Villalobos PJ, Torres GG: Tratamiento médico del absceso hepático amibiano. *Rev Gastroenterol Mex* 1973;38:142.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 50

# Neoplasias benignas y malignas del hígado

*Miguel Ángel Mercado Díaz, Julio César Alfaro Varela*

## TUMORES HEPÁTICOS PRIMARIOS BENIGNOS

La detección de tumores sólidos hepáticos se ha incrementado en la actualidad gracias al uso de métodos diagnósticos por imágenes, como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM). La diferenciación entre tumores benignos, malignos y metastásicos depende del escenario clínico y de la interpretación de los estudios radiológicos. En este capítulo se tratan los tumores benignos más frecuentes: quistes hepáticos, adenoma hepático, hiperplasia nodular focal y hemangioma (cuadro 50–1).

## QUISTE HEPÁTICO

### Etiología y epidemiología

El término "quiste hepático" generalmente se refiere a la presencia de un quiste simple o quiste hepático solitario no parasitario.

Las lesiones quísticas del hígado incluyen los quistes simples, los quistes en la enfermedad poliquística del hígado, los quistes hidatídicos (parasitarios) y los tumores quísticos.

La enfermedad poliquística del hígado es una enfermedad autosómica dominante que forma parte del grupo de colangiopatías hereditarias y está asociada a la enfermedad poliquística renal con la presencia de múltiples quistes a nivel renal, hepático y pancreático.

La incidencia de los quistes hepáticos es de 18%, con una relación de mujer–hombre de 4:1, presentándose generalmente entre la cuarta y la quinta décadas de la vida.

**Cuadro 50–1. Tumores hepáticos primarios**

| Benignos | Malignos |
|---|---|
| **Tumores epiteliales** | |
| Adenoma hepatocelular | Carcinoma hepatocelular |
| Adenoma del conducto biliar | Colangiocarcinoma |
| Cistoadenoma biliar | Cistoadenocarcinoma biliar |
| | Carcinoma escamoso |
| | Carcinoma mucoepidermoide |
| **Tumores mesenquimatosos** | |
| Hemangioma cavernoso | Angiosarcoma |
| Hemangioendotelioma infantil | Hemangioendotelioma epitelioide |
| Fibroma | |
| Lipoma | Sarcoma embrional no diferenciado |
| Leiomioma | |
| | Fibrosarcoma |
| | Leiomiosarcoma |
| **Mesenquimatoso benigno** | **Mesenquimatoso maligno** |
| **Tumores mixtos** | Hepatoblastoma |
| | Carcinosarcoma |
| **Tomados como tumores** | |
| Hiperplasia focal nodular | |
| Hamartoma mesenquimatoso | |
| Microhamartoma (complejo von Meyenburg) | |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 50–2. Clasificación de los quistes hepáticos**

| |
|---|
| **Quistes hepáticos verdaderos** |
| Congénitos |
| Simple |
| Enfermedad poliquística |
| Parasitario |
| Hidatídico |
| Neoplásico |
| Primarios |
| Cistoadenoma |
| Cistoadenocarcinoma |
| Sarcoma quístico |
| Carcinoma de células escamosas |
| Secundarios (ovario, páncreas, colon y riñón) |
| Relacionado con los conductos biliares |
| Enfermedad de Caroli, duplicación de conductos biliares, quistes peribiliares |
| **Quistes hepáticos falsos** |
| Infarto/hemorragia espontánea intrahepática |
| Hematoma postraumático/biloma intrahepático |

## Clasificación

Se dividen tradicionalmente en verdaderos y falsos, dependiendo de la presencia o ausencia de pared epitelial (cuadro 50–2).

La enfermedad poliquística del hígado ha sido clasificada por Morino y Gigot de acuerdo con el número, el tamaño, la distribución y la localización de los quistes.

### Clasificación de la enfermedad poliquística del adulto

Clasificación de Morino:

- Tipo 1: limitado número de quistes de localización anterior.
- Tipo 2: múltiples quistes pequeños de distribución difusa.

Clasificación de Gigot:

- Tipo 1: menos de 10 quistes mayores de 10 cm.
- Tipo 2: múltiples quistes de mediano tamaño, separados por parénquima hepático.
- Tipo 3: múltiples quistes sin tejido hepático entre los quistes.

## Manifestaciones clínicas

En general los pacientes cursan sin síntomas específicos. Los síntomas se producen por el crecimiento del quiste y se presentan cuando éste alcanza un tamaño promedio de 5 a 10 cm, generando compresión con efecto de masa a nivel intraabdominal.

El cuadro se relaciona con el efecto de masa que los quistes producen sobre otras estructuras, principalmente en el estómago, generando dolor abdominal, saciedad temprana, vómitos, náuseas o dispepsia; esto ocurre en 35% de los quistes simples y en 53% de la enfermedad poliquística del hígado. Pueden causar compresión extrínseca de la vía biliar y complicaciones, como la hemorragia y la infección.

## Métodos de diagnóstico

Es usual que las pruebas de función hepática no presenten alteración alguna. El diagnóstico se puede hacer con ayuda de la tomografía axial computarizada y de la resonancia magnética (figura 50–1). La TAC y la RM muestran una lesión con densidad de agua que no se refuerza con el contraste endovenoso.

Entre los diagnósticos diferenciales más comunes se deben incluir los quistes metastásicos provenientes de tumores primarios quísticos, como los de ovario y del páncreas, aunque también pueden provenir de tumores sólidos, como los tumores del estroma gastrointestinal y el carcinoma endometrial.

## Tratamiento

Casi siempre se maneja de manera conservadora mediante la observación del control con estudios de ima-

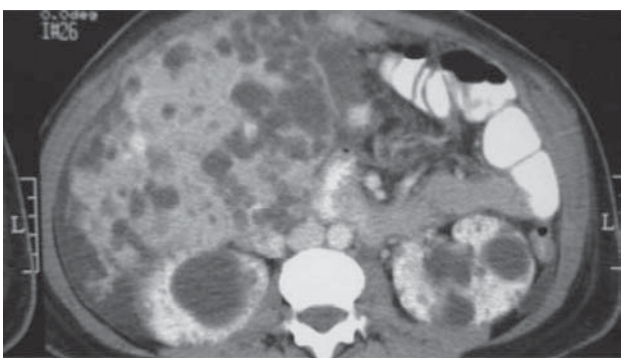


**Figura 50–1.** Resonancia magnética abdominal que revela la presencia de múltiples quistes a nivel hepático y renal.

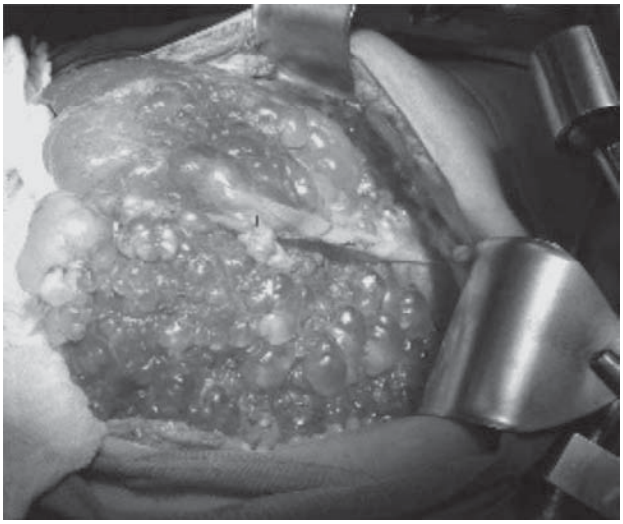


**Figura 50–2.** Múltiples quistes a nivel hepático.

gen, pero en algún momento específico puede existir la necesidad de llevar al paciente a la sala de operaciones para extirpar los quistes.

Se han descrito diversos procedimientos quirúrgicos para el manejo de esta patología, desde aspiración percutánea e intraoperatoria con inyección de materiales esclerosantes, fenestraciones, cistoyeyunostomosis, escisión completa del quiste, hepatectomía parcial e incluso trasplante hepático. Actualmente la fenestración laparoscópica es el tratamiento estándar para los quistes simples.

En los casos de múltiples quistes hepáticos quizá se amerite la resección anatómica del parénquima hepático, según la localización y el tamaño de los mismos (figura 50–2).

## ADENOMA HEPÁTICO

### Etiología y epidemiología

El adenoma hepático es una proliferación benigna de hepatocitos, antes conocido como hepatoma benigno o hamartoma.

Ocurre con mayor frecuencia en las mujeres en edad fértil. La relación con respecto a la utilización de anticonceptivos orales es de 25:1. La relación mujer–hombre es de 11:1. La obesidad y el síndrome metabólico se relacionan frecuentemente con el adenoma hepático.

### Histopatología

Estas lesiones se caracterizan porque están compuestas por láminas de hepatocitos con células no parenquimatosas (células de Kupffer). Son tumores primariamente epiteliales, solitarios, localizados con mayor frecuencia en el lóbulo derecho y con un diámetro que puede ser mayor de 5 cm, ya que pueden llegar a adquirir grandes dimensiones.

### Manifestaciones clínicas

Más de 75% de los adenomas pueden ser sintomáticos en el momento de la presentación clínica, caracterizados por dolor abdominal asociado a hepatomegalia. Más de 25% de los casos se presentan con un cuadro de abdomen agudo por hemoperitoneo secundario a la ruptura del mismo. El hemoperitoneo ocurre con más frecuencia en las pacientes que toman anticonceptivos orales, que están menstruando o que están embarazadas, o que tengan seis meses posparto. La localización es muy importante, ya que las lesiones en la superficie del hígado tienen un mayor riesgo de sangrado.

### Métodos de diagnóstico

Las pruebas de función hepática y los niveles de alfafetoproteína (AFP) casi siempre son normales.

Mediante el ultrasonido (US) y la TAC se pueden localizar los tumores mayores de 2 cm de diámetro, así como la delimitación de las áreas de necrosis y hemorragia, pero radiográficamente es muy difícil distinguir un adenoma de la hiperplasia nodular focal. Ambos muestran un rápido realce secundario al uso del medio de contraste en la TAC y en la RM (figura 50–3). Ante dudas en el diagnóstico se pueden hacer estudios con tecnecio 99 para observar una imagen típicamente "fría", comparada con la imagen "caliente" de la hiperplasia nodular focal. La biopsia percutánea está contraindicada por el riesgo de hemorragia, que podría resultar fatal.

### Tratamiento

Se recomienda la suspensión inmediata de los anticonceptivos orales en lesiones menores de 4 cm de diámetro y someterlas a observación. Sin embargo, para las lesiones mayores de 4 cm de diámetro que no reducen su tamaño a pesar de la suspensión de los anticonceptivos orales se recomienda el tratamiento quirúrgico, el cual varía de acuerdo con el tamaño y la localización.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

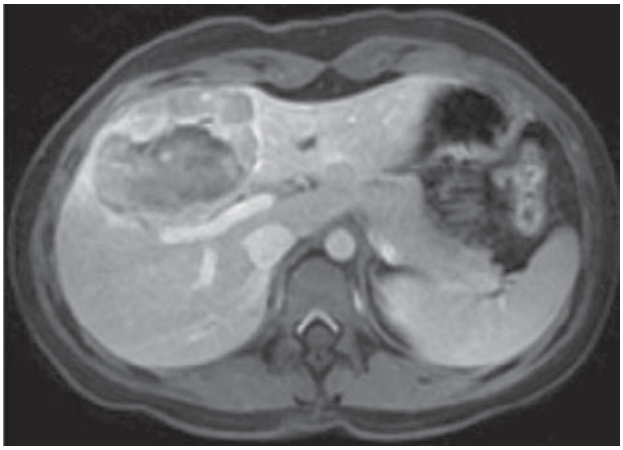


**Figura 50–3.** Resonancia magnética en la que se puede evidenciar una lesión compatible con un adenoma hepático.

Los tumores sintomáticos deben ser resecados independientemente del tamaño. El embarazo se debe evitar debido al riesgo de crecimiento y ruptura; sin embargo, la resección quirúrgica es la mejor opción si se desea embarazarse.

Los adenomas múltiples y bilobulares se observan con más frecuencia en los pacientes obesos y en los que son manejados de manera conservadora; asimismo, presentan mayor progresión del tumor. La ablación por radiofrecuencia es una opción terapéutica, pero el estándar sigue siendo la resección quirúrgica. El abordaje laparoscópico representa una opción segura en el abordaje semielectivo. Algunos estudios no concluyentes mencionan la malignización de dichos tumores. La prevalencia de malignidad dentro del adenoma hepático es 10 veces más frecuente en los hombres.

### Seguimiento

Se debe realizar un estudio de imagen y medir los niveles de AFP cada año en todo paciente con adenoma hepático.

## HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

### Etiología y epidemiología

La hiperplasia nodular focal representa aproximadamente 8% de todos los tumores primarios del hígado y es el segundo tumor sólido benigno más común. Se considera un nódulo hepático de tipo regenerativo y no neoplásico. A diferencia del adenoma, no tiene riesgo de ruptura ni de malignización.

Es un tumor muy frecuente en las mujeres en edad reproductiva, entre la tercera y la quinta décadas de la vida, pero se puede encontrar en niños, ancianos y varones. Tiene una relación mujer–hombre de 9:1.

Existe controversia respecto a su aparición y el uso de anticonceptivos orales. La relación etiológica con el uso de anticonceptivos orales y el embarazo no se ha establecido; sin embargo, estas dos situaciones pueden favorecer su crecimiento.

### Histopatología

No produce cápsula de tejido conectivo que separe el parénquima normal de la lesión proliferativa; está compuesto de nódulos regenerativos con conductos biliares hiperplásicos. En más de dos tercios de los casos se observa una cicatriz central.

### Manifestaciones clínicas

En realidad no se producen síntomas, por lo que el diagnóstico es incidental. Rara vez se observa dolor en el hipocondrio derecho en relación con hemorragia o necrosis intratumoral. Su tamaño generalmente es menor de 5 cm, pero puede oscilar entre 1 y 20 cm y ser múltiples en 20% de los casos.

### Métodos de diagnóstico

Los valores de las pruebas de funcionamiento hepático y la AFP son normales. El US, la TAC (figura 50–4) y la RM son útiles para el diagnóstico.

### Tratamiento

En los casos asintomáticos con imágenes radiológicas características la conducta es conservadora más seguimiento imagenológico.

Los pacientes con sintomatología o sospecha de malignidad deben ser operados. La mayoría de las veces estos tumores crecen en la periferia, lo cual los hace susceptibles técnicamente de ser resecados por cirugía de mínima invasión. Si la intervención quirúrgica está contraindicada es posible recurrir a la embolización arterial selectiva.

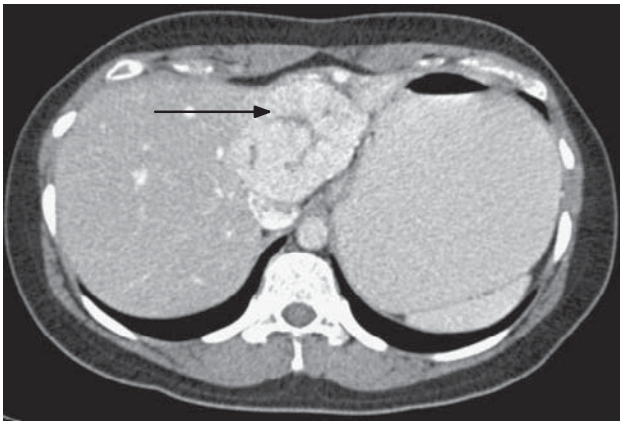


**Figura 50–4.** Tomografía con imagen típica de una hiperplasia nodular focal, en la que se observa una cicatriz hipodensa central (flecha).

## HEMANGIOMA

### Etiología y epidemiología

También se conoce como hemangioma cavernoso. Es un tumor solitario que se diagnostica de manera incidental.

Es el tumor hepático benigno más frecuente, con una incidencia que varía entre 0.4 y 20% de la población, afectando predominantemente a las mujeres entre 30 y 50 años de edad.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los hemangiomas son de tamaño pequeño y asintomáticos, por lo cual suelen no tener mayor relación clínica.

Los pacientes pueden cursar con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, el cual puede variar de intensidad según el tamaño del hemangioma. Los hemangiomas gigantes miden más de 5 cm.

### Métodos de diagnóstico

Las pruebas de función hepática y la AFP usualmente son normales. El diagnóstico se puede hacer mediante US, pero la TAC y la RM son los métodos más precisos para su diagnóstico. La angiografía rara vez es necesaria.

### Tratamiento

Los hemangiomas asintomáticos presentan un índice de complicaciones y crecimiento muy bajo, por lo que no ameritan tratamiento. La resección quirúrgica está indicada en las lesiones que causan dolor sostenido, generan compresión de órganos vecinos y manifiestan crecimiento, así como en los pacientes con síndrome de Kasabach–Merritt. Otros procedimientos utilizados han sido la embolización selectiva, la ligadura de la arteria hepática y la radioterapia, todos considerados menos efectivos que la cirugía.

## TUMORES HEPÁTICOS PRIMARIOS MALIGNOS

### Carcinoma hepatocelular (hepatoma)

#### Etiología y epidemiología

Es el tumor primario maligno más común del hígado. Constituye de 80 a 90% de los tumores malignos del hígado y en 80 a 90% de los casos se presenta en un hígado crónicamente enfermo. El carcinoma hepatocelular es de lento crecimiento, por lo que si se detecta en estadio temprano puede ser curado mediante una resección quirúrgica. Sin embargo, igual que todo carcinoma en estadio avanzado, es invariablemente fatal. La supervivencia va de dos a cuatro meses a partir del diagnóstico, pero la supervivencia a los dos años es nula.

Un estudio publicado recientemente indicó que la incidencia del hepatocarcinoma se triplicó en EUA entre 1975 y 2005. La incidencia más alta de hepatocarcinoma se observa en el África subsahariana y en Asia (> 80% de los casos de hepatocarcinoma). China reporta más de 50% de todos los casos. Los países de baja incidencia son el norte y el sur de América, Australia y el norte de Europa.

La relación hombre–mujer es de 4:1. La edad promedio de presentación es a los 50 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Actualmente presenta un patrón de incidencia en aumento en personas jóvenes, lo que sugiere que este tumor es causado por diferentes factores etiológicos y que la interacción entre estos factores aumenta el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

#### Factores de riesgo

Varios factores ambientales y genéticos se han identificado como factores de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma. La interacción entre estos factores es de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suma importancia. Entre los factores de riesgo se pueden mencionar los siguientes:

- Infección crónica por el virus de la hepatitis B (más de 80% de los casos).
- Infección crónica pro el virus de la hepatitis C (especialmente asociado al tipo 1b).
- Alcoholismo crónico.
- Tabaquismo.
- Exposición a aflotoxinas.
- Carcinógenos ambientales, como tetracloruro de carbono, nitrosaminas, monómeros y polímeros de vinilo, así como pesticidas organoclorados.
- Diabetes mellitus: se reconoce como factor de riesgo independiente de la presencia de cirrosis, asociándose más a la duración de la enfermedad.
- Obesidad.
- Enfermedades tiroideas: los pacientes con hipotiroidismo pueden experimentar aumento de peso y resistencia a la insulina, los cuales son factores reconocidos y asociados a esteatohepatitis no alcohólica. La Clínica Mayo reportó recientemente una asociación entre ambas.
- Factores dietéticos. La ingesta de antioxidantes, especialmente selenio y ácido retinoico, muestra un efecto protector de hepatocarcinoma.
- Hemocromatosis.
- Deficiencia de alfaantitripsina.
- Esquistosomiasis y otras enfermedades parasitarias.
- Cirrosis hepática (especialmente la variedad macronodular en 60 a 90% de los casos).

## Clasificación del hepatocarcinoma

La clasificación de Eggel divide macroscópicamente el hepatocarcinoma en tres tipos:

- Nodulares: nódulos tumorales bien circunscritos.
- Masivos: son circunscritos; consisten en grandes masas tumorales que ocupan casi la totalidad de un lóbulo hepático.
- Difusos: son raros; se caracterizan por innumerables lesiones nodulares en todo el hígado.

El *Liver Cancer Study Group of Japan* ha propuesto una modificación a esta última clasificación, dividiendo la categoría nodular en tres subtipos:

1. Nodular simple.
2. Nodular simple con crecimiento tumoral perinodular.
3. Multinodular confluente.

## Histopatología

La clasificación histológica del carcinoma hepatocelular propuesta por la Organización Mundial de la Salud lo divide en cinco tipos principales:

1. Trabecular (sinusoidal).
2. Seudoglandular (acinar).
3. Compacto.
4. Escirroso.
5. Fibrolamelar.

También se cuenta con la clasificación de Edmonson y Steiner, que clasifica el carcinoma hepatocelular en grados:

- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: escasamente diferenciado.
- G4: indiferenciado.

Desde el punto de vista patológico, el carcinoma hepatocelular se presenta como una masa solitaria o como múltiples masas (figura 50–5). A través del microscopio los hepatocitos malignos son vistos con varios patrones de crecimiento. La invasión local es común, en especial a nivel del hemidiafragma, así como las lesiones metastásicas distantes, como las del pulmón, que se presentan en más de 45% de los casos.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos hasta que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad. Hasta 60% de los síntomas son secundarios a des-

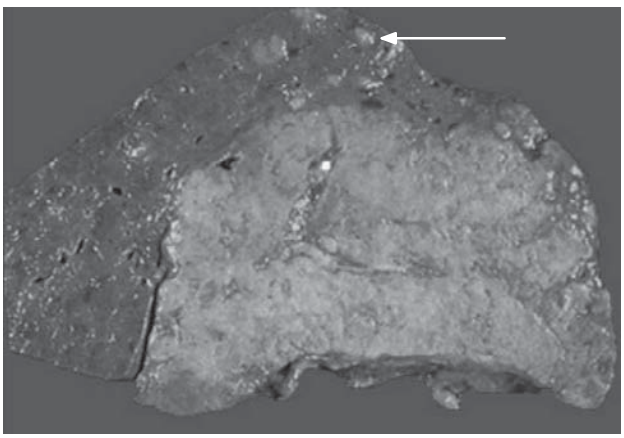


**Figura 50–5.** La lesión principal corresponde a un hepatocarcinoma con múltiples lesiones satélite (flecha) del hepatocarcinoma.

compensación de su hepatopatía de base. Es usual que el paciente presente dolor abdominal vago en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso y fatiga, así como que sufra metástasis.

Pueden existir incomodidad y dolor abdominal alto (a nivel del hipocondrio derecho y del epigastrio), leve e inespecífico, que según el estadio de la enfermedad puede convertirse en un dolor grave. El paciente puede referir pérdida de peso, sensación de masa abdominal superior, anorexia y plenitud posprandial. Existen síntomas no específicos, como náuseas, vómito y constipación. Se pueden presentar ictericia importante, aunque no es la presentación inicial, y dolor en la columna vertebral (manifestado como paraplejía y compresión nerviosa), las costillas, el fémur y el cráneo. Los síntomas respiratorios agudos pueden sugerir metástasis pulmonar con o sin la presencia de derrame pleural. La presencia de hemoperitoneo por ruptura del tumor se puede manifestar como un dolor abdominal agudo.

Entre los hallazgos físicos más comunes está la hepatomegalia (88% de los casos), con una superficie hepática irregular o nodular. Es posible encontrar una irritación hepática semejante a la del absceso hepático amebiano, ascitis y esplenomegalia concomitantes con hipertensión portal y cirrosis hepática, además de atrofia muscular, fiebre secundaria a necrosis tumoral, liberación de sustancias pirógenas y circulación colateral a nivel de la pared abdominal.

El paciente puede padecer manifestaciones poco comunes, como las del síndrome paraneoplásico —hipoglucemia, eritrocitosis, hipercalcemia, hipercolesterolemia, porfiria cutánea, feminización, síndrome carcinoide, osteoartropatía hipertrófica, hipertensión, hipertiroidismo, osteoporosis, tromboflebitis *migrans*, neuropatía, polimiositis y *rash* cutáneos—, la pitiriasis rotunda y la dermatomiositis. Las causas de muerte son la caquexia maligna o la insuficiencia hepática asociada a cuadros de hematemesis (concomitantemente con la cirrosis hepática y la presencia de varices esofagogástricas).

## Exploración y vigilancia del hepatocarcinoma

Este estudio de exploración y vigilancia del hepatocarcinoma está orientado al diagnóstico temprano del hepatocarcinoma en pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los estudios de vigilancia se dividen en dos categorías: serológica y radiológica. Entre los marcadores serológicos se ha descrito la AFP, la cual ha sido amplia mente estudiada. Sin embargo, la AFP es considerada inadecuada para la exploración del hepatocarcinoma. Otro marcador tumoral serológico reportado es la protrombina inducida por ausencia de vitamina K IIg, pero la mayoría de los estudios reportan su uso como método diagnóstico y no de vigilancia.

El estudio radiológico más usado para la vigilancia es el US; se ha reportado que tiene una sensibilidad entre 65 y 80%, y una especificidad mayor de 90% al utilizarse como método de exploración.

El periodo de vigilancia se debe realizar cada seis meses, según recomendaciones de las *American Association Study for the Liver Disease Guidelines.*

Si durante la vigilancia del hepatocarcinoma se encuentra una lesión hepática, se sugiere utilizar el algoritmo de la figura 50–6.

## Métodos de diagnóstico

Actualmente existen varios resultados de estudios para diagnosticar hepatocarcinoma. Entre estos métodos se incluyen el serológico, el radiológico y el histopatológico.

Existen estudios bioquímicos de rutina, como la medición de bilirrubina total y directa, aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, gammaglutamil transferasa, proteínas totales, albúmina sérica y hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de coagulación. La mayoría de las veces se revelan anormalidades de leves a moderadas, dependiendo del grado de afección de la función hepática. Se sugiere efectuar el panel de hepatitis B y C como complemento a los estudios anteriores.

La AFP se ha utilizado durante mucho tiempo como método diagnóstico de hepatocarcinoma, así como parte de la vigilancia y la exploración. Sin embargo, la AFP no es lo suficientemente sensitiva y específica para vigilancia y diagnóstico del hepatocarcinoma. La AFP se puede elevar en el colangiocarcinoma intrahepático y en algunas metástasis de origen colorrectal, por lo que el diagnóstico de hepatocarcinoma debe ser radiológico o histológico.

El hepatocarcinoma se puede diagnosticar radiológicamente sin necesidad de biopsia. Para poder realizar dicho diagnóstico se deben llevar a cabo estudios dinámicos (TC o RM). En la fase arterial se realza la lesión más que en su periferia. En la fase venosa el hepatocarcinoma se realza menos que el tejido hepático circundante. Esto se conoce como *washout* (figura 50–7). Lo ideal para poder realizar el diagnóstico es la realización de estudios de cuatro fases (simple, arterial, venosa y retardada).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

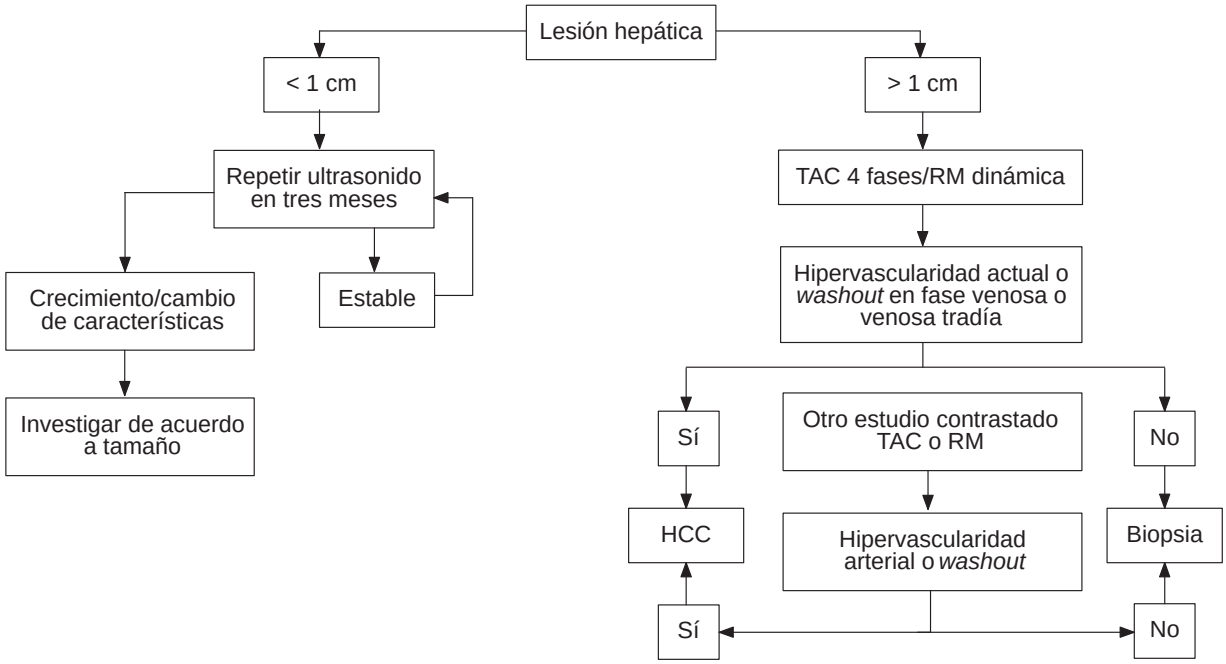



**Figura 50–6.** Algoritmo de vigilancia del hepatocarcinoma.

El estudio histopatológico confirma el diagnóstico de hepatocarcinoma.

Las imágenes radiológicas típicas del hepatocarcinoma se consideran similares al diagnóstico histopatológico.

## Estadiaje

Los sistemas de estadiaje para el hepatocarcinoma se dividen en dos grandes grupos: clínico y patológico. Los sistemas de estadiaje clínico son particularmente útiles en la selección del tratamiento, incluyendo la clasificación de Okuda (cuadro 50–3), el *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) (cuadro 50–4) y el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (cuadro 50–5). El sistema patológico es útil después de la resección o trasplante, como el *Japanese Integrated Staging* (JIS), el *Chinese University Prognostic Index* (CUPI) y el *American Joint Committee* (AJCC).

La clasificación japonesa (TNM) se utiliza para el tratamiento quirúrgico, enfatizando el factor T (tumor) y tomando en cuenta el tamaño menor y mayor de 5 cm

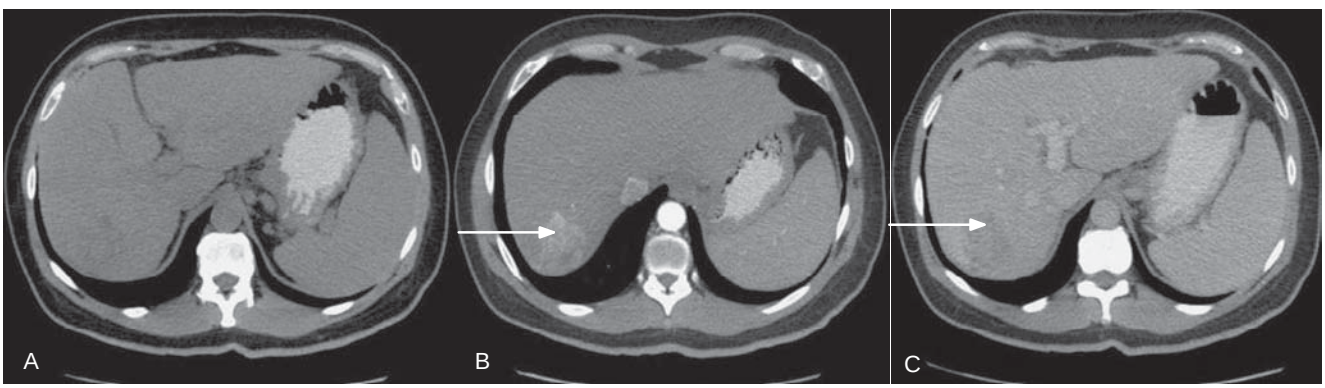



**Figura 50–7.** ***A.*** TAC en fase simple en la que sólo se observa un área heterogénea hipodensa en el segmento VI. ***B.*** Se observa una lesión (flecha) que refuerza en la fase arterial. ***C.*** Se observa la homogeneidad del contraste con el lavado típico (flecha) de hepatocarcinoma en la fase venosa. En las imágenes anteriores se pueden observar todas las características clásicas del hepatocarcinoma en una tomografía de tres fases.

**Cuadro 50–3. Sistema de estadiaje de Okuda**

| Puntos | 0 | 1 |
|---|---|---|
| Tamaño del tumor | < 50% del hígado | > 50% del hígado |
| Ascitis | No | Sí |
| Albúmina | > 3 | < 3 |
| Bilirrubina | < 3 | > 3 |

Estadio I: 0 puntos; estadio II: 1 o 2 puntos; estadio III: 3 o 4 puntos.

**Cuadro 50–4. Estadiaje del cáncer, según *The Italian Program***

| Puntuación | 0 | 1 | 2 |
|---|---|---|---|
| Child–Pugh | A | B | C |
| Morfología del tumor | Uninodular y extensión < 50% | Multinodular y extensión < 50% | Masivo o extensión > 50% |
| AFP | < 400 | > 400 | |
| Trombosis de la vena porta | No | Sí | |

AFP: alfafetoproteína. Estadio temprano (0 puntos), estadio intermedio (1 a 3 puntos), estadio avanzado (4 a 6 puntos).

de diámetro, el grado de invasión vascular y su extensión, así como el número de tumores.

El pronóstico de tumores sólidos se relaciona generalmente con el estadio de presentación del tumor. El estadio del tumor también guía la toma de decisiones. No hay un consenso mundial en la utilización de algún sistema de estadiaje del hepatocarcinoma, pero la mayoría de los centros y estudios de hepatocarcinoma utilizan la clasificación de Barcelona.

## Tratamiento

El tratamiento del hepatocarcinoma tiene que ser multidisciplinario, incluyendo hepatólogos, gastroenterólogos, radiólogos, patólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos hepatobiliares y de trasplantes.

Las terapias que ofrecen tasas altas de respuesta completa y con potencial curativo son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la terapia ablativa local. Los tratamientos no curativos son la quimioembolización arterial, la terapia sistémica con sorafenib, la embolización arterial y la radioembolización. El tratamiento con tamoxifeno, antiandrogénicos y octreótide es completamente inefectivo.

Entre los esquemas que se pueden utilizar para la selección del tratamiento se recomienda el algoritmo de tratamiento del hepatocarcinoma del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (figura 50–8) y los del *Japanese Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma* (figura 50–9).

## Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección para el hepatocarcinoma es la resección quirúrgica, la cual brinda una sobrevida a cinco años que puede ser mayor de 50% (figuras 50–10 y 50–11).

En EUA y Europa la sobrevida de los pacientes óptimos para resección se basa en la presencia de hipertensión portal, evaluada clínicamente mediante la cateterización de las venas hepáticas.

La clasificación de Child–Pugh se utiliza para evaluar la función hepática. Los pacientes con Child–Pugh A son candidatos adecuados para hepatectomía. La mortalidad operatoria para pacientes Child A, B y C es de 10, 30 y 82%, respectivamente.

El objetivo del abordaje quirúrgico es lograr una resección con márgenes oncológicos (márgenes negativos).

**Cuadro 50–5. Definición de *Barcelona Clinic Liver Cancer* para estadiaje del carcinoma hepatocelular**

| Estadio BCLC | Estatus funcional | Estadio tumoral | Okuda | Estado de función hepática |
|---|---|---|---|---|
| Estadio A1 (HCC temprano) | 0 | Único, < 5 cm | I | No hipertensión portal, bilirrubinas normales |
| A2 | 0 | Único, < 5 cm | I | Hipertensión portal, bilirrubinas normales |
| A3 | 0 | Único, < 5 cm | I | Hipertensión portal, bilirrubinas anormales |
| A4 | 0 | 3 tumores < 3 cm | I a II | Child–Pugh A y B |
| Estadio B; HCC intermedio | 0 | Grande, multinodular | I a II | Child–Pugh A y B |
| Estadio C; HCC avanzado | 1 a 2 | Invasión vascular, enfermedad extrahepática | I a II | Child–Pugh A y B |
| Estadio D; HCC terminal | 3 a 4 | Cualquiera | III | Child–Pugh C |

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

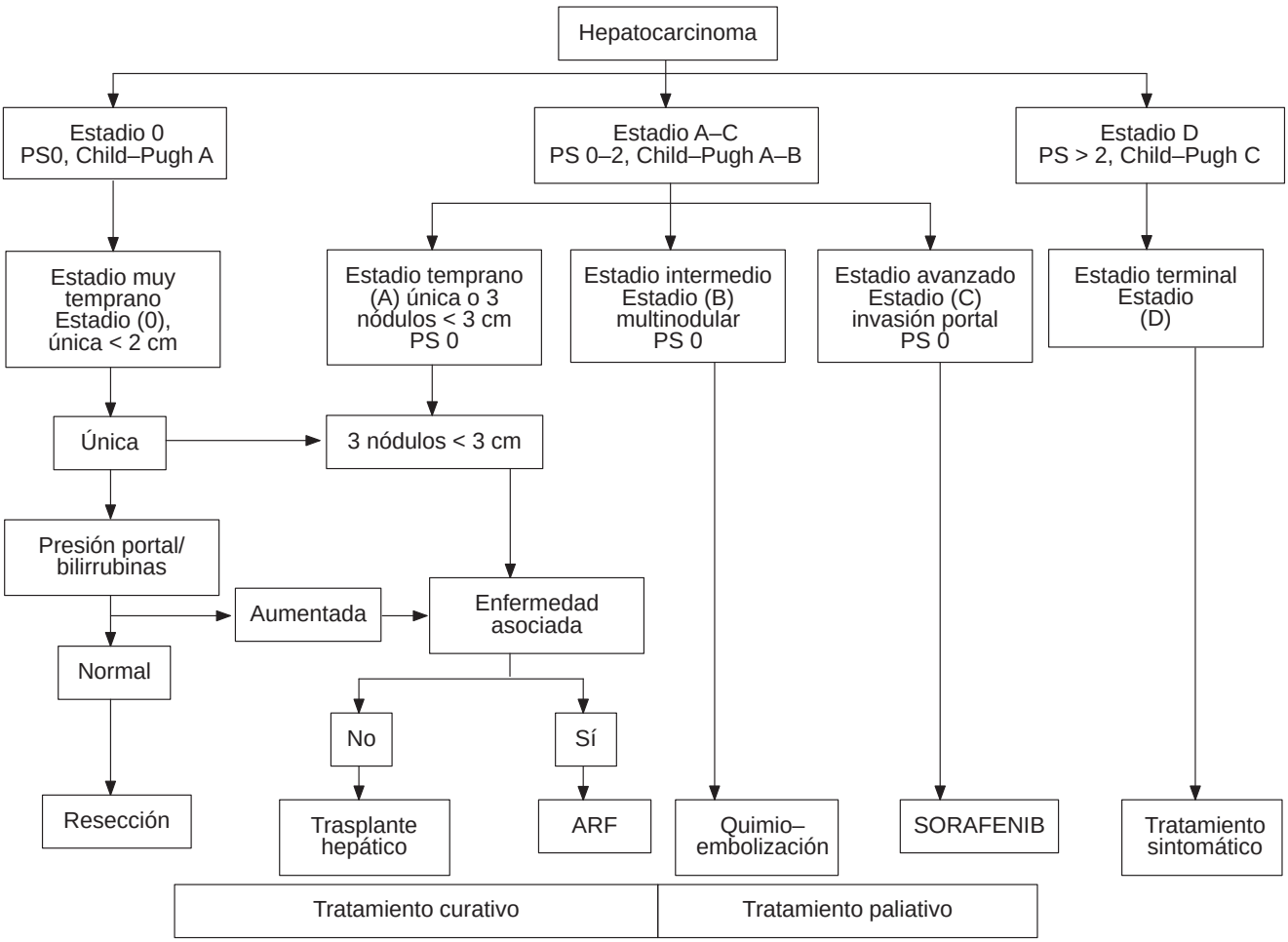



**Figura 50–8.** Algoritmo de manejo del hepatocarcinoma según *Barcelona Clinic Liver Cancer.*

Se recomienda la utilización de US intraoperatorio de manera rutinaria para confirmar la extensión de la enfermedad y evaluar la anatomía vascular, y así poder diferenciar las áreas de resección. El US intraoperatorio identifica nuevas lesiones en 15 a 30% de los pacientes.

Se prefiere la resección anatómica en lugar de la no anatómica (en cuña), ya que los estudios han demostrado que la resección anatómica es un factor independiente de sobrevida.

En estudios recientes se menciona la resección hepática con resección parcial de la vena porta justificada en pacientes seleccionados con carcinoma hepatocelular que cursan con trombosis tumoral a nivel de la bifurcación portal. El interés por efectuar una embolización preoperatoria de la vena porta se incrementó debido a la realización de hepatectomías extendidas (cinco o más segmentos), bajo el concepto básico de que se conduce a la hipertrofia del lóbulo contralateral a la embolización. Se efectúa vía percutánea para proveer el acceso a todas las ramas portales, minimizando el riesgo de trombosis del tronco mayor de la porta y de las ramas que no se desea embolizar, ya que son las que mantienen el flujo portal en el futuro hígado remanente.

En el periodo posoperatorio se deben utilizar productos sanguíneos de acuerdo con las necesidades. Se deben determinar los niveles de glucosa, para que, en caso necesario, se suministren soluciones. Dependiendo del caso se debe reiniciar la alimentación enteral lo más pronto posible.

## Abordaje quirúrgico

El abordaje quirúrgico puede ser intraabdominal, toracoabdominal y transdiafragmático, los cuales tienen buenos resultados. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" se utiliza un equipo especial de resección quirúrgica hepática que incluye pinzas de Lin y separadores automáticos Omni–Tract® y Thompson, las cuales facilitan en gran medida el abordaje.

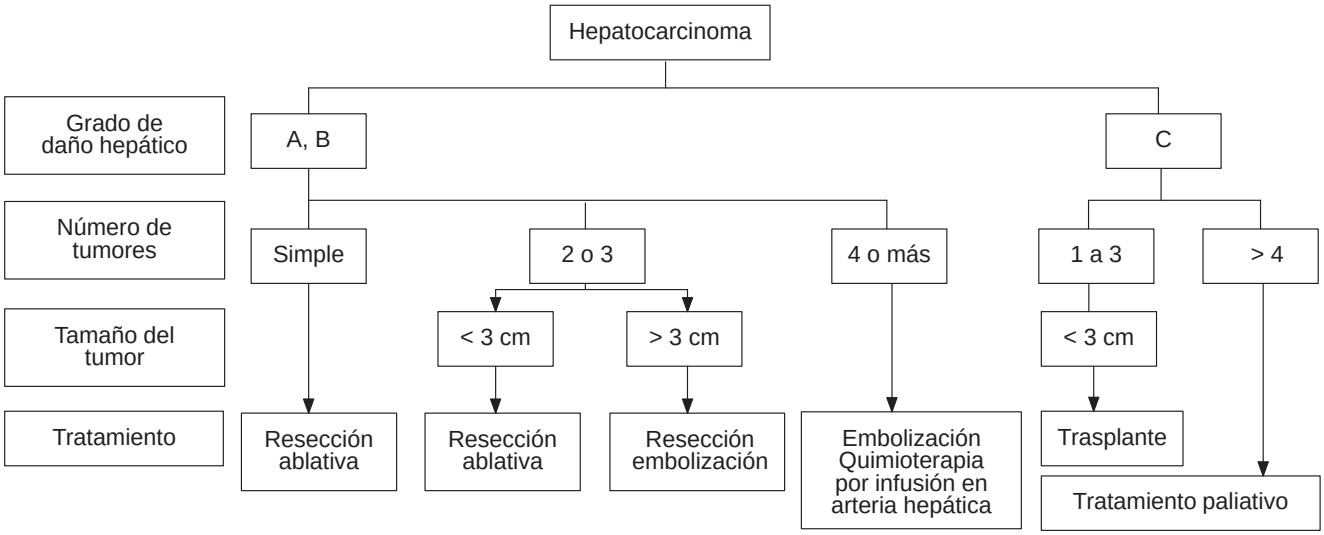



**Figura 50–9.** Esquema del *Japanese Clinical Guidelines.*

En el *M. D. Anderson Cancer Center* se prefiere la incisión modificada de Makuuchi para preservar los nervios de la piel y los músculos rectos, y reducir así la pérdida de sensibilidad de la piel, la atrofia muscular y el dolor posoperatorio.

## Control hemostático

Como la función hepática preoperatoria y el estadio del tumor no pueden alterarse, entonces el cirujano desempeña una función muy importante en el paciente con carcinoma hepatocelular, ya que puede mejorar el pronóstico si se evitan la transfusión sanguínea (control hemostático escrupuloso en sala de operaciones) y la ruptura iatrogénica del tumor, y se preserva la función del hígado remanente.

Muchos estudios han demostrado que la pérdida transoperatoria de sangre y la necesidad de transfusión son factores independientes de morbilidad y mortalidad.

## Maniobra de Pringle

En el Instituto se utiliza la maniobra de Pringle para agregar seguridad al procedimiento planeado. Esta maniobra consiste en el clampeamiento u oclusión aferente del ligamento hepatoduodenal, donde se incluyen la vía biliar, la vena porta y la arteria hepática. No se recomienda emplear esta técnica mediante el uso de pinzas

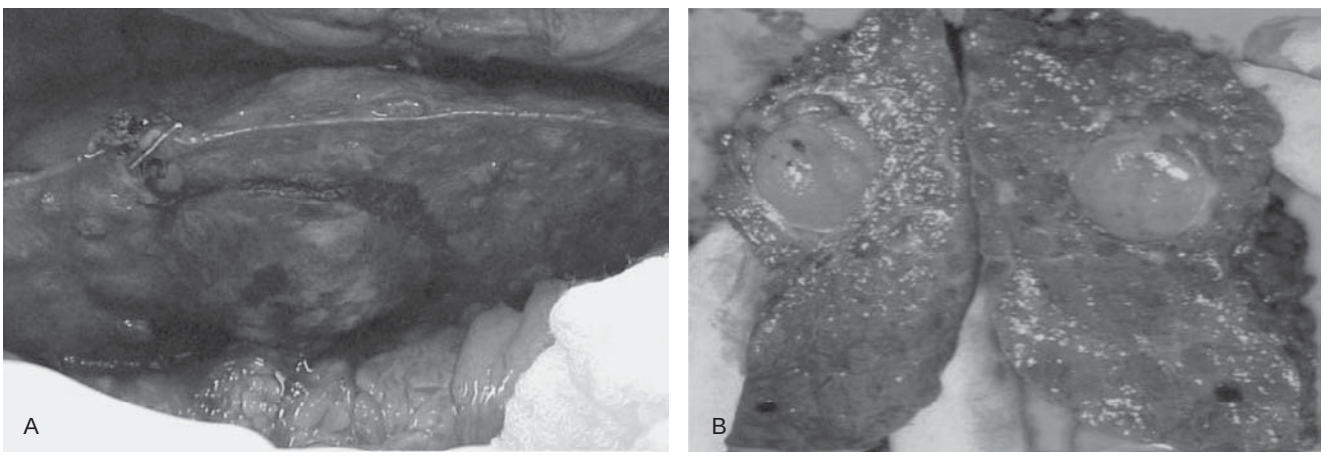



**Figura 50–10. *A.*** Se observa una lesión neoplásica que corresponde a un hepatocarcinoma en un hígado cirrótico. ***B.*** Pieza quirúrgica de un hígado cirrótico; se pueden observar la lesión neoplásica y los márgenes quirúrgicos macroscópicamente negativos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Figura 50–11.** Trasplante hepático realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"; implante de hígado en el receptor.

metálicas (como la de Satinsky), debido a que pueden causar lesión o estenosis posoperatoria de la vía biliar; sin embargo, se pueden usar las Penrose (simulando la utilización del asa para control vascular). El tiempo de clampeo recomendado por la mayoría de los autores va de 45 min a una hora.

Belghiti y col. demostraron que la aplicación intermitente de la maniobra de Pringle con 15 min de oclusión del flujo y 5 min de revascularización hepática es más segura que la oclusión continua en pacientes con enfermedad crónica del hígado. La técnica de exclusión vascular total (maniobra de Heaney) es una técnica que involucra la maniobra de Pringle, así como la oclusión de la vena cava supra– infrahepática. Las indicaciones de esta exclusión vascular total son limitadas a casos con afectación de la unión cavohepática.

## Resección quirúrgica hepática (terminología de Brisbane)

### División de primer orden

- Hepatectomía derecha o hemihepatectomía derecha.
- Hepatectomía izquierda o hemihepatectomía izquierda.

### División de segundo orden

- Seccionectomía anterior derecha.
- Seccionectomía posterior derecha.
- Seccionectomía medial izquierda o segmentectomía IV.
- Seccionectomía lateral izquierda o bisegmentectomía II y III.

### Otras resecciones hepáticas "seccionales"

- Triseccionectomía derecha o hepatectomía derecha extendida, o hemihepatectomía derecha extendida.
- Triseccionectomía izquierda o hepatectomía izquierda extendida, o hemihepatectomía izquierda extendida.

### División de tercer orden

- Segmentectomía.
- Bisegmentectomía.

### División alternativa de segundo orden

- Sectorectomía anterior derecha o sectorectomía paramediana derecha.
- Sectorectomía posterior derecha o sectorectomía lateral derecha.
- Sectorectomía medial izquierda o sectorectomía paramediana izquierda.
- Sectorectomía lateral izquierda o sectorectomía posterior izquierda.

## Abordaje laparoscópico *vs.* abordaje clásico

Algunos autores rechazan la opción laparoscópica debido a que puede causar metástasis hacia la pared peritoneal abdominal mediante la utilización de los trocares. Sin embargo, se han efectuado segmentectomía laterales izquierda, resecciones parciales de segmentos en la periferia hepática y resecciones en cuña con buenos resultados, además de que la recuperación es más rápida.

Las razones para la conversión de la vía laparoscópica a la abierta o clásica incluyen las abundantes adherencias quirúrgicas que impiden una visualización adecuada, los márgenes quirúrgicos libres inadecuados y la hemorragia incontrolable.

La localización del tumor determina la factibilidad de realizar la resección hepática. La resección laparoscópica se recomienda cuando la lesión se localiza en la periferia, anterior e inferior (segmentos 2, 3, 4b, 5 y 6). Esta técnica es más difícil en el hígado cirrótico, ya que

la movilización es limitada debido a las características del hígado.

## Recurrencia tumoral

Después de la resección la tasa de recurrencia excede 70% en cinco años, incluyendo recurrencia en la diseminación y tumores *de novo*. El factor de predicción más poderoso de recurrencia es la presencia de invasión microneural y la presencia de otros tumores, aparte del primario.

Como la recurrencia tumoral puede resultar de una carcinogénesis multicéntrica y de una metástasis intrahepática a través de la vía de circulación sistémica, algunos autores recomiendan la determinación del gen mutante p53, el cual está fuertemente relacionado con el carcinoma hepatocelular, que influye como marcador tumoral predictivo en la evolución y el pronóstico del paciente operado.

El grupo de pacientes que con más frecuencia son intervenidos para resección quirúrgica es el de los que tienen metástasis colorrectales recurrentes. Hasta 15% de los pacientes son candidatos a una segunda y hasta una tercera resección hepática.

Los pacientes con recurrencia solitaria se pueden beneficiar de una nueva resección. Se ha sugerido que estos pacientes pueden ser candidatos a trasplante hepático.

## Trasplante hepático

La última alternativa para la curación del carcinoma hepatocelular es el trasplante hepático (figura 50–11), el cual es muy efectivo al aplicarse los criterios de Milán para evaluar esta posibilidad terapéutica.

### Criterios de Milán

- Lesión única menor de 5 cm.
- Hasta tres lesiones menores de 3 cm.
- Ausencia de manifestación extrahepática.
- No invasión vascular.

Algunos autores consideran que los criterios de Milán son demasiado restringidos para el trasplante hepático, por lo que el grupo de trasplante hepático de la *University of San Francisco in California* (USFC) ha ampliado los criterios, con resultados similares a la aplicación de los criterios de Milán.

### Criterios de trasplante hepático de la USFC

- Lesión única menor o igual a 6.5 cm.
- Lesiones múltiples menores de 3 cm.
- Diámetro del tumor más grande menor o igual a 4.5 cm (múltiples).
- Diámetro total del tumor menor de 8 cm.

### Contraindicaciones del trasplante hepático

Absolutas:

- Inhabilidad física, psicológica y social para tolerar el procedimiento.
- Sepsis activa.
- Malignidad metastásica.
- Colangiocarcinoma.
- SIDA.
- Enfermedad cardiopulmonar avanzada.

Alto riesgo:

- Menores de dos años y mayores de 60 años de edad.
- Cirugía hepatobiliar compleja previa.
- Trombosis de la vena porta.
- Retrasplante.
- Obesidad.
- Creatinina sérica mayor de 2 mg/dL.
- Infección por citomegalovirus.
- Enfermedad hepática avanzada.

Las complicaciones durante el periodo posoperatorio incluyen la ausencia de funcionalidad del injerto, que ocurre entre el primero y el segundo días; la presencia de infecciones, que surge entre el tercero y decimocuarto días; y el rechazo del injerto, que se presenta entre el quinto y el décimo días.

Debido a esto, las biopsias hepáticas suelen realizarse antes del trasplante, al quinto día, a las tres semanas y al año después de la operación.

## Terapias de ablación local

Son la mejor opción de tratamiento para pacientes con hepatocarcinoma en estadios tempranos que no son candidatos a resección o trasplante. En algunos centros de Japón constituye la primera elección. Las técnicas de ablación locorregional se pueden dividir en ablación química y ablación térmica.

## Ablación química

### Ablación con alcohol

Está indicada en lesiones menores de 2 cm de diámetro. Pueden ser necesarias varias sesiones. Produce necrosis

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tumoral por deshidratación y coagulación intracelular, y necrosis de 90 a 100% de los hepatocarcinomas menores de 2 cm, pero la tasa de necrosis se reduce a 7% en los tumores de 2 a 3 cm y a 50% en las lesiones de 3 a 5 cm. Se reportan complicaciones de 1 a 14%. La sobrevida a cinco años es de 50%.

### Ablación con ácido acético

Mecanismo con una acción similar a la del alcohol. Tiene la ventaja de infiltrar los septos y la cápsula del tumor, característica que no cumple el alcohol. La tasa de sobrevida a uno y dos años es de 100 y 92% en los pacientes tratados con ácido acético y de 83 a 63% en el grupo de etanol.

### Ablación con hidróxido de sodio

Se cree que su efecto es similar al de los anteriores, pero con menos toxicidad. En la actualidad se cuenta con estudios en modelos tumorales en animales.

## Ablación térmica

### Ablación por radiofrecuencia

Es una tecnología que produce necrosis del tejido tumoral mediante calor. Si el tumor es de mayor tamaño o hay múltiples tumores se realizan varias aplicaciones en la misma sesión (hasta dos o tres). Se puede hacer una aplicación intraoperatoria o por laparoscopia en lesiones menores de 3 cm. La eficacia de la radiofrecuencia en tumores menores de 2 cm es similar a la de la ablación con alcohol, pero requiere nuevas sesiones. La eficacia en tumores mayores de 2 cm es mejor. Los estudios no demuestran muertes secundarias a este procedimiento, pero sí complicaciones hasta en 4% de los casos (figura 50–12).

### Crioablación

Consiste en la destrucción local del tejido tumoral por congelación rápida, produciendo lisis celular y necrosis vascular. Se consigue una criólisis adecuada en las lesiones de 6 cm; los mejores resultados se obtienen cuando este procedimiento es complementario a la resección quirúrgica.

### Láser

Se han descrito otros métodos de destrucción térmica directa a través del uso de rayo láser, cuya mayor desventaja es que no generan la necrosis suficiente en los tumores voluminosos, por lo que se requieren varias sesiones en la mayoría de pacientes.

### Microondas

Esta técnica se aplica tanto de manera percutánea como intraoperatoria. La aplicación logra una necrosis de alrededor de 2.5 cm de diámetro. Tiene una recurrencia local de 14% y se utiliza en tumores de 5 a 7 cm de diámetro.

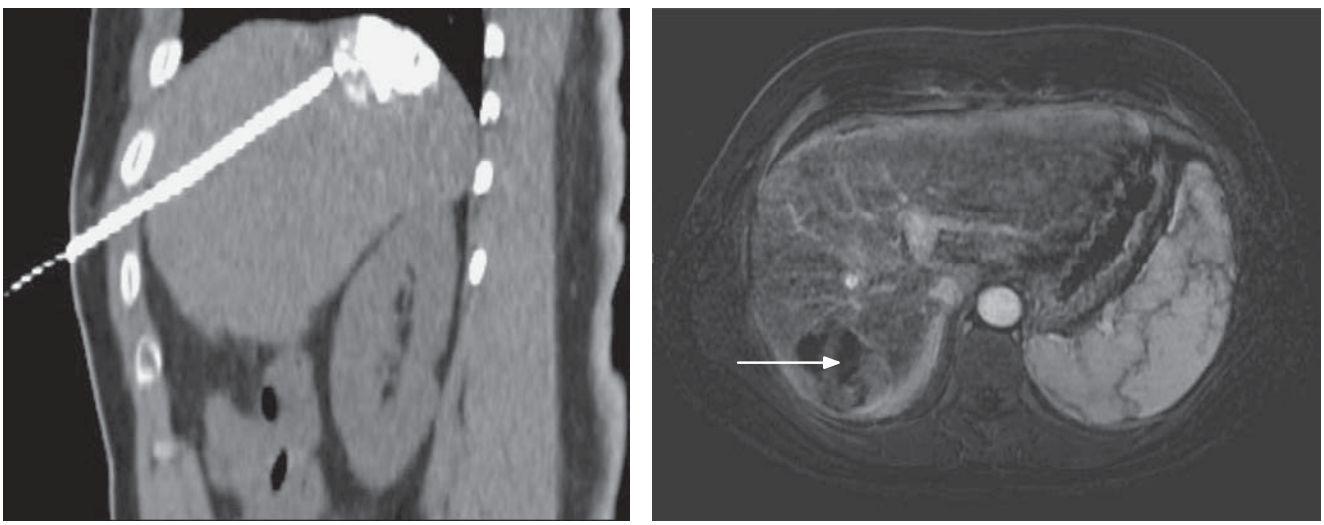


**Figura 50–12.** ***A.*** Se observa la sonda de radiofrecuencia mientras es colocada en la lesión neoplásica (hepatocarcinoma) marcada previamente con lipiodol. ***B.*** Se observa la misma lesión (posradiofrecuencia) en la resonancia; la lesión (flecha) muestra necrosis sin reforzar en la fase arterial.

### Ultrasonido de alta intensidad

Esta técnica fue estudiada recientemente. La energía se transmite en forma percutánea sin la necesidad de inserción de electrodos o sondas.

## Tratamiento no curativo

### Terapia molecular

Consiste en radioinmunoterapia con microesferas. Los liposomas son utilizados para transportar altas dosis de radiación a los tumores focales hepáticos. Se utiliza terapia selectiva intensa con microesferas de itrio 90. Las microesferas tienen baja toxicidad y generalmente son bien toleradas.

### Terapia celular

Se utilizan células modificadas para alcanzar los tumores hepáticos. No han demostrado mayores beneficios que el tratamiento inmunitario estándar.

### Terapia genética

Esta terapia es definida como la alteración o inserción de material genético en un organismo para reemplazar o reparar un defecto en presencia de una enfermedad. Se utiliza adenovirus atenuado (Onyx–015).

### Terapia sistémica

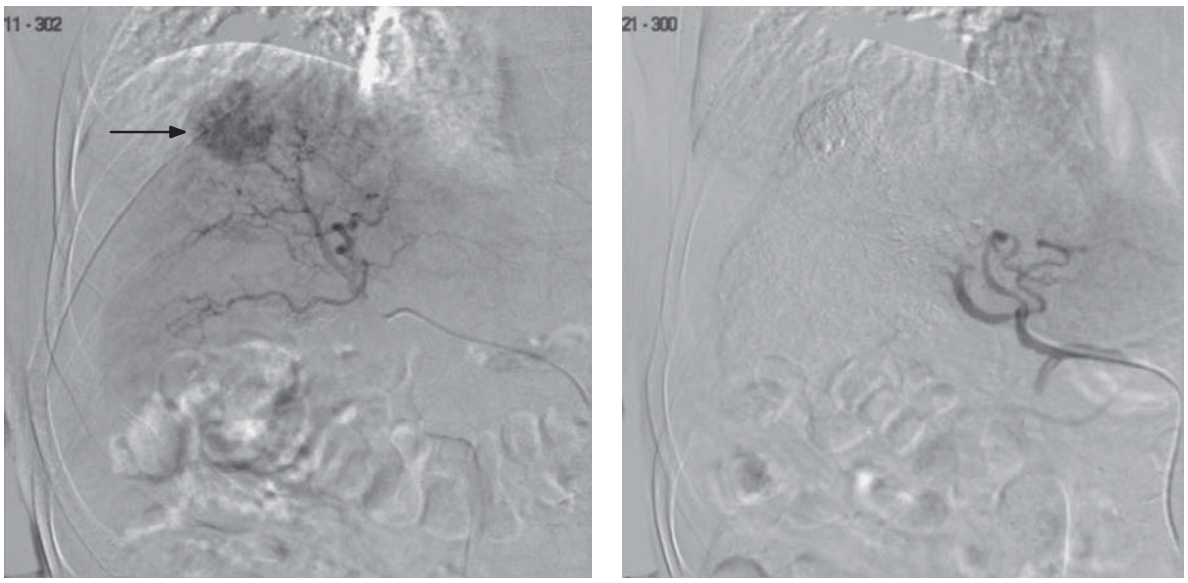
El medicamento que más se ha utilizado y estudiado es la doxorrubicina, con una respuesta que va de 1 a 35%. La respuesta en pacientes con bilirrubina normal es de 46%, en comparación con 10% en quienes tienen la bilirrubina elevada. Sin embargo, la sobrevida con este tratamiento no es buena.

El sorafenib, un medicamento inhibidor multicinasa, se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes que no pueden obtener beneficios con otro tratamiento y que tienen la función hepática preservada. Se reporta una sobrevida de 10.7 meses, en comparación con 7.9 meses en los grupos placebo.

### Quimioembolización intraarterial

Este tratamiento es el de elección para el control del hepatocarcinoma irresecable. Su éxito se ha atribuido a su capacidad para entregar alta dosis de quimioterapia en la vascularidad del tumor, además de que disminuye el flujo sanguíneo al tumor y permite que el medicamento permanezca durante más tiempo dentro del mismo. El medicamento más utilizado es el cisplatino mezclado con lipiodol (figura 50–13).

La principal contraindicación para este tratamiento es la falta de flujo portal (trombosis portal). La quimio-




A B

**Figura 50–13.** ***A.*** Arteriografía selectiva de la arteria hepática; se observa una imagen de hepatocarcinoma (flecha) ubicado en el segmento VIII. Este estudio fue realizado para ubicar la lesión antes de la quimioembolización. ***B.*** Imagen que corresponde a la posembolización de la neoplasia del segmento VIII, en la que ya no es posible observar la irrigación arterial de la lesión y sólo se puede observar el tatuaje residual marcado con lipiodol.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

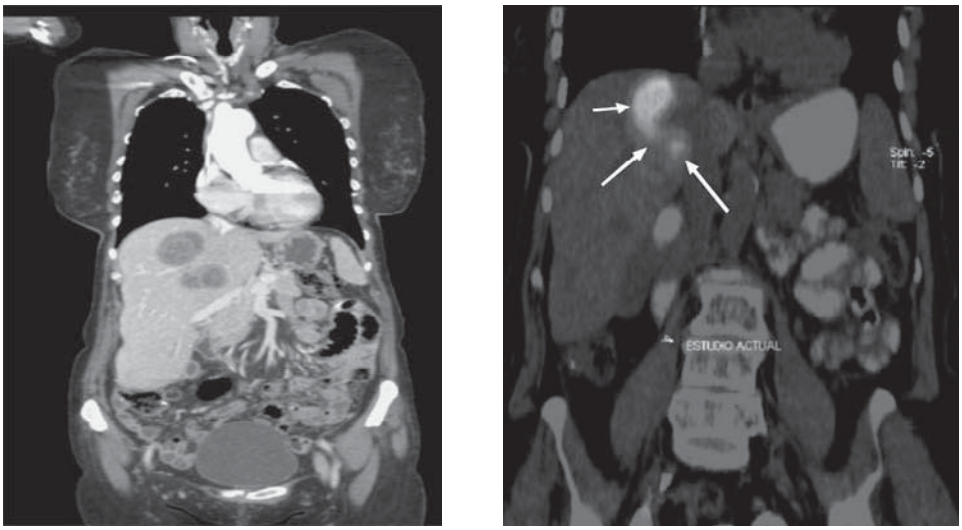



**Figura 50–14. *A.*** Imagen de tomografía con reconstrucción coronal; se observan lesiones hipodensas que afectan los segmentos VII y VIII, que corresponden a lesiones metastásicas de un adenocarcinoma de colon. ***B.*** PET–CT del mismo paciente; se evidencian lesiones hipercaptantes (flechas) en el hígado, que son compatibles con lesiones metastásicas de cáncer de colon a hígado.

embolización en estos pacientes aumenta el riesgo de necrosis del tejido hepático viable y el riesgo de insuficiencia hepática.

Los pacientes con enfermedad hepática agudizada (Child–Pugh B y C) y con síntomas clínicos de enfermedad terminal no deben ser considerados candidatos a este tratamiento.

Los efectos secundarios son similares a los de la quimioterapia sistémica, incluyendo náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea, alopecia e insuficiencia renal.

Este tratamiento se asocia al síndrome posembolización, que se presenta en 50% de los pacientes y consiste en fiebre, dolor abdominal e íleo moderado.

La quimioembolización induce necrosis extensa del tumor en más de 50% de los pacientes. La respuesta al tratamiento se evalúa de acuerdo con la disminución en la concentración de los marcadores tumorales y la identificación de grandes áreas de necrosis intratumoral y reducción del tamaño tumoral en TAC o RM dinámica (figura 50–14).

Muchas veces es necesario repetir en varias ocasiones este tratamiento. La sobrevida a dos años va de 20 a 60%.

### Embolización intraarterial

Esta técnica se encuentra en desuso, ya que ha sido sustituida por la quimioembolización intraarterial, la cual ha mostrado mejores resultados.

### Quimioembolización como terapia puente para trasplante hepático

La literatura actual sugiere (aunque no es definitivo) que la quimioembolización previa al trasplante hepático en pacientes que se encuentran en el límite para salir de los criterios de Milán se pueden beneficiar y que la respuesta a este tratamiento es predictivo de la biología de la enfermedad y de la extensión y sobrevida posterior al trasplante. Más estudios son necesarios.

### Seguimiento

El seguimiento del hepatocarcinoma se realiza mediante una combinación de marcadores tumorales y estudios de imágenes. En EUA el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda imágenes cada tres a seis meses durante dos años y posteriormente cada año. En otras partes del mundo se utiliza el ultrasonido. Si los niveles de AFP se encuentran inicialmente elevados se deben medir cada tres meses durante dos años y luego cada seis meses.

## CARCINOMA FIBROLAMELAR

### Etiología y epidemiología

Es una neoplasia hepática maligna poco frecuente. El carcinoma fibrolamelar ocurre en personas jóvenes (23

años en promedio), con una frecuencia de hasta 9% en los casos con lesión tumoral hepática. Los dos sexos son afectados por igual; no está asociado con el virus de la hepatitis B y se presenta en paciente sin enfermedad hepática de base (cirrosis).

### Manifestaciones clínicas

Usualmente el paciente presenta dolor, hepatomegalia, masa abdominal palpable en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso. Los síntomas se presentan generalmente 12 meses antes del diagnóstico. La ictericia no es frecuente y se presenta en menos de 5% de los casos.

### Métodos de diagnóstico

Los estudios de laboratorio de rutina y los niveles de AFP en general son normales. La TAC y la RM se utilizan como métodos de diagnóstico por imágenes, para apreciar las lesiones, que están bien circunscritas, de entre 9 y 14 cm de diámetro y generalmente son únicas.

### Tratamiento

La resección quirúrgica representa la opción estándar para su tratamiento. Además, el carcinoma fibrolamelar es un tumor recurrente y clínicamente indistinguible del carcinoma hepatocelular, que tiene mejor pronóstico.

A pesar de lo avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico, cerca de 80% de los pacientes se tratan con resección quirúrgica y 6% mediante trasplante hepático. La presencia de enfermedad avanzada no contraindica la cirugía. En los casos inoperables se puede utilizar quimioterapia adyuvante; en más de 50% de los casos los tumores responden a la quimioterapia, aunque se requiere intervención quirúrgica posterior.

## HEPATOBLASTOMA

### Etiología y epidemiología

Es el tumor maligno más frecuente en niños. La mayoría de las veces se presenta durante los primeros 18 meses de vida.

### Histopatología

Desde el punto de vista patológico, 80% de las veces se trata de masas solitarias que microscópicamente muestran un nido y cuerdas de células que asemejan hepatocitos embrionarios.

### Manifestación clínica

Se presentan con distensión abdominal y signos de insuficiencia hepática; asimismo, pueden ocasionar una gran masa abdominal, pérdida de peso, vómito, ictericia, anemia y dolor de espalda.

### Métodos de diagnóstico

La AFP es detectable y positiva la mayor parte de las veces. Los métodos diagnósticos de imágenes como la TAC y la RM resultan de gran utilidad.

### Tratamiento

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica. Los tumores inoperables son tratados con radiación o quimioterapia, pero los resultados son malos, ya que mueren la mayoría de los pacientes dentro del plazo de un año.

## COLANGIOCARCINOMA

### Etiología y epidemiología

El colangiocarcinoma es el segundo tumor hepático maligno más frecuente, representando de 5 a 30% de los tumores malignos del hígado. Es frecuente entre los pacientes de 60 a 70 años de edad. Son ligeramente más frecuentes en los hombres que en las mujeres, con una proporción de 1.3:1.

### Factores de riesgo

- Colangitis esclerosante primaria.
- Quistes de colédoco.
- Litiasis intrahepática.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Malformación, como atresia de la vía biliar.
- Infección crónica con *Salmonella typhi*.

### Clasificación

La clasificación más utilizada es la que divide a estos tumores en periféricos, o colangiocarcinoma intrahepáticos, y colangiocarcinomas extrahepáticos.

El que describiremos en este capítulo es el colangiocarcinoma intrahepático. El *Liver Cancer Study Group of Japan* define como colangiocarcinoma intrahepático al tumor que se produce en un conducto segmentario o más periférico.

### Histopatología

Es un tumor intrahepático que proviene del epitelio de los conductos biliares. Se presenta generalmente como una gran masa no encapsulada en un hígado no cirrótico. La mayoría corresponden al tipo adenocarcinoma.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático suelen ser asintomáticos. Se incluye dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia, hepatomegalia y en ocasiones masa palpable, debilidad y fiebre. La ictericia no es un síntoma característico.

### Métodos de diagnóstico

Entre los estudios de laboratorio se encuentran primordialmente las alteraciones de la bilirrubina y las aminotransferasas. Los marcadores tumorales CA19–9, CA 125 y CEA están aumentados en 85, 40 y 30% de los casos, respectivamente. Un estudio comparativo entre el CA19–9 y el CEA demostró que el CA19–9 es más útil para el diagnóstico de colangiocarcinoma. El diagnóstico se hace mediante TAC y RM.

### Tratamiento

El tratamiento incluye cirugía, terapia regional percutánea y terapia sistémica. La resección quirúrgica con márgenes negativos es la única terapia curativa. Con este tipo de cirugía se alcanzan tasas de 79% de sobrevida a cinco años en estadios tempranos y una tasa de supervivencia de 55% a tres años en etapas avanzadas.

## ANGIOSARCOMA (SARCOMA HEMANGIOENDOTELIAL)

### Etiología y epidemiología

Representa 2% de todos los tumores hepáticos primarios. Es el sarcoma hepático primario más frecuente. Se presenta entre la sexta y la séptima décadas de la vida, con una relación hombre–mujer de 3:1.

Se ha asociado como agente etiológico el dióxido de thoracin (Thorotrast), que es un medio de contraste radiológico. Se asocia también a la exposición de cloruro de vinilo, utilizado en la fabricación de hule y plástico, además de insecticidas (organoclorados) y aerosoles conocidos para el cabello.

### Histopatología

Hay grandes espacios cavernosos con proyecciones papilares hacia la luz. También se observa como masas mal definidas de aspecto esponjoso y hemorrágico que suelen comprometer la totalidad del hígado.

### Manifestaciones clínicas

El paciente puede cursar con fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y hepatomegalia con esplenomegalia o sin ella. El tumor se disemina hacia el bazo en 80% de los casos y distalmente hacia los pulmones en 60% de los casos. Los pacientes fallecen en un término no mayor de seis meses después del diagnóstico.

### Métodos de diagnóstico

Además de la TAC y la RM se puede utilizar la arteriografía. Es un tumor incurable e irresecable.

## TUMORES METASTÁSICOS DEL HÍGADO

### Antecedentes

A pesar de los diversos intentos durante las últimas décadas, la utilización de la radioterapia y la quimiotera-

pia no ha mostrado un impacto significativo en la sobrevida de la enfermedad metastásica del hígado. Las metástasis hepáticas ocurren en más de 50% de los pacientes que fallecen por enfermedad maligna. Los tumores metastásicos siguen siendo más frecuentes que los tumores.

El hígado es el segundo órgano más afectado por las metástasis de los cánceres primarios de las vísceras abdominales. Los ganglios linfáticos ocupan el primer lugar en cuanto a metástasis. La diseminación del tumor ocurre por vía sanguínea (vena porta y arteria hepática), vía linfática y extensión directa. Los tumores que con mayor frecuencia hacen metástasis al hígado son los de colon, los de páncreas, el melanoma y el sarcoma, aunque también lo hacen ente 40 y 50% de los casos de cáncer de estómago, de vesícula biliar, de mama, de ovario y de testículo.

Los cánceres de tiroides y de próstata se extienden hasta entre 15 y 20% de los casos. También las enfermedades hematológicas, como el linfoma de Hodgkin y la leucemia, afectan al hígado, así como el cáncer colorrectal, que en dos tercios de los casos hace metástasis al hígado.

Las metástasis hepáticas se pueden clasificar, según el origen del tumor primario, en metástasis colorrectales y metástasis hepáticas no colorrectales (páncreas, estómago, esófago, etc.). Las metástasis hepáticas colorrectales se presentan generalmente como una enfermedad localizada con nódulos únicos o múltiples. Las metástasis hepáticas no colorrectales en ocasiones se presentan como una enfermedad localizada en el hígado, por lo que la intervención terapéutica resectiva no modifica la evolución natural de la enfermedad.

El diagnóstico es muy difícil debido a que las metástasis pocas veces producen sintomatología. En las metástasis hepáticas colorrectales las metástasis sincrónicas se presentan en 15 a 25% de los pacientes (es decir, lesiones metastásicas en el momento del diagnóstico de cáncer colorrectal). Las lesiones metastásicas metacrónicas, o lesión que se hace evidente después de la resección del tumor primario, se encuentran en 40% de los pacientes. La mayoría de las lesiones metacrónicas se diagnostican en los primeros dos años posteriores al diagnóstico.

Entre 20 y 32% de los pacientes con lesiones metastásicas hepáticas colorrectales son candidatos a resección quirúrgica. El objetivo en el futuro es lograr que más pacientes sean elegibles a la resección quirúrgica mediante el *downstaging* de los tumores con ayuda de quimioterapia para volverlos quirúrgicos. Antes de 1992 la sobrevida era de 30 a 40%, pero ya ha aumentado a más de 60%.

## Histopatología

Las lesiones metastásicas al hígado son múltiples, pero se pueden presentar como lesiones únicas o solitarias. Su tamaño es variable y se pueden encontrar con umbilicación central secundaria a la necrosis central. La mayoría de las lesiones metastásicas al hígado mantienen la histología del tumor primario.

## Métodos de diagnóstico

En un estudio del Instituto Nacional del Cáncer de EUA no se reportaron pruebas de laboratorio que puedan predecir las metástasis hepáticas en más de 65% de los casos de enfermedad subclínica.

Las guías actuales de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mencionan que el antígeno carcinoembrionario (CEA) debe ser medido cada tres meses después de la cirugía colorrectal durante tres años. Es el marcador tumoral que se elige para lesiones metastásicas del hígado de origen colorrectal. El CEA debe retornar a valores normales después de seis semanas de la cirugía; si persiste elevado se deben investigar las lesiones metastásicas ocultas. Por desgracia, carece de especificidad.

El CA 15–3 y el CA 27–29 son utilizados en las lesiones metastásicas de cáncer de mama, pero el CA 15–3 es el marcador tumoral más empleado.

Sus niveles se correlacionan con la extensión de la enfermedad; sin embargo, este marcador no es útil en etapas tempranas.

Los tumores neuroendocrinos que afectan al hígado se pueden presentar como síndrome carcinoide. Se producen varias hormonas, como serotonina, neuropéptido K, sustancia P, cromogranina y gonadotropina coriónica humana, que se pueden usar como marcadores tumorales.

Entre los estudios de imagen se incluyen la TAC, la RM, la ecografía y la tomografía por emisión de positrones. Sin embargo, las lesiones menores de 15 mm pueden mostrarse indeterminadas en la TAC (figura 50–13).

## Manifestaciones clínicas

Generalmente las metástasis hepáticas no causan síntomas. Los síntomas generales incluyen fiebre, ictericia, náuseas, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho y caquexia. Cuando las metástasis son de origen neuroendocrino se pueden manifestar como síndrome carcinoide.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Tratamiento

La resección hepática es el estándar de oro en las lesiones por metástasis, ya que ofrece una sobrevida de 58% a los cinco años.

Las resecciones hepáticas menores se pueden realizar con seguridad junto con la resección del tumor primario, pero las resecciones mayores están asociadas a un mayor número de complicaciones. Se puede realizar hepatectomía en dos etapas.

La resección hepática se puede hacer simultáneamente con la resección de enfermedad extrahepática (p. ej., metástasis pulmonares). La ARF no es equivalente a la resección quirúrgica.

En 2006 la *American Hepato–Pancreato–Biliary Association,* mediante el consenso de metástasis hepáticas colorrectales, definió el término "resecabilidad" como:

a. Capacidad de preservar dos segmentos hepáticos continuos.
b. Capacidad de preservar el influjo, el eflujo y el drenaje biliar
c. Capacidad de preservar un remanente hepático funcional > 20%.

### Quimioterapia neoadyuvante

La meta más importante de este tratamiento es disminuir el tamaño de la lesión para volverla resecable. Este tratamiento se puede volver resecable en 38% de las lesiones.

### Quimioterapia adyuvante

Este tratamiento se recomienda para eliminar la enfermedad microscópica residual.

### Terapia de salvamento

Se indica en la enfermedad refractaria, en pacientes que no responden a la quimioterapia de primera línea y que tienen lesiones no resecables.

### Tratamiento de metástasis hepáticas no colorrectales

#### *Neoplasia neuroendocrina*

El tratamiento para dichas lesiones fue propuesto por el consenso para el tratamiento de las metástasis de tumores neuroendocrinos (figura 50–14).

#### *Metástasis hepática sin afección extrahepática*

- Tratamiento de escoge: resección quirúrgica del tumor primario y de las metástasis hepáticas, o terapia ablativa local, o ambas.
- Tratamiento en enfermedad irresecable o mal candidato a cirugía: bioterapia, quimioembolización, embolización arterial o ARF.
- Trasplante hepático en casos raros (<1%).

#### *Metástasis hepáticas con enfermedad extrahepática*

- Tratamiento de escoge: bioterapia o tratamiento sistémico.
- Tratamiento paliativo si la metástasis persiste:
  - Si es una lesión pequeña < 3 a 4 cm: ARF, quimioembolización o embolización arterial.
  - Patrón complejo de lesiones metastásicas: ARF, quimioembolización o embolización arterial.
  - Patrón difuso de lesiones metastásicas: quimioembolización o embolización arterial.

#### *Metástasis hepáticas de cáncer de mama*

El 65% de las pacientes con cáncer de mama presentan metástasis hepáticas, de las cuales de 3 a 11% se presentan como lesión única de diseminación. El tiempo promedio de vida en estas pacientes es de cinco a ocho meses. Varios estudios han demostrado un incremento en la sobrevida con la resección hepática en estas pacientes, con una sobrevida de hasta 42 meses.

#### *Metástasis de melanoma*

Generalmente se presenta enfermedad sistémica y es de mal pronóstico, con una sobrevida de dos a seis meses. Los estudios disponibles en la literatura son pocos. Algunos estudios demuestran una sobrevida en pacientes con resección hepática de 20% a cinco años *vs.* 6% en pacientes manejados sin cirugía.

#### *Metástasis de cáncer gástrico*

Ofrece una sobrevida menor de cinco meses. Varios estudios han demostrado mejoría en la sobrevida con la resección hepática. Actualmente se recomienda la cirugía si no hay enfermedad extrahepática.

#### *Metástasis de cáncer de origen ginecológico*

Entre las neoplasias ginecológicas el cáncer de ovario es el que con más frecuencia afecta el hígado. Los objetivos actuales del tratamiento de los estadios III y IV consisten en lograr una adecuada citorreducción. Se ha

logrado una sobrevida de 27 meses en las pacientes que tienen cirugía *vs.* 7.6 meses en las que son manejadas sin cirugía. Sin embargo, todavía hay mucha controversia en cuanto al rol de la resección hepática.

### *Metástasis de cáncer testicular*

Las metástasis al hígado son de mal pronóstico. Las lesiones metastásicas deben ser resecadas si es factible técnicamente, incluso en estadio IV.

## REFERENCIAS


1. Abu Hilal M, Di Fabio F *et al.:* Laparoscopic liver resection for hepatocellular adenoma. *World J Gastrointest Surg* 2011; 3(7):101–105.
2. Althouse SF, McGlynn KA, Reichman ME: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and surgical trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27: 1485–1491.
3. Amesur N, Hammond JS, Zajkoo AB, Geller DA, Gamblin TC: Management of unresectable symptomatic focal nodule hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:543–547.
4. Awad S, Fagan SH, Abudayyeh S, Nagla K, Berger D *et al.:* Preoperative evaluation of hepatic lesions for the staging of hepatocellular and metastasis liver carcinoma using endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 2002;184(6):601–605.
5. Ayketin OTO, Tamm EP, Szklaruk J: Multidetector row CT of the liver. *Radiol Clin N Am* 2005;43:827–848.
6. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A: Continuous *versus* intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Am Surg* 1999;229:369–378.
7. Bilimora MM, Lauwers GY, Doherty DA *et al.:* Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long–term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001;136;528.
8. Bluemke DA, Soyer P, Fishman EK: Helical (spiral) CT of the liver. *Radiol Clin N Am* 1995;33:863–886.
9. Bruix J, Llovert JM: Prognostic predictors and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35: 519–524.
10. Buetow PC, Pantongrag BL, Buck JL *et al.:* Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:369–388.
11. Bunchorntavakul C, Bahirwani R *et al.:* Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011:34(6):664–674.
12. Burgos L, Silva J, Losada H, Manterola C, Guzmán P: Hiperplasia nodular focal. *Rev Chil Cir* 2010;2:108–110.
13. Carrim ZI, Murchinson JT: The prevalence of spiral renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 2003;58: 626–629.
14. Chawla A, Rewari BB, Agawl AR: Giant hemangioma of liver. *JIACM* 2003;4:193–195.
15. Chen MY, Bechtold RE, Savage PD: Cystic changes in hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumor (GISTs), treated with Gleevac (imatinib mesylate). *Am J Roentgenol* 2002;179:1059–1062.
16. Cheng CW, Shih RH, Jung Ta CH, William LH, Min CL *et al.:* An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation. *Arch Surg* 2000;135:1273–1279.
17. Cherqui D, Husson E, Hammound R *et al.:* Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 2000;232:753.
18. Choi BY, Ngoyen MH: The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:401–412.
19. Descottes B, Lachachi F, Sodji M *et al.:* Early experience with laparoscopic approach for solid liver tumors: initial 16 cases. *Ann Surg* 2000;232:641.
20. El–Serag HB: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Dis* 2001;5(1):87–107.
21. El–Serag HB, Hampel H, Javali F: The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiology evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;5:118–123.
22. Emmerson A, Zormig C, Lloyd D *et al.:* Laparoscopic treatment of nonparasitic cyst of the liver with omental transposition flap. *Surg Endosc* 1997;11:734–736.
23. Fahri DC, Shikes RH: Hepatocellular carcinoma in young people. *Cancer* 1983;52:1516–1525.
24. Farges O, Ferreira N, Dorkmar S, Belghiti J, Bedrossa P *et al.:* Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60(1):85–89.
25. Flowers BF, McBurney RP, Vera SR: Ruptured hepatic adenoma: a spectrum of presentation and treatment. *Am Surg* 1990;56:380–383.
26. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG *et al.:* Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938.
27. Forner A, Reig M, Bruix J: Alpha–fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis, the desire of a brilliant star. *Gastroenterology* 2009;137:26–29.
28. Forner A, Rodríguez de Lope C, Bruix J: Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospect. *Semi Liver Dis* 2010;30:61–74.
29. Gigot JF, Jadoul P, Que F *et al.:* Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long–term management? *Am Surg* 1997;225(3):231–242.
30. Goodman J, Glasgow S, Schnitzler M, Lowell J, Shenoy S *et al.:* Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005;140:459–464.
31. Gordon SC, Neddy KR, Livingston AS: Resolution of a contraceptive steroid–induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1986;105:547–549.
32. Groopman J, Kensler T: *Hepatoma: linkage of chemical viral etiology and opportunities for prevention.* Congress American Society of Clinical Oncology, 1996:8–21.
33. Herman P, Costa L, Marcel C *et al.:* Management of hepatic hemangiomas: a 14 year experience. *J Gastrointest Surg* 2005;9:853–859.
34. Hernández CE, Mondragón SR, Garduño LAL, Gómez GE, Ruiz MJM *et al.:* Carcinoma hepatocelular en jóvenes:


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un análisis corporativo con hepatocarcinoma en adultos. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68(2):94–100.
35. Hugh J, Puston G: Benign liver tumors and masses. En: *Blumgart's surgery of the liver and biliary tract.* Londres, W. B. Saunders, 2000:1397–1422.
36. Hung HB, Tung PR, Sheung TF, Wong J: Perioperative and long–term outcome of major hepatic resection for small solitary hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Arch Surg* 2003;138:1207–1213.
37. Ibrahim S, Chen CL, Wang H, Lin CC, Yang CH *et al.:* Liver resection for benign liver tumors indications and outcomes. *Am J Surg* 2007;193:5–9.
38. Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S *et al.:* Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastasic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery* 2000;127:528.
39. Inaba T, Nagashima I, Ogawa F *et al.:* Diffuse intrahepatic bile duct dilation caused by a very small hepatic cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:106–108.
40. Ishack KG *et al.: Malignant liver tumors.* Springer–Verlag, 1986:160–176.
41. Jang HJ, Kim TK, Lim HK *et al.:* Hepatic hemangioma atypical appearances on CT and MR imaging and sonography. *Am J Roentgenol* 2003;1800:135–141.
42. Joe KL, Joe M, Gluud J: Liver pathology associated with the use of anabolic androgenic steroids. *Liver Transpl* 1992; 12:73–79.
43. Kaneko H, Tanagi S, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A *et al.:* Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2005;189(2):190–194.
44. Karhunen PJ: Benign hepatic tumors and tumor–like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183–188.
45. Khon SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor Robin SD *et al.:* Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303–1314.
46. Kim KW, Kim TK, Han JK *et al.:* Hepatic hemangiomas Gyt arterioportal shunt, findings at two phases CT. *Radiology* 2001;219:707–711.
47. Lai E, Lau W: Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2006;141:191–198.
48. Lang H, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, Domland M *et al.:* Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5 year period. *Ann Surg* 2005;24:134–143.
49. Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2005;104(10):2617–2624.
50. Liver Cancer Study Group of Japan: *Classification of primary liver cancer.* 1997.
51. Lui W, Chau C, Loong C, Tsay S, Wu C *et al.:* Hepatic segmentectomy for curative resection of primary hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1995;130(10).
52. Makuuchi M, Kokudo N *et al.:* Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence–based guidelines for Japan. *World J Gastroenterol* 2006;12:828–829.
53. Makuuchi M, Kokudo N *et al.:* Development of evidence–based clinical guidelines for diagnose and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37–51.
54. Marcos AA, Jenkins R, Washburn W, Lewis D, Stuart K *et al.:* Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma in a hepatobiliary center. *Arch Surg* 1996;131(3).
55. Marrero JA, Su GL, Wei WI, Emick D: Desgammacarboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from malignant chronic liver disease. *Hepatology* 2003;37: 1114–1121.
56. Martínez C, Tammames S: *Cirugía: aparato digestivo, aparato circulatorio, aparato respiratorio.* Vol. 2. España, Panamericana, 2000:330.
57. Masutani S, Sasaki Y, Imaoka S, Iwamoto S, Onashi I *et al.:* The prognostic significance of surgical margin in liver resection of patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1994;129(10).
58. McGlynn KA, London WT: Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Practice Clin Gastroenterol* 2005;19:3–23.
59. Mendoza MA, Aguirre J: Diagnósticos histopatológicos más frecuentes en la biopsia hepática en el Hospital de Especialidades "Siglo XXI", IMSS. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60(Supl 4):82.
60. Mergo PJ, Ros PR: Benign lesions of the liver. *Radiol Clin N Am* 1998;36:319–331.
61. Mondragón SR, Ochoa CF: Carcinoma hepatocelular, experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62(1):34–40.
62. Morán S, Aguirre J: Neoplasias malignas del aparato digestivo: estudio de frecuencia en autopsias (1960–1990). *Rev Gastroenterol Mex* 1995;60(4 Supl 3).
63. Nagino M, Kamiya J, Kanai M *et al.:* Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. *Surgery* 2000;127:155.
64. Nausbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthest P *et al.:* Hepatitis C virus type Ib (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1995;122:161–168.
65. Okuda K, Mitchell D, Itai Y, Ariyama J: *Hepatobiliary disease pathophysiology and imaging.* Blackwell Science, 2001:348–415.
66. Okuda K, Ohtusuki T, Obata H *et al.:* Natural history of hepatocelullar carcinoma and prognosis in relation to treatment: study in 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–928.
67. Okuda K: Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl 1):225–237.
68. Onori P, Franchitto A, Mancinelli R *et al.:* Polycystic liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42(4):261–271.
69. Organización Nacional de Trasplantes: Memoria–ONT 1994. *Rev Esp Trasp* 1995;4(2):65–75.
70. Orozco H, Mercado MA: *Temas selectos de hígado e hipertensión portal.* 1ª ed. Clínica de Hipertensión Portal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", 1993.
71. Orozco H, Mercado MA: Temas selectos de hígado, páncreas, vía biliar e hipertensión portal. 2ª ed. Departamento de Educación para la Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", 1994:181–189.
72. Paarode A, Lauwers GY, Esnaola NF *et al.:* Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998;21:386–391.
73. Pons F, Lovet JM: Approaching focal liver lesions. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:567–577.

74. Reddy KR, Kligerman S, Levi J *et al.:* Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age of tumors and outcome. *Ann Surg* 2001;67:173–178.
75. Reddy A, Desh C, Leerepun A, Metter TA, Stadheim LH *et al.:* Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with not known underlying cause of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:118–123.
76. Redondi L, Sofie S, Siringo S *et al.:* Surveillance program of cirrhotic patients for early diagnose and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2001;48:251–259.
77. Rees H, Wells J, Bygrane S: One hundred and fifty hepatic resections, evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 1996;83:1526–1529.
78. *Registro histopatológico de neoplasias en México.* México, Secretaría de Salud y Asistencia, 1993–1996.
79. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R: Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:299–305.
80. Robinson T, Stiegman G, Everson G: Laparoscopic palliation of polycystic liver disease. *Surg Endosc* 2005;19:130–132.
81. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG *et al.:* Epidemiology of hepatocellular adenomas: the role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644–648.
82. Rustgi VK: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 1987;16:545–551.
83. Sakon M, Nagano H, Nakamori SH, Dono K, Umeshita K *et al.:* Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Arch Surg* 2002;137:94–99.
84. Salim IK: Etiology, screening and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin N Am* 1996;80(5):15482–15485.
85. Shamsi K, de Schepper A, Degryse H *et al.:* Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. *Abdom Imaging* 1993;18:32–38.
86. Sherlock SH, Dooley J: *Disease of the liver and biliary system.* 10ª ed. Blackwell Science, 1997:479–551.
87. Sherman M: Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34:603–605.
88. Sheung TF, Poon R, Chung ML, Chi LL, Wong J: Hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1999;134: 1124–1130.
89. Schimada M, Matsumata A, Taketomi A, Shirabe K, Yamamoto K *et al.:* A new approach for liver surgery. Transdiaphragmatic hepatectomy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1995;130(2).
90. Shyang J, I–Shyang S, Fong B, Ju–Yann W: Is the p53 gene mutation of prognostic value in hepatocellular carcinoma after resection? *Arch Surg* 2000;135:1329–1333.
91. Srinivisam R: Polycystic liver disease: an unusual cause of bleeding varicose. *Dig Dis Sci* 1999;44:389–392.
92. Starzl T, Reyes J *et al.:* Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg* 1990;125:575–577.
93. Strazzabusco M, Somio S: Polycystic liver disease: congenital disorders of cholangiocyte signaling. *Gastroenterology* 2011;140(7):1855–1859.
94. Strong RW: Transplantation for liver and biliary cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;19(2):189–199.
95. Takenaka K, Fujiwara Y, Gion T, Maeda T, Shirabe K *et al.:* A thoracoabdominal hepatectomy and a transdiaphragmatic hepatectomy for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1998;133:80–83.
96. Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, Maeda T *et al.:* Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1996;131(1).
97. Toberson M: Review of the clinicopathological features of fibrolamellar carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2007;14:217–228.
98. Trejo CW, Cejudo M, Balam VF, Monroy Y *et al.:* Quimioembolización hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 1995;60 (4 Supl 3):82.
99. Trotter JF, Everson GT *et al.:* Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 2001;5:17–42.
100. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS: Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 1996;4:125.
101. Union Internationale Contre le Cancer (UICC): *TNM classification of malignant tumours.* 4ª ed. Ginebra, Springer, 1987.
102. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF *et al.:* Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20: 1527–1536.
103. Wabba R, Klleinet R *et al.:* Laparoscopic deroofing of nonparasitic liver cyst with or without great omentum flap. *Surg Endosc Percutan Tech* 2011;21(1):54–58.
104. Ward SC, Waxman S: Fibrolamellar carcinoma: a review with focus on genetics and comparison to other malignant primary liver tumors. *Semin Liver Dis* 2011;3(1):61–70.
105. Yoo S, Charny C, Fong Y *et al.:* Diagnosis, management and outcomes of 115 patients with hepatic hemangiomas. *J Am Coll Surg* 2003;197:392–402.
106. Zakim B: *Hepatology: a textbook of liver disease.* 3ª ed. Vol. 2. EUA, W. B. Saunders, 1996:1513–1548.
107. Zonios SD, Soula M, Archimandrilis AJ *et al.:* Cyst–like metastases from gastrointestinal stromal tumors could be seen before any treatment. *Am J Roentgenol* 2003;181:822.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 51

# Enfermedad litiásica vesicular

*Federico Roesch Dietlen, Julio Roberto Ballinas Bustamante, Alfonso Gerardo Pérez Morales, Victoria Alejandra Jiménez García*

## INTRODUCCIÓN

La litiasis vesicular es una enfermedad descrita desde hace 3 500 años en necropsias de momias de la familia real egipcia.

Se define como una enfermedad en la cual existe formación de cálculos en el interior de la vesícula, como consecuencia de una alteración en la síntesis y la regulación de los principales componentes de la bilis. Puede ser asintomática o sintomática; asimismo, en 8 a 15% de los casos puede cursar con complicaciones como coledocolitiasis, pancreatitis aguda e inclusive cáncer vesicular. La principal opción de tratamiento en la actualidad es la colecistectomía por abordaje laparoscópico. Debido a su elevada frecuencia es considerada como un problema de salud pública.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se acepta que a nivel mundial su frecuencia oscila entre 8 y 11% en la población adulta, la cual varía por efecto de factores hereditarios y raciales, y hábitos alimenticios.

Los países con alta incidencia (8 a 15%) son Austria, Alemania, Chile, Suiza y EUA; Inglaterra, Irlanda, Noruega y Nueva Zelanda son naciones con una incidencia media (3 a 8%), mientras que la baja incidencia (0.8 a 3.0%) se observa en países asiáticos con población oriental, como Singapur y Tailandia. Afecta predominantemente a los anglosajones y el grupo indígena pima, de EUA; es rara en la raza negra. En México su frecuencia alcanza entre 6 y 10% de la población general adulta.

Afecta principalmente al sexo femenino, con una proporción de 4:1 con respecto de los hombres. La frecuencia aumenta con la edad, observándose un pico entre los 30 y los 50 años; sin embargo, en la tercera edad la proporción se reduce a 1:1, siendo en este grupo de pacientes la causa más común de abdomen agudo.

## FACTORES DE RIESGO

1. Predisposición genética: se ha demostrado una mayor frecuencia en los indígenas americanos y los anglosajones.
2. Edad: cuanto mayor es la edad, mayor es la secreción de colesterol y menor la síntesis de ácidos biliares.
3. Obesidad: provoca una secreción de colesterol aumentada.
4. Disminución ponderal brusca: principalmente en obesidad mórbida, ya que se incrementa la secreción biliar de colesterol y se reduce la síntesis de ácidos biliares, aunado a la hipomotilidad vesicular.
5. Diabetes mellitus: en 25% de los casos coexiste un trastorno en el metabolismo de los lípidos.
6. Hiperparatiroidismo: por aumento de la eliminación biliar de calcio.
7. Embarazo y multiparidad: por aumento de las

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hormonas esteroides circulantes e hipomotilidad vesicular.
8. Cirrosis hepática: cursa con disminución en el aclaramiento de la secreción de sales biliares y con disminución de la esterificación del colesterol.
9. Anemia hemolítica crónica: el exceso de eliminación de pigmentos biliares provoca la formación de cálculos.
10. Enfermedades del íleon terminal: provocan disminución de la excreción biliar de sales biliares.
11. Nutrición parenteral total: disminuye la motilidad vesicular.
12. Administración de fármacos: la ceftriaxona puede precipitar sales de calcio–ceftriaxona, el octreótide causa hipomotilidad vesicular y los anticonceptivos orales aumentan la eliminación de colesterol.

## FISIOPATOLOGÍA

La condición *sine qua non* para la formación de litos es que exista una alteración en la síntesis de bilis y la regulación de sus dos principales componentes: el colesterol y las sales biliares, que dan como resultado la formación de cálculos con diferentes componentes, siendo las dos variedades más frecuentes los formados principalmente por colesterol o aquellos que están compuestos por pigmentos biliares.

### Cálculos de colesterol

Hasta 20% del colesterol excretado se origina de la síntesis *de novo* en el hígado (hormonas esteroideas y lipoproteínas HDL), mientras que el resto proviene de la hidrólisis de los quilomicrones de la dieta. Una vez sintetizado por el hígado es eliminado por la bilis, constituyendo el principal componente biliar.

#### Nucleación

El colesterol normalmente es insoluble, por lo que para disolverse debe formar micelas con los ácidos biliares, teniendo como estabilizador la lecitina. Las micelas constan de una doble capa lipídica; la porción hidrofóbica se encuentra en el interior y la porción hidrofílica constituye la capa externa de la micela.

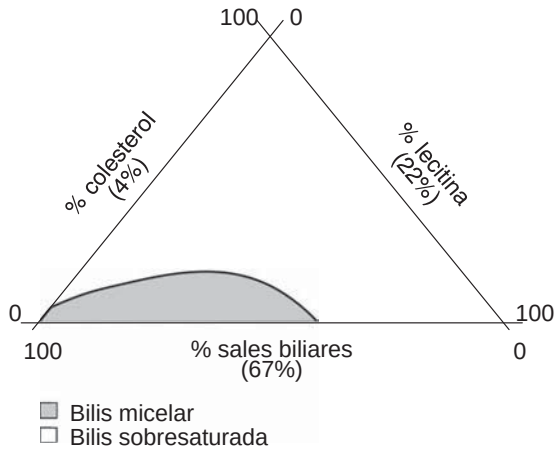



**Figura 51–1.** Triángulo de Admirand y Small modificado, con la zona de equilibro en el ángulo inferior izquierdo y el resto considerado como "bilis litogénica".

En 1968 Admirand y Small establecieron que una bilis saturada de colesterol era el principal agente en la formación de litos, ya que favorecía la precipitación micelar al alterar la proporción de colesterol, sales biliares, lecitina y bilis litogénica (figura 51–1).

Al continuar aumentando la concentración de colesterol se forman partículas multilaminares, cristalizándose en núcleos sólidos. Hay sustancias capaces de incrementar la nucleación, como la glucoproteína de bajo peso molecular —la cual contiene fosfolipasa C—, las inmunoglobulinas, las prostaglandinas secretadas por la vesícula y las apolipoproteínas A I y A II, que inhiben la nucleación del colesterol *in vitro*.

#### Cristalización

Se han implicado en este paso varios agentes —como la glucoproteína biliar y la alfa 1–ácido—, la glucosilación —que incrementa el tamaño de los cristales— y el calcio —que se ha encontrado como componente de muchos de los cálculos; la precipitación de sus sales pueden ser nidos de cristalización del colesterol. Diversas afecciones cursan con aumento en la excreción biliar de calcio (hiperparatiroidismo); la obesidad, la disminución brusca de peso y los diversos medicamentos predisponen un mayor riesgo de litiasis biliar (figura 51–2).

#### Estasis vesicular

La mucosa vesicular participa en la génesis de los cálculos; en diversos estudios se ha demostrado que la modificación del pH biliar y la alteración en el intercambio de sodio y cloro favorecen la precipitación de calcio. La función de la hidroximetilglutaril–CoA–reductasa es

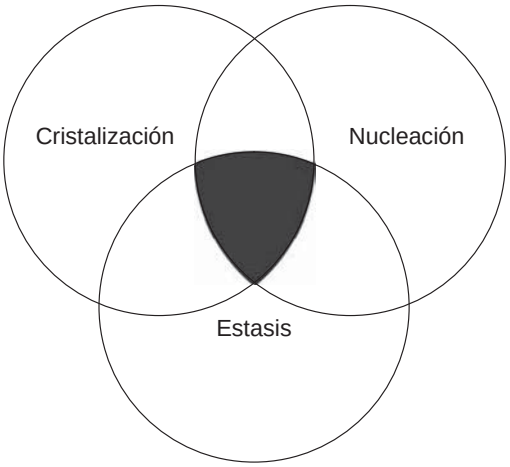



**Figura 51–2.** Pasos en la formación de los cálculos vesiculares.

regular la síntesis de colesterol, pero en la vesícula biliar se encuentra aumentada, por lo que la esterificación del colesterol es mayor que la esterificación hepática.

En modelos experimentales se ha podido demostrar que una dieta rica en colesterol provoca un aumento de secreción de mucina por parte del epitelio vesicular, que es previo a la formación de cristales de colesterol. Esta respuesta puede ser inhibida por la Aspirina® en grandes dosis, lo cual se ha relacionado con la secreción de prostaglandinas.

Se ha demostrado que la estasis vesicular es factor de litogénesis, ya que permite el acúmulo de mucina, interfiere con el vaciamiento vesicular e incrementa productos de bilirrubina no conjugados poco solubles, precipitándose al mezclarse con calcio. Las situaciones que cursan con hipomotilidad vesicular incluyen las lesiones de la médula espinal, la denervación vagal, la nutrición parenteral prolongada, los ayunos prolongados, la neuropatía diabética, el embarazo y el consumo de anticonceptivos.

### Cálculos compuestos de pigmentos biliares

El ácido quenodesoxicólico y el ácido cólico secretados en la bilis tras su conjugación con glicina o taurina en el hígado deben ser considerados en la génesis de los cálculos. Estos ácidos son absorbidos en el íleon terminal, pero a través de la circulación enterohepática la mayor parte son devueltos al hígado; una pequeña cantidad sufre desconjugación bacteriana en el colon formando ácidos biliares secundarios (desoxicólico y litocólico), de los cuales se reabsorbe sólo una pequeña proporción.

Los factores que aumentan la síntesis de ácidos biliares y se asocian a la formación de cálculos son la hemólisis crónica en la anemia hemolítica y las alteraciones congénitas de los eritrocitos, las prótesis valvulares cardiacas y la cirrosis hepática, en las cuales se produce un aumento de la bilirrubina conjugada que pasa a la vesícula biliar, lo que asociado a estasis biliar mediante mecanismos no conocidos favorece la hidrólisis de la bilirrubina. La incapacidad para acidificar la bilis y la presencia de calcio, aunadas a un incremento de la secreción de moco, permiten la cristalización de los pigmentos biliares y la formación de cálculos.

Asimismo, las infecciones bacterianas en presencia de glucuronidasa β alteran la conjugación de la bilirrubina, contribuyendo también a la formación de litos en los conductos biliares y en la misma vesícula.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Se estima que el tiempo requerido para la creación de cálculos vesiculares varía entre cinco y nueve años; sin embargo, cuando existen factores de riesgo asociados se puede acortar el tiempo de formación.

En estudios observacionales a largo plazo se ha encontrado que 50% de las personas con litiasis vesicular pueden permanecer sin síntomas hasta por un periodo de 20 años. Wenckert y Lund observaron que un tercio de los pacientes presentan dolor y que 20% llegan a sufrir complicaciones durante un periodo de 50 años. El riesgo de que un paciente se vuelva sintomático va de 2 a 4% por año.

Una vez que la enfermedad litiásica vesicular genera síntomas el riesgo de cuadros de repetición es elevado, pudiendo ocurrir durante el cuadro agudo 70% de las complicaciones de la colelitiasis.

### Colecistitis aguda

Es producida en 90% de los casos por la obstrucción de un lito en el cuello de la vesícula; en el 10% restante no se demuestra obstrucción mecánica. La estasis biliar resultante favorece la hidrólisis de los lípidos biliares (lecitina) y la reabsorción de sales biliares.

Los traumatismos, las quemaduras extensas, las cirugías abdominales, las enfermedades crónico–degenerativas, el inmunocompromiso y el envejecimiento han incrementado los cuadros de colecistitis aguda acalcu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

losa. Su patogenia no es bien conocida, pero se relaciona con vasoconstricción generalizada o con hipotensión, que causan estasis, inflamación e isquemia de la vesícula. Este tipo de colecistitis es más grave, por lo que indica un peor pronóstico que la colecistitis aguda calculosa.

## Coledocolitiasis y colangitis

Se encuentra presente entre 8 y 12% de los pacientes con colelitiasis. Los cálculos vesiculares pequeños pueden pasar al interior de la vía biliar principal e inclusive atravesar el esfínter de Oddi y pasar al duodeno, pero también se pueden impactar en el esfínter de Oddi, causando obstrucción del árbol biliar, lo que provoca un aumento de la presión de la vía biliar con cifras de hasta de 40 $cmH_2O$, la detención del flujo de bilis e incluso reflujo hacia los sinusoides.

La estasis biliar promueve la contaminación por enterobacterias y la consecuente aparición de colangitis, que puede ocasionar la formación de abscesos piógenos en hígado.

## Cirrosis biliar secundaria

Ante obstrucción crónica el depósito de pigmentos biliares en el hígado provoca inflamación crónica, lo cual estimula la síntesis de colágeno, la formación de fibrosis y la generación de cirrosis biliar secundaria.

## Piocolecisto

Ocurre entre 7 y 9% de los casos como consecuencia de la obstrucción crónica del cístico; se producen inflamación, edema y anoxia tisular. La bilis residual se contamina por translocación bacteriana de gérmenes intestinales, produciendo el piocolecisto.

## Perforación

Ocurre en 1 a 2% de los casos; habitualmente sobreviene entre 48 y 96 h posteriores al inicio del cuadro agudo de colecistitis. El continuo aumento de la presión interior de la vesícula ocasiona isquemia y necrosis posterior de la pared vesicular, produciendo la perforación del órgano. El cuadro generalmente se localiza por la presencia del epiplón mayor y del colon, que limitan la infección; sin embargo, puede ocurrir peritonitis inicialmente química por la infiltración de bilis y posteriormente peritonitis purulenta al contaminarse de manera secundaria.

En la mayoría de los casos se debe resolver quirúrgicamente, recomendándose el empleo de un esquema de antimicrobianos de amplio espectro para disminuir el riesgo de absceso subhepático residual.

## Fístula biliodigestiva

Puede ocurrir entre 0.6 y 0.9% de los casos. Esta comunicación se presenta cuando la vesícula se perfora hacia estructuras adyacentes (estómago, duodeno, yeyuno y ángulo colónico derecho) como consecuencia de la inflamación y la necrosis de la pared vesicular. Los litos pueden permanecer en la vesícula originando cuadros dolorosos repetitivos o bien transitar dentro del tracto gastrointestinal. La fístula biliar es una vía de entrada para el contenido intestinal que suele producir cuadros repetidos de colangitis.

## Obstrucción intestinal

Es poco frecuente. Se conoce también como íleo biliar. Cuando existe fístula biliodigestiva alta los cálculos mayores de 2.5 cm de diámetro pueden pasar al intestino delgado e impactarse en la válvula ileocecal, ocasionando esta afección.

## Pancreatitis aguda

Los cálculos biliares pueden obstruir la vía biliar por impactación en el ámpula de Vater y causar un incremento en la presión de la vía ductal pancreática con reflujo de bilis, ocasionando activación prematura de cimógenos con autodigestión del páncreas. El riesgo de padecer pancreatitis aguda secundaria a litos es de 25 a 30 veces mayor que en quienes no padecen colelitiasis, siendo más frecuente en las mujeres de 50 a 70 años de edad. La frecuencia es 2.3 a 4.5% aproximadamente. El cálculo desencadenante del cuadro que mide menos de 1 cm de diámetro puede atravesar el ámpula y no encontrarse en el momento del estudio endoscópico.

## Cáncer de la vesícula biliar

La litiasis ha sido el único agente relacionado con las neoplasias de la vesícula biliar. Su frecuencia oscila de

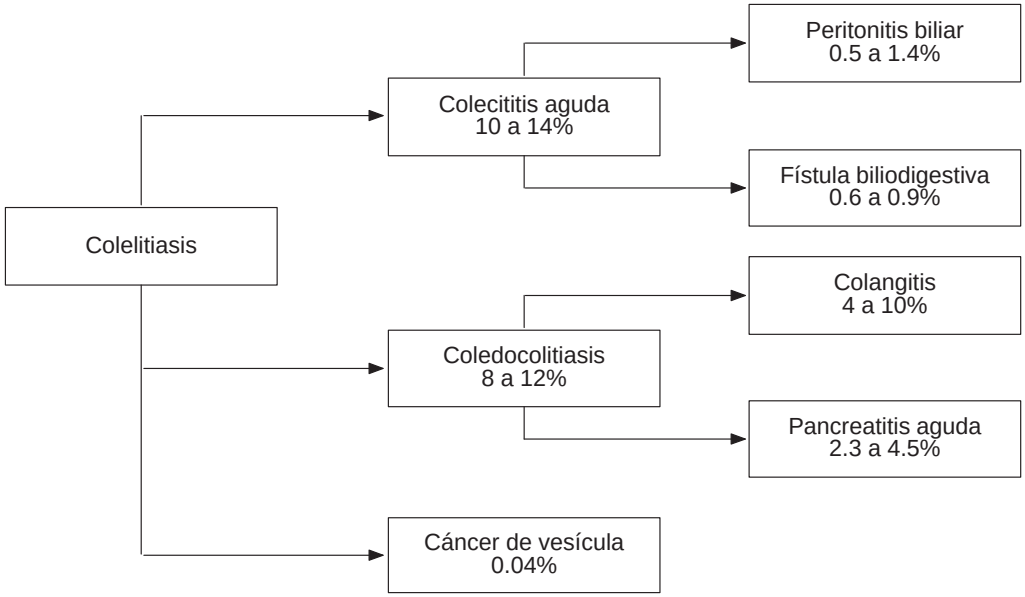



**Figura 51–3.** Complicaciones de la enfermedad litiásica vesicular.

3.7% en los hombres a 9.2% en las mujeres. La cronicidad de la colelitiasis produce irritación de la mucosa, generando cambios displásicos o neoplásicos. Existen algunos trabajos en los cuales se ha encontrado que la composición química de las sales biliares muestra una similitud con el metilcolantreno, una sustancia con un reconocido potencial oncogénico. Asimismo, la estasis biliar y las alteraciones en la función de la vesícula ocasionadas por la infección crónica desempeñan un papel importante en el desarrollo de neoplasias (figura 51–3).

## CUADRO CLÍNICO

La litiasis vesicular se puede presentar de las siguientes formas:

a. Asintomática: se estima que de 70 a 80% de los pacientes presentan esta condición, la cual hace impredecible la evolución de la enfermedad. En varios estudios se ha señalado que cada año de 2 a 4% de los pacientes con litos biliares presentarán dolor, por lo que los pacientes asintomáticos deberán ser vigilados periódicamente.
b. Sintomática: se presenta hasta en 30% de los pacientes. El síntoma cardinal es el dolor, ocasionado por la obstrucción temporal del conducto cístico, que causa espasmo muscular, edema e inflamación de sus paredes. Suele tener un inicio súbito, ser de tipo cólico o pungitivo, y asociarse al consumo de comidas copiosas y ricas en colecistoquinéticos; se localiza en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio, es muy intenso y puede durar entre 15 min y cuatro horas, con un promedio de 30 a 60 min. Si el dolor cólico dura más tiempo se debe sospechar la presencia de colecistitis. En 50% de los casos el dolor suele irradiarse hacia la región lumbar, en 30% al hombro o hemitórax homolateral y en 25% de los casos al resto del abdomen.

   Las náuseas y los vómitos suelen acompañar al dolor; los vómitos son producto de los alimentos recién ingeridos o de flemas amarillentas con sabor amargo. Hay meteorismo y un tercio de los pacientes refieren diarrea pasajera. Es impredecible saber en qué momento se presentará el siguiente cuadro doloroso.

   Durante la exploración física el signo principal es el dolor en el momento de la palpación profunda en el cuadrante superior derecho, el cual se intensifica al solicitarle al paciente que inspire en forma profunda, debido al choque de la vesícula inflamada sobre la mano del explorador; este signo se conoce como signo de Murphy. Cuando el dolor es muy intenso el paciente suele adoptar la posición en gatillo.
c. Colecistitis aguda: este cuadro está producido por la obstrucción del cístico. El dolor se vuelve

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

constante y de mayor intensidad, y suele acompañarse de fiebre; los vómitos generalmente producen intolerancia a la vía oral, empeorando los síntomas del paciente. Se asocia a ictericia en 15% de los casos y se acompaña de coluria, debido a la compresión de la vía biliar (síndrome de Mirizzi). Durante la exploración se puede advertir un plastrón blando y muy doloroso, debido a la distensión de la vesícula y a las adherencias del epiplón mayor que limitan el proceso inflamatorio.

d. Colecistitis crónica: el cuadro crónico se presenta con mayor frecuencia en los hombres y en las personas de edad avanzada. En estos casos suele presentarse engrosamiento y fibrosis de las paredes vesiculares con atrofia de la mucosa. El cuadro doloroso se repite en forma frecuente y en ocasiones se hace más intenso. Los hallazgos físicos son similares a los de la colecistitis no complicada. En ocasiones en una placa simple de abdomen se pueden apreciar calcificaciones en el cuadrante superior derecho del abdomen.
e. Coledocolitiasis y colangitis: clínicamente se caracteriza por la tríada de Charcot, que consiste en dolor intenso y continuo en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho (90%), hipertermia e ictericia (80%). La exploración física muestra ictericia y hepatomegalia blanda y dolorosa; en caso de abscesos piógenos pueden existir manifestaciones de septicemia. Si el cuadro se vuelve crónico pueden haber presencia de huellas de rascado causadas por el enorme prurito al depositarse los pigmentos biliares en la piel y encontrarse datos de insuficiencia hepática o hipertensión portal si existe cirrosis hepática.
f. Pancreatitis aguda: se debe sospechar cuando el dolor se vuelve intenso y se irradia al flanco, a las lumbares, al hemitórax izquierdo o a todo el abdomen; suele acompañarse de náuseas y vómitos, con distensión abdominal por el íleo paralítico reflejo. Durante la exploración es posible encontrar resistencia muscular en el hemiabdomen superior, ausencia de ruidos peristálticos y en ocasiones los signos de Grey–Turner o de Culen. El paciente suele presentar fascies dolorosa y mantener una posición en gatillo. A las 48 h de iniciado el cuadro puede existir ictericia con patrón obstructivo e hipertermia, con la posterior presentación de manifestaciones de hipocalcemia, las cuales se pueden identificar clínicamente mediante los signos de Trousseau y Chvostek.
g. Cáncer de la vesícula biliar: debido a que en la mayoría de los casos se asocia a colecistitis crónica es difícil diagnosticarlo en forma temprana. En estadios avanzados suelen presentarse manifestaciones de ataque al estado general, como adinamia, astenia, anorexia y pérdida de peso en estadios avanzados; asimismo, se puede detectar una masa palpable en el área vesicular, acompañada de hepatomegalia metastásica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de enfermedad litiásica vesicular tiene su principal sustento en el cuadro clínico, que es característico en la mayoría de los casos, así como en la exploración, sobre todo si el signo de Murphy es positivo. El ultrasonido es el estudio de imagen que suele corroborar el diagnóstico con altas sensibilidad y especificidad, por lo que es suficiente para proponer la alternativa quirúrgica del tratamiento. Algunos estudios adicionales de imagen y el perfil de las pruebas funcionales hepáticas se deben realizar ante la sospecha de cualquiera de sus complicaciones.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

### Colecistografía oral

Fue el primer estudio con el que se contó para el diagnóstico de la enfermedad litiásica vesicular; el proceso del estudio reside en la administración de un medio de contraste oral (ácido iopanoico) 15 h antes de hacer el estudio. Esta sustancia se absorbe en el intestino, se conjuga en el hígado y se excreta a los canalículos biliares, para finalmente concentrarse en la vesícula biliar. El medio de contraste se detecta por fluoroscopia o por una placa radiológica del cuadrante superior derecho del abdomen, permitiendo la visualización de la morfología vesicular, lo cual demuestra la presencia de cálculos, observados como imágenes radiotransparentes en su interior. Este estudio permite también valorar la función secretora de la vesícula al ofrecer una comida rica en grasa, dado que mide el vaciamiento vesicular (figura 51–4).

Actualmente este estudio ha dejado de emplearse, pero sigue mostrando valor en los pacientes con discinesia vesicular o como guía para la aplicación de tratamientos, como la litotricia o el uso de ácidos biliares

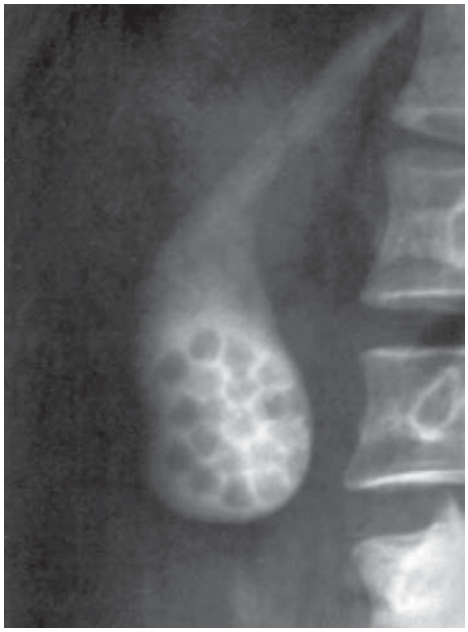


**Figura 51–4.** Colecistografía oral. Vesícula funcionante con numerosas imágenes de cálculos en su interior.

para la disolución de los cálculos, cuando la cirugía está contraindicada.

## Ultrasonido

Fue introducido en 1980, convirtiéndose rápidamente en el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Su sensibilidad es de 96% y su especificidad es de 94%; está indicado en todo cuadro doloroso en el hemiabdomen superior derecho o epigástrico.

Los hallazgos que sugieren enfermedad litiásica vesicular incluyen una o varias imágenes ecogénicas que proyectan la sombra acústica posterior, permitiendo evaluar su tamaño y número, lo cual facilita el diagnóstico diferencial con neoplasias u otra patología agregada. Los hallazgos que orientan al diagnóstico de colecistitis aguda son el engrosamiento de la pared vesicular (la medida normal es menor de 3 mm), el gas intramural y las colecciones adyacentes que indican inflamación, edema e infección vesicular (figura 51–5).

Otros datos que se pueden valorar incluyen el diámetro longitudinal y transversal del órgano, y el volumen que puede almacenar, permitiendo descartar trastornos de la motilidad.

El lodo biliar suele encontrarse tras ayunos prolongados y puede tener importancia clínica cuando se asocia a colecistitis aguda, pancreatitis u obstrucción de las vías biliares.

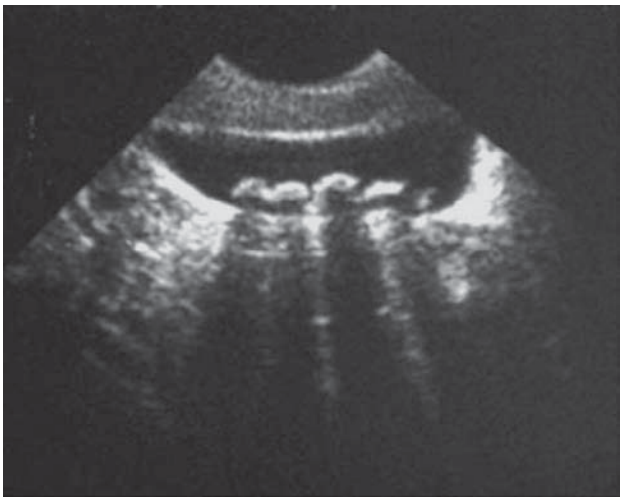


**Figura 51–5.** Ultrasonido que muestra la vesícula con múltiples imágenes hiperecoicas que proyectan la sombra acústica posterior.

La dilatación de las vías biliares intrahepáticas y del colédoco orienta a la presencia de obstrucción mecánica, secundaria principalmente a coledocolitiasis o a un tumor localizado en la encrucijada pancreatobiliar. La sensibilidad y la especificidad disminuyen a 56 y 72%, respectivamente, para establecer el origen de la obstrucción (figura 51–6).

## Tomografía axial computarizada

No ha demostrado una superioridad con respecto al ultrasonido, además de que su costo es muy superior y se

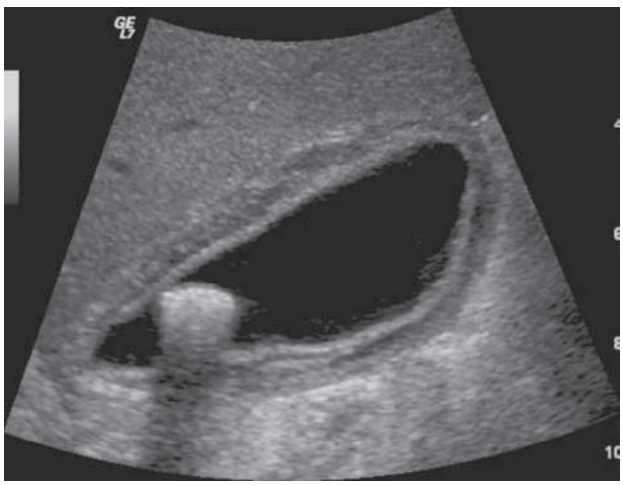



**Figura 51–6.** Ultrasonido que muestra la vesícula distendida, con paredes engrosadas y doble contorno, y un gran cálculo en su interior.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

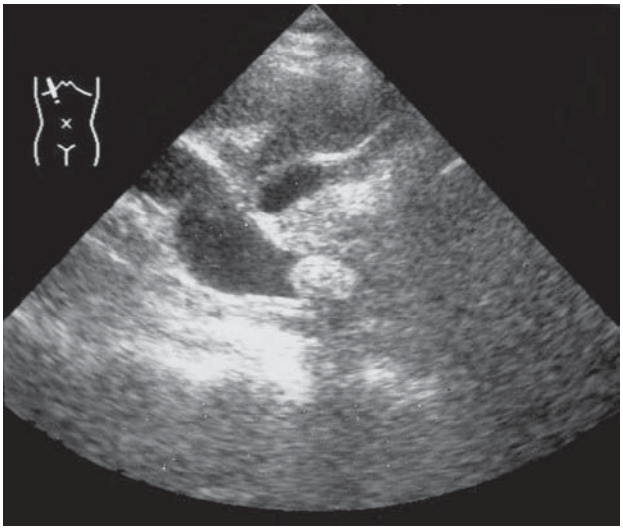


**Figura 51–7.** Ultrasonido que muestra una gran dilatación del colédoco con un cálculo impactado en el ámpula de Vater.

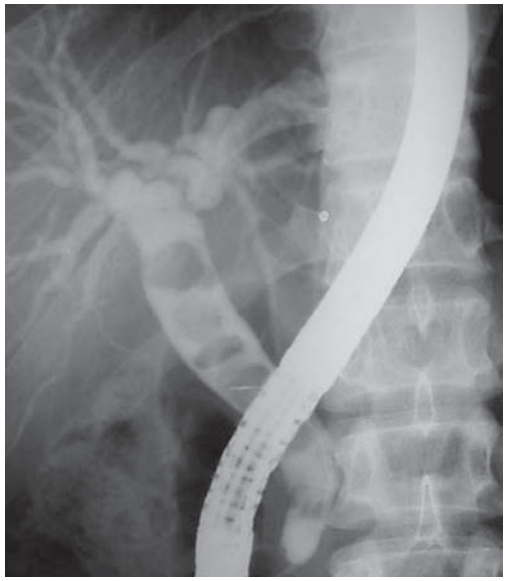


**Figura 51–8.** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que muestra colédoco dilatado con múltiples cálculos en su interior

recomienda sólo en casos de ictericia obstructiva para establecer el diagnóstico diferencial con otros padecimientos.

### Colangiorresonancia

Es un estudio de reciente introducción, con gran sensibilidad y especificidad en la detección de coledocolitiasis y el diagnóstico diferencial de las causas de ictericia, o cuando hay sospecha de disfunción del ámpula de Vater.

### Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tiene su principal indicación en el estudio diagnóstico diferencial de coledocolitiasis con neoplasia del páncreas, en casos de odditis y en pacientes con dolor en quienes no se ha podido demostrar patología orgánica con los otros procedimientos señalados (figura 51–8).

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

En un paciente asintomático o sin complicaciones los valores hematológicos y bioquímicos suelen permanecer sin alteración, por lo que se deben solicitar como parte del protocolo preoperatorio; entre ellos se incluyen la biometría hemática completa, la química sanguínea, el perfil de lípidos, el examen general de orina y las pruebas de coagulación.

En la colecistitis aguda es común encontrar leucocitosis con neutrofilia y bandemia; ante la presencia de ictericia se debe realizar la determinación de bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina, las cuales son indicadoras de obstrucción biliar y también permiten determinar su magnitud. La amilasa y la lipasa en sangre y orina son de gran utilidad para descartar o apoyar la sospecha de pancreatitis aguda.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro típico de dolor relacionado con la ingestión de alimentos colecistoquinéticos se presenta en 75% de los casos; sin embargo, otros padecimientos de la cavidad abdominal pueden tener manifestaciones similares.

### Enfermedad acidopéptica

El dolor suele ser de menor intensidad y estar relacionado con alimentos irritantes y el consumo de lácteos; habitualmente se acompaña de manifestaciones de dispep-

sia, lo que permite establecer diferencia con la colelitiasis. En caso de duda realizar una panendoscopia.

### Trastornos funcionales digestivos

Hay que recordar que son más frecuentes en las mujeres y que pueden confundir al médico. Estos trastornos se relacionan con el estrés, desaparecen en la noche y suelen acompañarse de meteorismo o cambios en los hábitos intestinales. Los estudios de endoscopia e imagen normales son necesarios para descartar organicidad.

### Litiasis renal o pielonefritis aguda

Cuando ocurre en el riñón derecho el dolor se puede confundir con el de la litiasis vesicular, por lo que es importante observar las características de la orina. Durante la exploración física se presenta un dolor de mayor intensidad en la región lumbar y suele ser positivo el signo de la puñopercusión. El examen general de orina, la radiografía simple de abdomen y el ultrasonido renal suelen confirmar el diagnóstico.

### Pancreatitis aguda

En ocasiones es difícil diferenciar la patología pancreática de una enfermedad vesicular, por lo que la búsqueda de enzimas pancreáticas —lipasa y amilasa— en sangre y orina es de gran utilidad cuando se emplea en las primeras 12 a 24 h de iniciado el cuadro. El ultrasonido tiene muy buenas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ambas enfermedades.

### Apendicitis aguda

La confusión suele ocurrir cuando el apéndice es retrocecal o está implantado en una zona alta en el ciego. Hay que prestar atención a la gravedad de los síntomas o a la presencia de signos que sugieran irritación peritoneal. Los estudios de laboratorio e imagen ayudarán a discernir entre ambas patologías.

### Infarto agudo del miocardio

Si ocurre en la cara inferior del corazón suele iniciar con dolor intenso y continuo en el epigastrio, disnea y ansiedad. Esta entidad se sospecha en los pacientes adultos. Es necesario determinar la elevación de enzimas cardiacas y el electrocardiograma para descartar su diagnóstico.

### Trombosis mesentérica y aneurisma de la aorta abdominal

Suelen presentarse en personas adultas con enfermedad cardiovascular crónica, dando lugar a cuadros dolorosos con manifestaciones de abdomen agudo, por lo que se debe pensar en esta entidad como parte del diagnóstico diferencial. La radiografía simple de abdomen puede mostrar calcificaciones en las paredes de los plexos abdominales y la aorta; los estudios de angiografía y el ultrasonido Doppler confirman su existencia.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad litiásica deberá ser individualizado en cada caso, tomando en cuenta las siguientes situaciones:

- Colelitiasis asintomática: existe un consenso mundialmente aceptado acerca de que el manejo debe ser expectante, con vigilancia periódica bianual, ya que sólo de 2 a 4% de los pacientes por año presentarán un cuadro doloroso.
- Cálculos sintomáticos: en estos casos está indicado el tratamiento quirúrgico electivo, ya que aproximadamente 33% desarrollarán cuadros dolorosos de repetición y entre 2 y 3% sufrirán complicaciones en el lapso de un año.

### Tratamiento quirúrgico

La colecistectomía es el procedimiento de elección en el manejo de la enfermedad. La primera intervención fue realizada en Alemania por Carl Langenbuch en 1882; durante todo el siglo XX la técnica convencional fue considerada como el estándar de oro, por su gran seguridad y bajo índice de complicaciones, incluyendo la lesión accidental de la vía biliar principal, que ha sido reportada entre 0.06 y 0.2% de los casos.

Se estima que de 50 a 60% de los pacientes que presentan la enfermedad deberán ser sometidos al tratamiento quirúrgico. Cada año se realizan entre 500 000

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y 600 000 colecistectomías en pacientes en edad productiva, sobre todo del sexo femenino. La colecistectomía constituye la segunda intervención de cirugía general después de las hernioplastias inguinales en las instituciones del sector salud de México.

Gracias al desarrollo de la ciencia y la tecnología, en 1987 los franceses Mouret y Dubois realizaron por primera vez el procedimiento quirúrgico por laparoscopia. En EUA McKernan primero y luego Reddick y Olsen popularizaron la técnica, mientras que en 1990 Gutiérrez realizó en México el primer procedimiento quirúrgico con esta novedosa técnica.

La aceptación del procedimiento, sobre todo por las ventajas que representa para el paciente en la reducción del dolor, la corta estancia hospitalaria y la ausencia de grandes incisiones, ha ocasionado un incremento de 28% en su realización en los últimos cuatro años, con un impacto económico en los sistemas nacionales de salud, por lo que en pocos años se ha convertido en el procedimiento de elección para la enfermedad litiásica vesicular.

Sin embargo, para poder realizar la colecistectomía mediante esta técnica el cirujano debe tener un entrenamiento adecuado, sobre todo para evitar la lesión de la vía biliar, que ha sido reportada más elevada durante la curva de aprendizaje y que una vez dominada la técnica alcanza tasas de 0.3 a 0.9%, discretamente superiores a las de la técnica por vía convencional.

Aún existe controversia sobre la utilización de rutina de la colangiografía transcística, cuyo objetivo es identificar la existencia de cálculos en la vía biliar principal, que se estima que va de 10 a 15%, o para identificar la anatomía del árbol biliar y evitar su lesión. El punto a discusión es que el procedimiento no es tan sencillo de realizar, consume tiempo y eleva el costo por los insumos que requiere, así como por la baja frecuencia de sus indicaciones, por lo que la mayoría de los cirujanos prefieren individualizar los casos y realizarla sólo cuando haya sospecha o evidencia de coledocolitiasis o dificultad en la adecuada identificación de la vía biliar.

En 2004 Antony Kallo desarrolló la cirugía endoscópica a través de la pared gástrica siguiendo los principios de la cirugía de mínima invasión, a lo cual se le denominó *Natural Orifices Transluminal Endoscopic Surgery* (NOTES). La primera colecistectomía transvaginal en humanos la realizó Zorrón en Brasil. Sin embargo, a pesar de su implementación, la NOTES requiere un equipo sumamente costoso y sofisticado, y el empleo del abordaje a través de una cavidad natural, lo cual plantea un riesgo de contaminación, para lo cual no se cuenta con una técnica que garantice el cierre efectivo del mismo; la imagen intraabdominal es más reducida, el manejo de los instrumentos tiene gran dificultad y existe controversia acerca de quién debe realizarla, si el cirujano, para quien es una técnica más, o el endoscopista, quien tiene ante sí una oportunidad de ampliar los límites de su quehacer, por lo que su empleo ha empezado a decrecer.

Unos años después, en 2007, se introdujo una nueva forma de abordaje quirúrgico en el cual se emplea solamente el puerto umbilical y es conocido como cirugía a través de un solo puerto. Esta técnica ha desplazado a la NOTES y ha ganado muchos adeptos, ya que tiene la ventaja de ser un procedimiento similar a la cirugía laparoscópica convencional, con índices de lesión de la vía biliar similar y con ventajas cosméticas para las pacientes.

## Tratamiento no quirúrgico

Existen alternativas de manejo de la litiasis vesicular, cuya indicación precisa es la contraindicación para efectuar el tratamiento quirúrgico; entre ellos se pueden mencionar el empleo de ácidos biliares, la disolución por contacto y la litotricia extracorpórea.

### Ácidos biliares

Los ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico, cuya acción farmacológica es la reducción de la saturación de colesterol al inhibir la reductasa de hidroximetilglutaril coenzima A (HMG–CoA), la cual es indispensable para la biosíntesis de colesterol, ayuda a la formación de vesículas multilamelares, que son muy solubles, y alarga el tiempo de nucleación de la bilis. Este mecanismo es aceptado para la disolución de los cálculos.

La dosis recomendada va de 10 a 13 mg/kg/día y se debe administrar hasta lograr la disolución completa de los casos durante un promedio de 6 a 12 meses. No es recomendable su empleo en pacientes embarazadas, debido a su posible efecto teratogénico, además de que se encuentra contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, hiperlipidemia y obesidad. Su empleo durante un largo lapso genera efectos secundarios, como elevación de aminotransferasas entre dos y tres veces sus cifras normales en 20% de los casos, incremento de las cifras de colesterol sérico y de las lipoproteínas de baja densidad, y diarrea o intolerancia gástrica en 50% de los casos.

Su tasa de efectividad va de 55 a 70% en pacientes seleccionados, con las siguientes características:

- Cálculos de colesterol: se debe excluir a los pacientes que tengan en su composición pigmentos biliares o calcio.

- Que los cálculos no sean mayores de 1.5 cm.
- Vesícula funcional demostrada por estudio de colecistografía oral en la cual no existan alteraciones en el vaciamiento del órgano.
- Ausencia de alteraciones intestinales que impidan su correcta absorción.

Desgraciadamente, el costo del medicamento es elevado y la tasa de recidiva al suspender el producto va de 50 a 60% de los casos, lo cual hace que se indique solamente en pacientes que tengan contraindicación formal o se rehusen al tratamiento quirúrgico.

### Solventes por contacto

Se han empleado sustancias como ácidos cólico o monoctanoico, metil–terbutil–éter, N–acetilcisteína y d–limonene, las cuales *in vitro* tienen un gran efecto en la disolución de los cálculos, sobre todo las compuestas por colesterol. Requieren ser administradas en forma directa en el árbol biliar a través de punción vesicular o introducción de catéter en la vía biliar por vía endoscópica. Su efecto se logra entre tres y cuatro semanas, con algunos efectos secundarios, como anemia hemolítica, gastritis y duodenitis aguda hemorrágica, neumonía por aspiración y somnolencia cuando pasa al duodeno. La punción vesicular no está exenta de complicaciones, como la fístula biliar o el hemoperitoneo, los cuales se pueden resolver mediante cirugía. Está contraindicado en cálculos calcificados, en pacientes con cirrosis hepática o en casos de coagulopatía. En la actualidad este tipo de tratamiento se realiza sólo en algunos centros de alta especialidad e investigación.

### Litotrisia extracorpórea

La aplicación de ondas de choque para la fragmentación de los cálculos renales con gran éxito generó una gran esperanza en el manejo de la colelitiasis; sin embargo, los resultados no han sido los esperados. La técnica consiste en la emisión de ondas de ultrasonido de gran amplitud, generadas por aparatos electrohidráulicos externos o piezoeléctricos que se dirigen a los cálculos mediante control ultrasonográfico. El objetivo es que una vez fragmentados los cálculos sean susceptibles de disolución mediante ácido ursodesoxicólico. Los pacientes que son seleccionados deben reunir los mismos criterios que con el empleo de ácidos biliares; la formación *de novo* ocurre hasta en 55% de ellos.

Se han descrito complicaciones secundarias a la aplicación de las ondas de choque, como colecistitis aguda, pancreatitis aguda y hematomas en el hígado, los pulmones o los riñones. Por otro lado, el equipo tiene un costo elevado, lo cual, aunado a la ventaja que ofrece el tratamiento quirúrgico, hace que sean pocos los pacientes que aceptan ser manejados con este recurso.

## MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

### Colecistitis aguda

Los pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda deben ser hospitalizados, con suspensión de la vía oral, inicio temprano de la administración de soluciones parenterales, control del dolor y administración de antimicrobianos de amplio espectro, ya que es común la infección de la bilis por translocación bacteriana. Se recomienda realizar en las primeras 34 a 48 h el tratamiento quirúrgico, con el cual se ha logrado reducir la morbimortalidad del proceso.

Los casos en los que el cuadro clínico se prolonga más de 48 h han sido motivo de controversias, por lo que un grupo de cirujanos consideran que, si no hay evidencia de una complicación mayor —coledocolitiasis, necrosis de las paredes o perforación vesicular—, se debe continuar con manejo médico conservador durante tres a cuatro semanas y posteriormente someter al paciente en forma electiva a la colecistectomía, sobre todo en los casos que cursan con enfermedades concomitantes que condicionan un elevado riesgo anestésico–quirúrgico y en los pacientes ancianos.

Nuestra experiencia en cuanto a la colecistectomía laparoscópica ha sido satisfactoria, con una seguridad del procedimiento similar a la observada en los pacientes sin complicaciones, requiriéndose un mayor cuidado en la disección e identificación de los elementos del hilio hepático —que implica un mayor tiempo quirúrgico—, sin olvidar que en casos de duda razonable vale la pena convertir en abierta la colecistectomía laparoscópica.

### Coledocolitiasis

Cuando existe la sospecha clínica de coledocolitiasis es conveniente realizar, además de las pruebas funcionales hepáticas que revelan un perfil obstructivo, una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la cual con-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

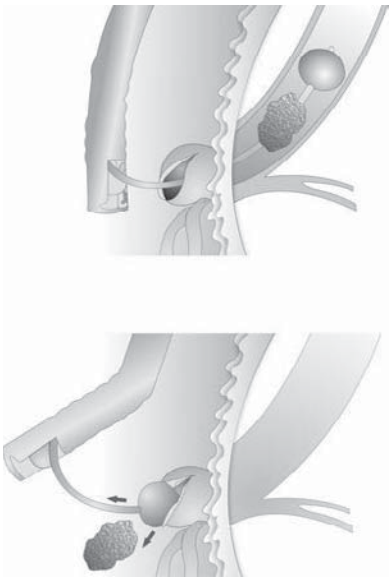


**Figura 51–9.** Papilotomía con extracción de cálculo de colédoco por vía endoscópica.

firma el diagnóstico y también permite realizar maniobras a través de una esfinterotomía y extraer los cálculos del interior del conducto en la mayoría de los casos.

Para los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en quienes durante el acto quirúrgico se demuestra la existencia de coledocolitiasis existen varias opciones para resolverla, dependiendo de los recursos de que se disponga y la experiencia en su manejo:

- Realizar la exploración de las vías biliares durante el mismo acto quirúrgico si cuenta con coledocoscopio e instrumental especializado para realizar la exploración y extracción de cálculos a través del conducto cístico, que puede ser dilatado.
- Realizar la extracción de los cálculos del colédoco a través de una coledocotomía, colocando una sonda en "T".
- Convertir el procedimiento laparoscópico en abierto y resolver el problema con cirugía convencional.
- Si se cuenta con un servicio de endoscopia experimentado al día siguiente de efectuada la colecistectomía se debe realizar una colangiopancreatografía para la extración del cálculo por la vía transduodenal. Queda a criterio del cirujano y la disponibilidad de los recursos institucionales decidir el procedimiento de elección, individualizando cada caso en particular (figura 51–9).

## REFERENCIAS


1. Admirand WH, Small DM: The physico–chemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 1968; 47:104.
2. Arias AF, Prada AN: Apendicectomía y colecistectomía "invisibles": cirugía totalmente laparoscópica por un puerto umbilical (OPUS). *Rev Chil Cir* 2009;61:181–186.
3. Baron TH, Fleischer DF: Past, present and future of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Perspectives on a National Institutes of Health Consensus. *Mayo Clin Proc* 2002;77:407.
4. Berdah SV, Abei M, Everhart JE: Follow–up of selective endoscopic ultrasound retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecistectomy. *Endoscopy* 2001;32:216.
5. Behrns KE: Gallstones. Postgraduated course, Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Syllabus* 2007:297.
6. Bonavina L: Laparoscopic subtotal cholecistectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:337.
7. Chapman WCV, Abecassis M, Jarnagin W, Mulvinhill S, Strasberg SM: Bile ducts injuries 12 years after the introduction of laparoscopic cholecistectomy. *J Gastrointest Surg* 2003;7:412.
8. Cuesta MA, Berends F, Veenhof AA: The "invisible cholecystectomy": a transumbilical laparoscopic operation without a scar. *Surg Endosc* 2008;22:1211–1213.
9. Curcillo PG, Wu AS, Podolsky ER, Graybeal C, Katkahouta N *et al.:* Single port access (SPA) cholecystectomy: a multi–institutional report of the first 297 cases. *Surg Endosc* 2010;10;217–214.
10. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J: The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;161: 385.
11. Dile AK: Epidemiology and natural history of gallstones disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2001;30:3.
12. Dolz C: Colecistectomía transvaginal (NOTES) combinada con minilaparoscopia. *Rev Esp Enf Dig* 2007;99(12):698–702.
13. Dubois F, Berthelot O, Levard H: Cholecistectomy sous celioscopie. *Ann Surg* 1990;44:295.
14. Feldman M, Friedman LS, Sleissenger MH: Historia natural de la litiasis vesicular. En: *Gastrointestinal and liver disease.* 7ª ed. Chicago, Saunders, 2004:1237.
15. Gadacz TR: Actualización de la colecistectomía por laparoscopia. *Clin Quir N Am* 2002;80:1175.
16. González M, Marenco CA, Chávez GA, González DS, Montalvo JE: Colecistectomía laparoscópica: resultados de la experiencia del Hospital General de México a nueve años de implementada. *Rev Mex Endosc* 2002;3:71
17. Gracie WA, Ransohoff DF: The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 2002;7112:798.
18. Grundy SM, Metzger AL, Alder RD: Mechanisms of lithogenic bile formation in American Indian women with cholesterol gallstones. *J Clin Invest* 1972;51:3026.

19. Guitrón A: Endoscopia terapéutica de las vías biliares y páncreas. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:90.
20. Gutiérrez RL, Grau L: Colecistectomía por laparoscopia. Informe del primer caso realizado en México. *Endoscopia* 1990;3:99.
21. Huang C, Huang RX, Qiu ZJ: Natural orifice transluminal endoscopic surgery: new minimally invasive surgery come of age. *World J Gastroenterol* 2011;21:4382–4388.
22. Hurtado AH: Manejo de la iatrogenia de las vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(Supl 1):68.
23. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática: *Indicadores socioeconómicos.* México, 2000.
24. Jablonska B, Lampe P: Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *Word J Gastroenterol* 2009; 15:4097–4104.
25. Jacobson IM: Litiasis vesicular. En: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH: *Diagnóstico y tratamiento en gastroenterología.* 2ª ed. México, El Manual Moderno, 2004:839.
26. Kalloo A, Snigh V, Jagannath S *et al.:* Flexible transgastric peritoneosocopy: a novel approach to diagnostic and therapeutics interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004;60:114.
27. Kenneth J, McPartland M, Pomposelli J: Iatrogenic biliary injuries: classification, identification, and management. *Surg Clin N Am* 2008;88:1329.
28. Kim J, Park S, Kim M, Yoo H, Lee J: Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiography in the detection of the common bile ducts for the preoperative evaluation of choledocolithiasis according to the clinical risk group. *Radiology* 2001;87:532.
29. Langenbuch CJ: Ein fall von Extirpation der Gallenblase wegen chonicher Cholelitiasis. *Heilbrung Ber Klin Wochenshrift* 1882;19:725.
30. Langer D, Shah R, Cheng Y: The role of cholangiopancreatoscopy in the management of biliary and pancreatobiliary disease. *Am Gastroenterol Assoc* 2002;518.
31. Lilemoe KD, Martin S: Major bile ducts injuries during laparoscopic cholecistectomy. Follow–up after combined surgical and radiological management. *Ann Surg* 1999;65:225.
32. Lindor KD: Enfermedades primarias de las vías biliares. En: Friedman SL, McQuid KR, Grendel JH: *Diagnóstico y tratamiento en gastroenterología.* 2ª ed. México, El Manual Moderno, 2004:853.
33. Martin DI, Vernon DR, Tooculi J: Cholelitiasis and choledocolitiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19: CD003327.
34. Massarweb NN, Flum DR: Role of intraoperative cholangiography in avoiding bile duct injury. *J Am Coll Surg* 2007; 2004:656.
35. McSherry CK, Ferstenberg H, Callhoun WF: The natural history of diagnosed gallstones in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1987;202:59.
36. Méndez GT: Estudio preoperatorio del paciente que se someterá a cirugía de vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(Supl 2):28.
37. Mercado MA, Chan C, Tielve M, Contreras A, González TR *et al.:* Lesión iatrogénica de la vía biliar. Experiencia en la reconstrucción de 180 pacientes. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;67:246.
38. Mercado DM: Vesícula y vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:40.
39. Murray JA, Sammuels A, Wilkinson DS: Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2003;53:5.
40. Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE *et al.:* Postoperative ERCP *versus* laparoscopic choledochotomy for clearance of selected duct calculi. *Ann Surg* 2005;242:188.
41. Navarra G, Pozza E, Occhionorelli S, Carcoforo P, Donini I: One wound laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1997;84:695.
42. Nilsell K, Angelin B, Leijd B *et al.:* Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid secretion in man: evidence for different modes of action on bile acid synthesis. *Gastroenterology* 1983;85:1248.
43. Nisell K, Angelin B, Liljequist L *et al.:* Biliary lipid output and bile acid kinetics in cholesterol gallstone disease. Evidence for an increased hepatic secretion of cholesterol in Swedish patients. *Gastroenterology* 1985;287:29.
44. Palacio VF, Castro MC, Oliver GR: Resultados de 21 años de la cirugía de la lesión iatrogénica de la vía biliar. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67:77
45. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Parthasarathi R, Senthilmathan P *et al.:* Transumbilical flexible endoscopic choilecystectomy in humans: first feasibility study using a hybrid technique. *Endoscopy* 2008;40:428.431.
46. Peine CJ: Gallstone–dissolving agents. *Gastroenterol Clin N Am* 1992;21:715.
47. Pérez MA, Roesch DF, Díaz BF, Martínez FS, Remes TJM *et al.:* Colecistectomía subtotal por vía laparoscópica en la enfermedad litiásica vesicular complicada y en el paciente cirrótico. *Cir Gen* 2008;30;161–164.
48. Pérez MA, Roesch DF, Díaz BF, Martínez FS: Experiencia en colecistectomía laparoscópica en el tratamiento de la enfermedad litiásica biliar en el paciente anciano. *Cir Gral* 2000;22:35.
49. Pérez MA, Roesch DF, Díaz BF, Martínez FS: Resultados del tratamiento quirúrgico de la iatrogenia de las vías biliares. Experiencia de 25 años. *Cir Gen* 2005;27:52–57.
50. Pérez MA, Roesch DF, Díaz BF, Martínez FS: Seguridad de la colecistectomía laparoscópica en la enfermedad litiásica vesicular complicada. *Cir Ciruj* 2005;73:173–179.
51. Piskun G, Rajpal S: Transumbilical laparoscopic cholecystectomy utilizes no incisions outside the umbilicus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999;9:361–364.
52. Podolsky ER, Rottman SJ, Poblete H, King SA, Curcillo PG: Single port access (SPA) cholecystectomy: a completely transumbilical approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2009;19:219–222.
53. Rabago LR, Vicente C, Soler F: Two–stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography compared with single–stage treatment for patients with symptomatic colelitiasis with possible coledocolitiasis. *Endoscopy* 2006;38:779.
54. Ramos DMA, Remes TJM, Roesch DF, Pérez MA, Martínez FS *et al.:* Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease: is it justified? *J Gastrointest Surg* 2008;12:2097–2102. Discussion 2102. Epub 2008 Sep 30.
55. Reddick EJ, Olsen DO: Laparoscopic laser cholecistectomy. A comparison with mini–lap–cholecistectomy. *Surg Endosc* 1989;3:131.
56. Roehrkasse R, Fromm H, Malavolta M *et al.:* Gallstone


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dissolution treatment with a combination of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. Studies of safety, efficacy and effects on bile lithogenicity, bile acid pool, and serum lipids. *Dig Dis Sci* 1986;31:1032.
57. Rivera SI, Pasquel VP, Aldrete VJ, Valencia RA, Díaz OM *et al.:* Vesícula biliar y vías biliares. En: *Atlas de gastroenterología.* 1ª ed. México, Alfil, 2010:415–461.
58. Roesch DF, Pérez MA, Melo SG, Díaz BF, Martínez FS *et al.:* Características clínicas, bioquímicas e histológicas del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad litiásica vesicular. *Cir Ciruj* 2008;76:37–42.
59. Roesch DF, Dorantes CA, Carrillo GM, Martínez SC, Rojas CS *et al.:* Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:336.
60. Roesch DF: Prevención de la iatrogenia en la cirugía laparoscópica. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(Supl 3):31.
61. Roesch DF: Enfermedad litiásica biliar. En: *PAC de gastroenterología.* México, Intersistemas, 2005:179.
62. Roesch DF, Pérez MA, Díaz BF, Martínez FS: Seguridad de la colecistectomía laparoscópica en colecistitis aguda. *Ciruj Gral* 1998;20:239.
63. Rojas OS, Arizpe BD, Marín LE, Cesín SR, Reed SR *et al.:* Trancystic common bile ducts exploration in the management of patients with choledocholitiasis. 2003;7:492.
64. Sáenz FV, Stratmann TK: Colecistitis crónica. En: Villalobos PJ, Valdovinos DM, Olivera MA: *Principios de gastroenterología*. 1ª ed. México, Méndez, 2000:799.
65. Sackmann M, Pauletzki J, Sauerbruch T *et al.:* The Munich gallbladder lithotripsy study. *Ann Intern Med* 1991;114: 290.
66. Sampliner RE, Bennett PH, Comers LJ *et al.:* Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970; 283:1358.
67. Sasahira K, Komatsu Y, Nakai Y, Yamamoto N, Hirano K *et al.:* Long–term follow–up for patients with cholecysto–choledocholitiasis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:135.
68. Sauerbruch T: Gallstones, pathogenesis and therapy. *Gastroenterol* 2002;40:27.
69. Schiano TD, Bodenheimer HC: Enfermedades del hígado. En: Friedman SL, McQuid KR, Grendel JH: *Diagnóstico y tratamiento en gastroenterología*. 2ª ed. México, El Manual Moderno, 2004:695.
70. Shima H, Yamataka A, Yanai T, Kobayashi H, Miyano T: Intracorporeal electrohydraulic lithotripsy for bile duct stones. *Ped Surg Int* 2004;20:70.
71. Schwesinger WH, Diehl A: Indicaciones cambiantes para la colecistectomía laparoscópica. Cálculos sin síntomas y síntomas sin cálculos. *Clin Quir N Am* 1996;76:485.
72. Steward L, Osterle A, Erdan I, Griffss M, Way L: Pathogenesis of gallstones in western societies: the central role of bacteria. *J Gastrointest Surg* 2002;6:891–899.
73. Taner B, Nagorney DM, Donohue JH: Surgical treatment of gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:82.
74. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelitiasis: The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. *Hepatology* 1988;8:907.
75. Traverso W: Lesiones del conducto biliar. Espectro, mecanismos de lesión y su prevención. *Clin Quir N Am* 1996;76: 849.
76. Ito H, Matros E, Brooks DC, Osteen RT, Zinner MJ *et al.:* Treatment outcomes associated with surgery of gallbladder cancer: a 20–year experience. *Gastrointest Surg* 2004;8:183.
77. Vega CG, Preciado BC, Becerril DR, Serrano MV, Solórzano UD *et al.:* Colecistectomía laparoscópica con tres puertos. Una modificación al abordaje. *Cir Endosc* 2003;3:134.
78. Zorrón R: NOTES transvaginal cholecystectomy: report of the first case. *Surg Innov* 2007;14:278–283.

Capítulo 52

# Neoplasias de las vías biliares

*Carlos Chan Núñez, Lucía Zatarain Bayliss*

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de las vías biliares comprenden una variedad de tumores poco comunes, que incluyen lesiones benignas de la vesícula biliar (adenomas, leiomiomas, lipomas, tumores de células granulares y hemangiomas), así como lesiones inflamatorias (seudotumores) o con hiperplasia (hiperplasia adenomatosa y pólipos de colesterol).

Pueden presentarse como lesiones polipoideas o engrosamientos de la pared vesicular. El carcinoma de vesícula biliar representa una entidad aparte; por lo general se trata de adenocarcinomas que se asocian a la presencia de litos.

Las lesiones benignas de la vía biliar son también raras e incluyen papilomas, cistadenomas y tumores de células granulares.

Las lesiones malignas son en su mayoría adenocarcinomas y se asocian generalmente con otras patologías, como colitis ulcerativa crónica o colangitis esclerosante, e incluso con infecciones parasitarias, como *Clonorchis sinensis*.

Los carcinomas de vesícula biliar representan una entidad aparte y en general son adenocarcinomas que se asocian con la presencia de litos. Los tumores se encuentran principalmente en tres sitios de las vías biliares.

1. Proximales a la unión del cístico, incluida la región hiliar (Klatskin).
2. Distales a la unión con el cístico (región media inferior).
3. En el extremo inferior del colédoco.

## TUMORES BENIGNOS

### Cistadenoma biliar

#### Epidemiología

El cistadenoma biliar (CB) es un tumor quístico benigno que se origina del epitelio biliar intrahepático (rara vez extrahepático). Representa menos de 5% de todos los quistes biliares intrahepáticos. Tiene una incidencia de 20 000 de cada 100 000 personas, en tanto que el cistadenocarcinoma se presenta en 1 de cada 10 millones de personas. Se han reportado menos de 200 casos en la literatura.

Pueden presentarse a cualquier edad, pero se ven con mayor frecuencia entre las personas de 40 a 60 años y entre 85 y 95% de las víctimas son mujeres.

Incluso cuando son benignos pueden mostrar degeneración maligna a cistadenocarcinoma biliar, la cual es lenta y se requieren varios años para que aparezca.

El tamaño es variable, desde 1.5 hasta 30 cm de diámetro. Su localización en 90% de los casos es intrahepática, siendo la extrahepática menos frecuente; rara vez se localizan en la vesícula biliar. Predominantemente afectan al lóbulo hepático derecho, aunque también pueden ocurrir en el lóbulo izquierdo o en ambos.

#### Patogenia

El origen de los cistadenomas biliares es incierto; no está claro si los cistadenocarcinomas son cánceres *de novo* o se derivan de cistadenomas. Existen teorías so-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bre el origen congénito o adquirido de éstos pero ninguna es lo suficientemente sólida aún. La demostración de células endocrinas de cerca de 50% de los cistadenomas y cistadenocarcinomas sugiere su origen en las glándulas intrahepáticas peribiliares.

## Histología

Los cistadenomas biliares son largos, multiloculados, septados y nodulares, rodeados de tejido fibroso denso. La clave para diferenciar un cistadenoma de un quiste consiste en que el primero es multilobulado. Microscópicamente constan de tres capas:

1. Epitelio biliar.
2. Estroma celular.
3. Tejido conectivo tipo colágeno.

La pared del cistadenoma está formada de epitelio biliar junto con células cuboidales y columnares no ciliadas, productoras de mucina, con ramificaciones papilares, citoplasma eosinofílico y un núcleo basalmente orientado. En su interior contiene moco de aspecto claro, el cual rara vez es bilioso, purulento o gelatinoso.

Existen dos variedades histológicas: la serosa y la mucinosa, de las cuales se han encontrado lesiones similares en el páncreas y en el ovario. Asimismo, hay dos tipos de cistadenomas, de acuerdo con la presencia o la ausencia de estroma mesenquimatoso:

Cistadenoma con estroma mesenquimatoso. Ocurre sólo entre las mujeres, tiene buen pronóstico y la degeneración maligna es menos frecuente.

Cistadenoma sin estroma mesenquimatoso. Se presenta en ambos sexos, sobre todo en las personas de edad avanzada, y tiene mal pronóstico, especialmente en los hombres, debido a que presenta degeneración maligna con mayor frecuencia.

## Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, con lesiones que casi siempre se descubren de manera incidental en estudios radiográficos o en exploraciones quirúrgicas con otros fines.

Dentro de los síntomas se encuentran los debidos a compresión extrínseca del estómago o del duodeno, como dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal, anorexia, náusea, vómito, dispepsia, pérdida de peso y la presencia de masa abdominal.

En 35% de los pacientes se presenta cólico biliar o ictericia, causada por la obstrucción del árbol biliar, la cual quizá se deba al propio tumor o a la secreción de mucina del mismo, manifestada como colangitis. Algunos pacientes pueden presentar ictericia intermitente o episodios de cólico biliar de repetición durante un largo periodo antes de ser diagnosticados.

La ictericia obstructiva es el síntoma de presentación más frecuente de los cistadenomas extrahepáticos, seguida de dolor abdominal, náusea, vómito, prurito y diarrea. Por otra parte, en los cistadenomas intrahepáticos, la obstrucción biliar rara vez es el síntoma predominante. Dentro de las complicaciones de un cistadenoma biliar se encuentran la ruptura, la infección bacteriana, la hemorragia intraquística y la malignización.

Cualquier paciente con ictericia obstructiva, tanto clínica como laboratorial, de causa desconocida, o la recurrencia de un quiste hepático previamente extirpado, debe hacer sospechar la presencia de un cistadenoma intrahepático o extrahepático o un cistadenocarcinoma.

## Diagnóstico

En los estudios de laboratorio se encuentran aumentados los niveles de bilirrubinas (sobre todo directa) y de fosfatasa alcalina, debido a la colestasis producida por la obstrucción o compresión del árbol biliar.

Los niveles del antígeno carbohidrato 19–9 (CA 19–9) se utilizan como parámetro de actividad tumoral durante el seguimiento tras la resección. El CA 19–9 es un marcador sérico normalmente sintetizado por el epitelio pancreático y biliar normal, por lo que se encuentra elevado tanto en lesiones benignas como malignas pancreatobiliares.

El método más sensible para detectar cistadenomas es el ultrasonido abdominal y la tomografía computarizada. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es útil para establecer el diagnóstico y colocar una prótesis en el conducto biliar para descomprimir la vía biliar; asimismo, ayuda a diferenciar una obstrucción extraductal de una intraductal. De cualquier forma, sigue siendo difícil diferenciar un cistadenoma de un cistadenocarcinoma por métodos de imagen.

La cuantificación de los niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE) en el líquido del quiste ayuda a diferenciar entre cistadenomas y cistadenocarcinomas.

El uso de biopsias percutáneas para el diagnóstico preoperatorio no tiene un valor agregado, considerando el hecho de que rara vez se obtiene un diagnóstico definitivo y conlleva a un riesgo adicional de diseminación peritoneal en caso de malignidad.

El examen histopatológico se requiere para el diagnóstico definitivo. Microscópicamente, se encontrará epitelio biliar con células cuboidales o columnares se-

cretoras de moco. El estroma muestra la presencia de estroma ovárico entre 85 y 90% de los casos de cistadenoma biliar.

El diagnóstico diferencial del cistadenoma biliar asintomático debe incluir: quiste simple, quiste de colédoco, cistadenocarcinoma hepatobiliar, quiste hidatídico, absceso o hematoma.

La distinción entre un cistadenoma y un quiste simple puede hacerse mediante la presencia de tabiques y el engrosamiento irregular de las paredes, con o sin calcificaciones. En los pacientes con una lesión quística en el hilio hepático debe considerarse el diagnóstico de quiste de colédoco. La enfermedad hidatídica, causada por *Equinococcus granulosus*, casi siempre es asintomática, pero cuando un quiste hidatídico se rompe hacia el tracto biliar causa cólico biliar e ictericia obstructiva (datos de colangitis); en estos casos es útil la colangiografía para detectar una comunicación entre la lesión quística y el tracto biliar.

La distinción con los quistes hepáticos simples se hace con base en varios hallazgos: los quistes hepáticos están compuestos de una capa exterior de tejido fibroso y sólo una capa de epitelio columnar o cuboidal, mientras que la presencia de estroma subepitelial ovárico orienta hacia el diagnóstico de cistadenoma biliar.

### Tratamiento

Anteriormente se realizaban resecciones parciales, aspiración percutánea o agentes esclerosantes dentro de la lesión como base del tratamiento; sin embargo, los pacientes mostraban alta recurrencia comparados con los que eran llevados a resección hepática parcial.

La resección quirúrgica es hoy en día la modalidad terapéutica de elección para el cistadenoma biliar, aun en pacientes asintomáticos, ya que no puede diferenciarse de un cistadenocarcinoma mediante criterios radiológicos.

La extensión de la resección puede variar desde una resección parcial con ablación del quiste residual utilizando electrocauterio o coagulación con argón u omentopexia, y lobectomía, hasta una resección completa y enucleación.

En casos de sospecha de comunicación de un cistadenoma intrahepático con el tracto biliar, la fístula biliar debe confirmarse y, de existir, la resección del tumor debe realizarse junto con el cierre de la fístula o la resección del conducto biliar afectado con una reconstrucción bilioentérica.

En el caso del cistadenoma extrahepático se reseca el tumor junto con el conducto biliar afectado, seguido de una anastomosis bilioentérica. En los casos de compresión de los conductos intrahepáticos o extrahepáticos se debe realizar una colangiografía posoperatoria para identificar que se ha solucionado. Si se encuentra un cistadenoma incidentalmente durante un procedimiento quirúrgico con otra indicación, se debe realizar una resección completa del tumor.

La extirpación completa del tumor con un margen amplio de tejido hepático normal ofrece la posibilidad de cura. Otras técnicas, como el drenaje interno, la aspiración, la marsupialización, la esclerosis, la cistoyeyunoanastomosis en "Y" de Roux y la resección parcial, no deben realizarse en cistadenomas, debido a que pueden causar obstrucción biliar, infección secundaria o sepsis, ruptura, hemorragia, continuación del crecimiento tumoral, recurrencia o transformación maligna del tumor.

A pesar de que la cirugía laparoscópica está avanzando cada día, existen pocos reportes sobre su utilidad en el manejo de cistadenomas intrahepáticos y ninguno en el manejo de los extrahepáticos. Sin embargo, si la realiza un cirujano laparoscópico experto en hígado, en pacientes cuidadosamente seleccionados y con tumores bien localizados, la cirugía laparoscópica es una opción segura y puede dar resultados similares a los de una cirugía abierta.

El riesgo de degeneración maligna se demuestra mediante la presencia de epitelio benigno en la pared de la mayoría de los cistadenocarcinomas. Un cistadenocarcinoma tiene un crecimiento lento y rara vez presenta metástasis o invasión local, comparado con otras neoplasias hepáticas malignas y con cistadenocarcinomas pancreáticos y ováricos. Sin embargo, debido a su naturaleza premaligna, se deben tratar con excisión radical, para un buen pronóstico en general y una supervivencia a cinco años de hasta 25 a 100%.

## Tumores papilares intraductales

Son tumores papilares intraluminales de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos, los cuales se asocian con obstrucción y dilatación del conducto biliar. Pueden ser lobares, segmentarios o generalizados, y tener una apariencia quística dependiendo de su localización. Son tumores raros y muchas veces mal diagnosticados como cálculos biliares o, peor aún, permanecen sin reconocerse por largos periodos de tiempo.

Los síntomas son causados por la obstrucción parcial o total de la vía biliar debida al tumor o por una acumulación de moco.

El diagnóstico casi siempre se basa en la demostración por estudios de imagen de dilatación biliar y tumor intraductal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Debido a que los tumores papilomatosos son neoplasias malignas de bajo grado, muchas veces se encuentran limitados a la mucosa y pueden invadir la pared del conducto biliar en un estadio avanzado, por lo que el diagnóstico temprano es importante. Después de la resección quirúrgica se espera un curso benigno y una larga supervivencia.

Desde el punto de vista histológico, puede ser un adenocarcinoma, un adenoma o una displasia intraductal papilar. El tumor es friable, se rompe con facilidad y algunas veces produce moco, lo cual resulta en una obstrucción biliar parcial.

Un tumor papilar intraductal se caracteriza por la presencia de proliferación de las células epiteliales rodeadas de tejido fibrovascular. En general, se disemina a través de la mucosa, pero puede invadir la pared del conducto, incluida su superficie externa. Dentro de los conductos biliares, los tumores generalmente son múltiples (papilomatosis) e involucran ambos conductos.

Los estudios de imagen incluyen el ultrasonido (USG), la tomografía (TC) y la colangiografía (CPRE), que permiten observar el segmento o lóbulo hepático afectado y el árbol biliar completo dilatado.

En el USG se observa un masa ecogénica intraductal confinada a los conductos biliares, cuya pared permanece intacta.

En la TC simple el tumor intraductal papilar se ve como una masa hipoatenuada o isoatenuada junto con el conducto dilatado, en relación con el parénquima hepático, o como un engrosamiento de la pared de los conductos biliares. En la TC contrastada la atenuación puede estar aumentada y el borde de la pared del conducto biliar puede estar engrosado; sin embargo, los tumores pequeños no pueden detectarse.

En una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o en una colangiografía percutánea transhepática (CPTH) el árbol biliar se encuentra dilatado en forma difusa y la obstrucción biliar es generalmente parcial; se pueden observar los tumores pequeños y algunas veces la pared del conducto es irregular; también pueden estar dañados la vesícula y el conducto cístico.

Es imposible diferenciar un tumor papilar benigno de uno maligno mediante estudios radiográficos.

## Tumores papilares intraductales mucinosos

Algunos de estos tumores producen una gran cantidad de mucina y a veces impiden el flujo normal de bilis, produciendo ictericia obstructiva. De acuerdo con la histopatología, son similares a un tumor papilar intraductal.

La endoscopia puede demostrar un tapón mucoso que protruye de la papila duodenal. Por USG, TC y colangiorresonancia magnética se observa una dilatación severa de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos, proximal y distal al tumor, debido a que la mucina puede obstruir el ámpula de Vater.

En la TC puede verse como una masa pequeña, isoatenuada y adyacente al tejido hepático, mientras que la mucina no es visible. En el USG es difícil diferenciar entre un tumor papilar y tapones mucosos o cálculos biliares. Tanto la CPRE como la CPTH pueden demostrar conductos biliares dilatados con defectos de llenado causados por tapones mucosos, y el tumor puede o no ser visible.

Estos tumores algunas veces producen mucina en exceso y se puede observar una dilatación quística de los conductos biliares, algunos como un aneurisma y otros difusamente.

Los tumores intraductales papilares son muy friables y se despegan fácilmente, por lo que cuando crecen a un determinado tamaño pueden flotar dentro del conducto biliar o implantarse en otros sitios (papilomatosis). El tumor "flotante" puede permanecer en los conductos biliares, crecer lentamente y llegar a ocluir el orificio papilar o escapar a través de éste y desaparecer clínica y radiológicamente.

Debido a que la colangitis piógena con litiasis causa dilatación del conducto biliar, masas intraluminales o defectos de llenado, debe considerarse como diagnóstico diferencial. En un ultrasonido o colangiografía se puede confundir un tapón mucoso con cálculos.

Cuando una colangitis involucra focalmente la estructura del conducto biliar puede diagnosticarse de manera equivocada como un tumor papilar del conducto biliar, ya que ambos pueden presentar dilatación segmentaria o lobar de la vía biliar en ausencia de una masa o cálculo. Tanto el cistadenoma mucinoso como el cistadenocarcinoma pueden secretar mucina y comunicarse con el conducto biliar, lo cual dificulta su diferenciación de un tumor papilar, en especial de uno quístico.

## Papilomatosis biliar múltiple

Enfermedad rara caracterizada por tumores papilares múltiples con distribución y extensión variable en el árbol biliar intrahepático o extrahepático, o en ambos. Se presenta con más frecuencia entre los hombres de 60 a 80 años de edad, lo cual no difiere mucho de la presentación del colangiocarcinoma.

La papilomatosis biliar se clasifica en dos tipos:

1. Hipersecretora de mucina. Misma relación entre hombres y mujeres.
2. No productora de mucina. Más frecuente en hombres, con una relación 3:1 respecto a las mujeres.

Los dos tipos presentan los mismos hallazgos microscópicos y macroscópicos, excepto por la producción de mucina y su presentación radiológica, que puede variar dependiendo de la presencia o de la ausencia de mucobilia.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor abdominal recurrente, episodios de repetición de colangitis e ictericia obstructiva.

Es una neoplasia friable que puede embolizar restos tumorales y causar así una obstrucción aguda del conducto biliar, produciendo un cuadro de colangitis aguda, la cual constituye la segunda manifestación más frecuente.

Los pacientes con papilomatosis biliar múltiple productora de mucina presentan más cuadros de colangitis aguda que los que tienen papilomatosis no productora de mucina, debido a la obstrucción del conducto biliar que produce el tapón mucoso.

Dentro de los factores de riesgo se encuentran las enfermedades crónicas que conlleven a estasis biliar, como la litiasis biliar, y las enfermedades infecciosas, como la clonorquiasis (infección parasitaria por *Clonorchis sinensis),* las cuales producen inflamación periductal, hiperplasia mucosa, displasia (bajo y alto grado), carcinoma *in situ* y adenocarcinoma. Existen zonas endémicas de papilomatosis biliar, como Corea, Taiwán y Japón, resultado de la alta prevalencia de clonorquiasis en estos países.

A pesar de que la papilomatosis biliar múltiple es básicamente una colección de adenomas papilares benignos, puede desarrollar un adenocarcinoma papilar junto con estas lesiones, ya que tiende a diseminarse superficialmente sobre la mucosa del conducto biliar.

Aun cuando en algunas series se menciona que esta neoplasia tiene un potencial de malignidad bajo y sólo se han reportado casos aislados de cáncer, en series recientes se ha encontrado carcinoma papilar (adenocarcinoma y carcinoma mucinoso) en 83% de los pacientes previamente diagnosticados con papilomatosis biliar, por lo que ésta no es una enfermedad benigna como se creía, sino una lesión premaligna con un alto potencial de malignidad.

Los hallazgos histopatológicos revelan adenocarcinoma papilar en un fondo de adenoma papilar, por lo que se cree que la papilomatosis biliar representa un espectro de enfermedades neoplásicas que van de la displasia al carcinoma papilar.

Dentro de los marcadores tumorales se utiliza el CA 19–9, el cual se encuentra elevado en 40% de los pacientes. Se han observado niveles mayores en la papilomatosis biliar productora de mucina que en la no productora de mucina, lo cual quizá se deba a la presencia de colestasis (con o sin colangitis) asociada con la sobreproducción de mucina.

El USG y la TC se utilizan para el diagnóstico de estas lesiones. El hallazgo más común en los dos estudios es la dilatación del conducto biliar. Si no se logra visualizar una masa intraductal en estos estudios, el diagnóstico suele ser litiasis biliar, clonorquiasis o estenosis biliar benigna.

La CPRE es muy útil para el diagnóstico y la terapéutica, ya que se pueden encontrar defectos de llenado múltiples, así como irregularidades en la pared del conducto biliar.

En los pacientes con papilomatosis biliar hipersecretora de mucina se encuentra mucina en el interior del ámpula de Vater, la cual puede ser drenada en la misma CPRE.

En la colangiografía percutánea transhepática (CPTH) son característicos la dilatación difusa y los defectos de llenado en el conducto biliar.

Sin embargo, si hay un tapón mucoso o el propio tumor está obstruyendo el conducto, se observa una opacificación del tracto biliar completo, lo cual amerita una CPRE terapéutica.

Mediante una valoración colangioscópica se puede determinar la extensión del tumor, lo cual permite elegir el tratamiento quirúrgico adecuado.

La colangiografía percutánea por resonancia magnética (PTCS) tiene varias ventajas sobre otros estudios de imagen.

En primer lugar, puede visualizar la mucosa del conducto biliar de forma directa y detectar lesiones pequeñas que no son evidentes en una colangiografía. En segundo lugar, puede confirmar la histología de las lesiones encontradas en otros estudios de imagen mediante la toma de biopsias.

Se prefiere la PTCS más que la colangioscopia oral endoscópica, porque ésta última no es tan útil para una visualización completa del árbol biliar, debido a la dificultad que conlleva el uso del control remoto a través del endoscopio. Por lo tanto, la PTCS es el estudio preoperatorio de elección para determinar las modalidades de tratamiento y la extensión de la resección.

La papilomatosis biliar se asocia con otras neoplasias de las vías biliares y pancreáticas, con base en sus características comunes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La papilomatosis biliar hipersecretora de mucina y el colangiocarcinoma hipersecretor de mucina se consideran como una misma entidad.

Al mismo tiempo, la papilomatosis biliar múltiple hipersecretora de mucina presenta similitudes con las neoplasias intraductales papilares mucinosas (IPMN) del páncreas, en especial por la hipersecreción de mucina, la obstrucción de los conductos que ésta ocasiona y los cuadros de colangitis y pancreatitis que pueden producir.

En la valoración duodenoscópica de ambas neoplasias se encuentra un ámpula de Vater patológica con mucina en su interior.

En la colangioscopia se observa una lesión papilar acompañada de proyecciones mucosas en forma de coral o una mucosa en ojo de pescado, lo cual también se encuentra en la pancreatoscopia de los IPMN pancreáticos.

Otra similitud es la secuencia adenoma–carcinoma en ambas entidades.

En cuanto al tratamiento, la única opción de cura para estos pacientes es la resección quirúrgica.

En los casos de papilomatosis biliar múltiple extrahepática diagnosticada por CPRE y colangiorresonancia magnética se elige una pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple) para su manejo.

Sin embargo, al realizar la colangioscopia se han encontrado al mismo tiempo lesiones intrahepáticas, por lo que el manejo quirúrgico tiene que modificarse por uno más agresivo, como una hepatectomía parcial más el procedimiento de Whipple.

La recurrencia después de la cirugía es alta y a ello contribuye una valoración preoperatoria incompleta de la extensión de la lesión.

Otra razón que explicaría la alta recurrencia es que las lesiones pequeñas que no son detectadas por los métodos radiológicos convencionales pasan inadvertidas y ocasionan entonces la recurrencia.

A los pacientes a los que no les puede realizar una resección quirúrgica se les hace un drenaje paliativo de la vía biliar, para una supervivencia de 37 meses promedio, la cual es significativamente mayor que la de los pacientes con colangiocarcinoma (a pesar de las similitudes mencionadas), porque es menos invasivo y tiene un crecimiento más lento.

Después de la resección quirúrgica, la supervivencia a cinco años es de 81%.

Si la cirugía es curativa (sin la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos, invasión vascular o márgenes quirúrgicos positivos) el pronóstico es excelente, por lo que el diagnóstico temprano tiene una función clave en esta neoplasia.

## TUMORES MALIGNOS

### Colangiocarcinoma

Es un tumor extremadamente raro que puede localizarse en cualquier parte de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas.

El advenimiento de nuevos métodos diagnósticos ha permitido detectar preoperatoriamente la mayoría de estos tumores, los cuales pasaban inadvertidos en tiempos pasados.

#### Epidemiología

En EUA se diagnostican cerca de 22 000 casos de cáncer hepático y de vía biliar al año. Las neoplasias malignas del tracto biliar son la segunda causa más común de cáncer hepatobiliar primario, precedidas por el cáncer hepatocelular.

El colangiocarcinoma representa 3% de los cánceres gastrointestinales y se diagnostican cerca de 7 500 casos de cáncer de vía biliar cada año; alrededor de 5 000 de ellos son cáncer de vesícula biliar y entre 2 000 y 3 000 constituyen cáncer de conductos biliares.

En México no hay reportes de su frecuencia; sin embargo, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas ubica al colangiocarcinoma intrahepático en el lugar 19 (1.5%) junto con las neoplasias malignas del hígado, mientras que el colangiocarcinoma extrahepático ocupa el lugar 22 (1.4%), junto con las neoplasias de la vesícula biliar.

La frecuencia para el cáncer del tracto biliar aumenta con la edad, con un pico aproximado a los 70 años. El cáncer de vesícula biliar es más frecuente en las mujeres, mientras que el colangiocarcinoma lo es en los hombres; las diferencias en la frecuencia quizá se relacionan con una incidencia mayor de cálculos vesiculares en mujeres y de colangitis esclerosante primaria en hombres, ambos conocidos como factores de riesgo para cáncer vesicular y colangiocarcinoma, respectivamente.

#### Clasificación

Los tumores surgen del epitelio ductal del árbol biliar, ya sea en el hígado (colangiocarcinoma intrahepático) o en los conductos biliares extrahepáticos (colangiocarcinoma extrahepático).

El cáncer de los conductos biliares intrahepáticos se considera parte de los cánceres hepáticos primarios. El

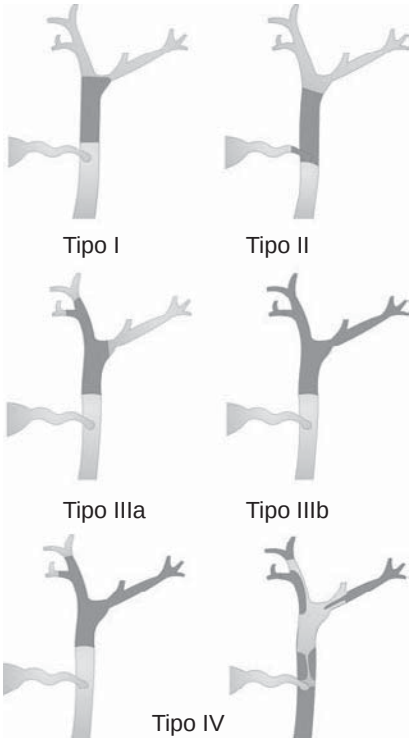



**Figura 52–1.** Clasificación de Bismuth para colangiocarcinoma. El área oscura representa la tumoración y el área clara el conducto biliar normal. Tipo 1. Tumores cercanos a la confluencia de los conductos hepáticos izquierdo y derecho o por debajo de la bifurcación. Tipo 2. Tumores en la confluencia o bifurcación. Tipo 3. Tumores que ocluyen el conducto hepático común y uno de los hepáticos: a. Si el conducto ocluido es el derecho. b. Si el conducto ocluido es el izquierdo. Tipo 4. Tumores multicéntricos o que involucran la confluencia y ambos conductos hepáticos al mismo tiempo.

término "colangiocarcinoma" fue inicialmente usado para describir los tumores primarios de los conductos biliares intrahepáticos y no para los extrahepáticos. Sin embargo, el término se ha utilizado para incluir los tumores de los conductos biliares intrahepáticos, perihiliares y extrahepáticos distales.

Los tumores perihiliares que involucran la bifurcación del conducto hepático son llamados tumores de Klatskin, gracias a la primera descripción que dicho autor hizo de ellos en 1965.

Se han propuesto varias clasificaciones para los tumores perihiliares, pero la que más se utiliza es la descrita por Bismuth (figura 52–1).

Más de 90% de los colangiocarcinomas son adenocarcinomas.

A pesar de que la frecuencia del colangiocarcinoma varía de acuerdo con el país, de 60 a 70% son tumores de Klatskin, de 20 a 30% son tumores extrahepáticos distales y de 5 a 10% son intrahepáticos.

## Etiología

Existen factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer de la vía biliar, los cuales representan un pequeño porcentaje de los casos de colangiocarcinoma y están relacionados con la inflamación crónica del epitelio biliar.

## Factores de riesgo

El colangiocarcinoma, tanto intrahepático como extrahepático, es una complicación de la colangitis esclerosante primaria (CEP). A pesar de que se reportado un riesgo de 30% de desarrollar colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria, la mayoría de los estudios mencionan que el riesgo es de 10% y parece estar relacionado con la duración del proceso inflamatorio (es decir, el tiempo de evolución de la CEP).

La colangitis esclerosante primaria es la predisposición más común para el colangiocarcinoma. Entre 8 y 40% de los casos de colangiocarcinoma se han reportado en pacientes con CEP. El tiempo desde el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria hasta el desarrollo de colangiocarcinoma va desde 1 a 25 años, aunque al menos un tercio de los casos de colangiocarcinoma son diagnosticados dentro de los primeros dos años de haberse establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria.

Dos tercios de los pacientes con CEP se asocian con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), aunque no se ha encontrado alguna asociación entre la presencia, severidad y extensión de la EII.

Otras condiciones asociadas con el desarrollo de colangiocarcinoma incluyen adenoma del conducto biliar, papilomatosis biliar múltiple, quistes de colédocos, enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos intrahepáticos) y fibrosis hepática congénita, los cuales conllevan un riesgo de 15% de malignidad después de la segunda década y quizá estén relacionados con estasis biliar y reflujo de jugo pancreático, que causa una inflamación crónica. En el sureste de Asia, la infección por el parásito *Opisthorchis sinensis* o *Clonorchis sinensis* se asocia con un aumento de riesgo de 25 a 50% para colangiocarcinoma.

Los diversos estudios han demostrado un aumento en el riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma asociado con el tabaquismo. De cualquier modo, muchos casos de colangiocarcinoma ocurren en pacientes sin factores de riesgo evidentes.

Los adenomas del ámpula de Vater, en especial los vellosos, se conocen como lesiones premalignas. Los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adenomas se ven con frecuencia en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, quienes tienen un riesgo de adenocarcinoma ampular 100 veces mayor que la población general. Otros factores de riesgo posibles, pero no confirmados, incluyen colecistectomía y esfinterotomía endoscópica, y SIDA, que se ha asociado con cánceres del tracto biliar, incluido el de la ámpula de Vater.

## Fisiopatología

La conversión del epitelio biliar normal a maligno quizá requiere un cierto número de mutaciones genómicas sucesivas, similar a los eventos propuestos para otros cánceres gastrointestinales; sin embargo, el conocimiento del cáncer del tracto biliar es menos extenso que el de otros cánceres gastrointestinales más comunes.

## Aspectos moleculares

Se ha descrito una variedad de mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales, las cuales incluyen los oncogenes K*ras,* c*myc,* c*neu,* c*erb*–b2 y c*met,* así como los genes supresores tumorales p53 y *bcl*–2. Dichas mutaciones pueden llevar a cambios fenotípicos detectables; por ejemplo, las células epiteliales del tracto biliar que expresan MUC–1 apomucina antes del nacimiento a MUC–3 después del nacimiento.

Quizá algunos polimorfismos en el sistema de enzimas citocromo P450 o en las proteínas transportadoras de sales biliares llevan a alteraciones en la eficiencia de ambas, las cuales, junto con las toxinas ambientales (xenobióticos), exponen al epitelio biliar a un daño crónico.

El desarrollo de colangiocarcinoma dependerá, entonces, de una serie de pasos dependientes de factores ambientales y genéticos. Los factores ambientales que contribuyen a él son todos los que causan inflamación biliar crónica, que a su vez lleva a la carcinogénesis.

De cualquier modo, como en otros tipos de tejidos, las mutaciones y los cambios fenotípicos se observan en condiciones no malignas. Sin embargo, se especula mucho acerca de algunos factores que inducen algunas mutaciones, como la inflamación crónica (hepatitis viral, infecciones parasitarias y colangitis recurrente), base étnica, dieta y exposición a carcinogénicos; poco o nada se sabe de esos factores como causa de cáncer de las vías biliares.

## Histología

La mayoría de los tumores primarios son carcinomas. Los tipos histológicos más comunes son el adenocarcinoma, el carcinoma papilar y el carcinoma mucinoso, cuyos grados histológicos varían del bien diferenciado al no diferenciado.

El adenocarcinoma es el más frecuente y se han descrito cuatro tipos morfológicos: papilar, nodular, nodular–infiltrante e infiltrante. Los dos primeros se localizan con mayor frecuencia en la porción distal del árbol biliar, mientras que las formas infiltrantes suelen originarse en el hilio.

La diseminación mucosa se observa principalmente en los tumores papilares y nodulares, mientras que la submucosa con infiltración de estructuras vecinas e invasión linfática sucede en las formas nodular–infiltrante e infiltrante. Debido a que las células epiteliales normales y malignas de los conductos biliares expresan una proteína única del tejido biliar, no existe ninguna prueba inmunohistológica patognomónica para confirmar el origen del tipo celular. Las pruebas inmunohistoquímicas más utilizadas son las de citoqueratinas, CEA y mucinas.

Otros tipos de tumores, que ocurren en menos de 5% de los casos, incluyen el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células pequeñas y los tumores mesenquimatosos. En los pacientes con SIDA se ha reportado sarcoma de Kaposi y linfoma del tracto biliar.

Finalmente, muchos otros tipos de tumores pueden obstruir el árbol biliar por extensión directa (tumores de páncreas, duodeno, estómago o colon), metástasis (tumores de ovario, mama o colon) o invasión linfática (linfomas).

## Cuadro clínico

La presentación más común se debe a la obstrucción de la vía biliar: ictericia, acolia, coluria y prurito. La sintomatología tiende a ocurrir en etapas tempranas si el tumor está localizado en el conducto hepático común, el colédoco o el ámpula de Vater, y aparecerá tardíamente en la enfermedad perihiliar; en los casos de cáncer de vesícula biliar y de colangiocarcinoma intrahepático la presencia de sintomatología es indicio de enfermedad avanzada.

El dolor en el cuadrante superior derecho es el síntoma más frecuente en el cáncer vesicular, mas no en el colangiocarcinoma. En general, en la enfermedad avanzada surgen dolor, fatiga y pérdida de peso. La combinación de dolor agudo en el cuadrante superior derecho, fiebre y escalofríos, en asociación con colestasis, constituye un gran indicio de colangitis.

La exploración física puede revelar ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia y una vesícula palpable o masa de acuerdo con la localización y el estadio del tumor.

## Diagnóstico

Para el diagnóstico se recurre a exámenes de laboratorio (pruebas de función hepática y marcadores tumorales) y estudios de imagen (USG, TC, USE, RM, CPRE y CPTH).

## Exámenes de laboratorio

Las alteraciones en los estudios de laboratorio se dividen en las que se deben a la interferencia con los procesos fisiológicos normales, resultando en una inhibición del flujo biliar normal o por invasión tumoral; y en las que se deben a la secreción de productos anormales.

La colestasis y la colecistitis debidas a la obstrucción del flujo biliar resultan en un aumento moderado a severo de los niveles de fosfatasa alcalina, bilirrubinas, gammaglutamiltransferasa y ácidos biliares; los niveles de aminotransferasas están elevados en forma leve o pueden ser normales.

La obstrucción prolongada del conducto hepático común o del colédoco puede llevar a una deficiencia de vitaminas liposolubles y a un aumento en el tiempo de protrombina. La transformación maligna puede resultar en la secreción de productos anormales dentro de la bilis o la sangre. Se han identificado varios marcadores potenciales de cáncer del tracto biliar; sin embargo, muchos de ellos no son específicos y pueden estar presentes también en otras condiciones no malignas.

Los marcadores tumorales de mayor utilidad para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 19–9. De éstos, el CA 19–9 es en la actualidad el más utilizado, sobre todo para la detección de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria.

Los niveles séricos de CA 19–9 mayores de 100 U/mL (nivel normal menor de 40 U/mL) tienen una sensibilidad de 89% y una especificidad de 86% en la detección de colangiocarcinoma.

La combinación de CA 19–9 y CEA tiene una sensibilidad de 86%. Se han estudiado otros marcadores séricos, pero el CA 19–9 es el que se utiliza para medir la eficacia del tratamiento y para detectar la recurrencia de la enfermedad.

## Estudios de imagen

El primer procedimiento diagnóstico en la mayoría de los pacientes con colestasis y dolor en el cuadrante superior derecho es el ultrasonido de hígado y vías biliares. El cáncer vesicular y el colangiocarcinoma intrahepático pueden detectarse como masas. La presencia de defectos de llenado dentro de la vesícula que se atenúan con el transductor y se ven como "sombras" excluye la posibilidad de colelitiasis.

El cáncer perihiliar, extrahepático y periampular no puede detectarse por ultrasonografía, sobre todo cuando es pequeño. Un signo indirecto que puede sugerir el diagnóstico es la presencia de dilatación ductal a través de los segmentos hepáticos obstruidos, mientras que un cambio abrupto en el diámetro del conducto biliar puede indicar la localización del tumor.

El ultrasonido con Doppler color puede detectar compresión, deformación o trombosis de la vena porta, así como deformación u oclusión de la arteria hepática por el tumor.

La sensibilidad y la especificidad del ultrasonido pueden variar de acuerdo con el tipo de tumor, la calidad del equipo y la experiencia del operador. En condiciones óptimas se detectan hasta 86% de los casos de colangiocarcinoma.

La tomografía computarizada puede mostrar una masa vesicular intraluminal, con o sin invasión directa del hígado o de los tejidos adyacentes. Las masas intrahepáticas y los conductos biliares intrahepáticos dilatados son fácilmente detectados, pero para la visualización de los tumores perihiliares o los que involucran el sistema venoso portal o arterial se debe realizar una TC con medio de contraste. En casos avanzados se pueden observar adenopatías regionales, ascitis, hipertrofia y atrofia del hígado (tumores que obstruyen un lóbulo e invaden la vena porta), y metástasis hepáticas.

La dilatación de los conductos en dos lóbulos hepáticos más una vesícula y colédoco normales o colapsados es indicativa de un tumor perihiliar. En pacientes con cálculos y tumores del conducto cístico se observa una vesícula distendida sin dilatación de los conductos intrahepáticos o extrahepáticos. Por otro lado, una vesícula distendida con conductos intrahepáticos y extrahepáticos dilatados es característica de los colangiocarcinomas distales, los ampulomas, los cálculos intraductales o el cáncer de páncreas.

Dentro de las causas inusuales de obstrucción perihiliar o del conducto biliar extrahepático distal están los émbolos provenientes de cáncer hepatocelular, colorrectal o colangiocarcinoma intrahepático.

A diferencia del ultrasonido, la TC puede mostrar ganglios linfáticos peripancreáticos, periduodenales, periportales, celiacos y mesentéricos. Tanto la USG como la TC permiten guiar una biopsia mediante la aspiración con aguja fina de las lesiones sospechosas.

La resonancia magnética permite una excelente visualización de las anormalidades del parénquima hepá-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tico, así como del árbol biliar y las estructuras vasculares, por lo que ayuda a definir el nivel de la obstrucción biliar, la presencia o ausencia de invasión arterial o venosa y la presencia de metástasis hepáticas.

La RM con óxido ferroso y gadolinio muestra información similar a la obtenida por la TC, la colangiografía y la angiografía combinadas, pero puede reemplazar a la TC y la angiografía para el manejo preoperatorio del cáncer del tracto biliar, debido a que es un método no invasivo y no involucra la exposición a radiación.

Sin duda alguna, la colangiografía es en la actualidad el procedimiento radiológico más importante para determinar la resecabilidad de un tumor, y tanto la colangiografía percutánea transhepática (CPTH) como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se realizan, pero la elección de una sobre la otra dependerá de la localización sospechada y de la experiencia de los operadores.

En general, la mayoría de los tumores proximales y escleróticos son mejor vistos por CPTH, mientras que en las lesiones extrahepáticas distales y perihiliares simples se usa la CPRE. Los tumores periampulares se pueden visualizar directamente y hacer la biopsia mediante el endoscopio.

Las extensiones proximal y distal del tumor deben visualizarse para ayudar al cirujano a decidir si una resección curativa es posible. De cualquier forma, las anormalidades del sistema biliar, como las observadas en la colangitis esclerosante primaria, algunas veces dificultan la delimitación exacta de un tumor.

Debido a que muchos pacientes con carcinoma vesicular presentan ictericia obstructiva, la colangiografía también se utiliza para el manejo preoperatorio del tumor. Una vez que se ingresa en el árbol biliar se hace un cepillado citológico o se toman biopsias. Las muestras obtenidas contienen células malignas entre 30 y 40% de los casos de colangiocarcinoma.

La biopsia por cepillado y el examen citológico pueden incrementar el rango de 40 hasta 70%. Por desgracia, aun cuando se obtenga una biopsia percutánea o por endoscopia, en muchas ocasiones el tejido no es diagnóstico, debido a la naturaleza desmoplástica de la lesión.

Tanto la CPTH como la CPRE sirven para paliar la ictericia, en los pacientes que no son candidatos a cirugía, mediante la colocación de endoprótesis, las cuales tienen poco éxito en el control de la ictericia y de la colangitis. El uso de endoprótesis percutáneas y endoscópicas disminuye los síntomas, mejora la función hepática y permite la palpación de los conductos al momento de la exploración.

La angiografía se emplea para documentar la deformación vascular y la trombosis de la vena porta y la arteria hepática, pero en la mayoría de los casos no se requiere antes de la cirugía. En combinación con la colangiografía es capaz de predecir la resecabilidad en la mayoría de los casos.

De cualquier forma, la RM puede reemplazar a la angiografía para la demostración de deformación vascular.

Las nuevas técnicas de imagen ya están disponibles. Con el ultrasonido endoscópico (USE) se visualiza la vía biliar extrahepática, la vesícula y los ganglios linfáticos regionales con gran detalle.

El uso de un endoscopio equipado con ultrasonografía lineal permite la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido de tumores sospechados y de ganglios linfáticos aumentados.

Algunos estudios han documentado la habilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para detectar colangiocarcinomas hasta de 1 cm de diámetro.

Otros métodos nuevos, usados con menor frecuencia, incluyen la ultrasonografía intraductal, la colangioscopia percutánea flexible o endoscópica y los anticuerpos radiomarcados.

Finalmente, se puede recurrir a la laparoscopia preoperatoria para excluir enfermedad a distancia en pacientes en los cuales la TC o RM no son concluyentes.

El colangiocarcinoma puede diseminarse hacia órganos adyacentes o hacia la cavidad abdominal, lo cual se puede detectar por USG, TC, RM o USE. En los casos de colangiocarcinoma extrahepático y perihiliar, las metástasis son relativamente infrecuentes y ocurren en etapas tardías de la enfermedad. Los pulmones y los huesos son los sitios más comunes de metástasis y pueden detectarse por radiografía de tórax, TC o gammagrama óseo.

## Estadificación

La estadificación del colangiocarcinoma se determina de acuerdo con la clasificación TNM y va del estadio 0 al IV (cuadro 52–1).

- Estadio 0. Carcinoma *in situ*.
- Estadio I. Tumor con invasión limitada a la mucosa, a la muscular o al ámpula de Vater.
- Estadio II. Tumor con invasión local.
- Estadio III. Tumor con metástasis linfática regional o hepatoduodenal.
- Estadio IV. Tumor con invasión extensa del hígado, invasión de estructuras u órganos adyacentes y metástasis en ganglios linfáticos peripancreáticos, periduodenales, periportales, celiacos o mesentéricos, o a distancia.

**Cuadro 52–1. Clasificación TNM para colangiocarcinoma**

| Estadio | Definición | | |
|---|---|---|---|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| III | T1 o T2 | N1 o N2 | M0 |
| IVA | T3 | Cualquier N | M0 |
| IVB | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

Abreviaturas: Tis: carcinoma *in situ;* T1: invasión del tejido conectivo subepitelial; T2: invasión del tejido conectivo perifibromuscular; T3: invasión de órganos adyacentes; N0: ningún ganglio linfático; N1: metástasis a ganglios linfáticos del ligamento hepatoduodenal; N2: metástasis a ganglios linfáticos peripancreáticos, periduodenales, periportales y celiacos, y arteria mesentérica superior; M0: sin metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia.

## Criterios de irresecabilidad

Existen ciertos criterios que indican que un paciente no es candidato a cirugía curativa y únicamente aspira a procedimientos paliativos, los cuales incluyen:

- Afectación bilateral del conducto hepático.
- Afectación bilateral de la arteria hepática.
- Deformación de la vena porta proximal a su bifurcación.
- Atrofia de un lóbulo hepático con deformación contralateral de la vena porta.
- Atrofia de un lóbulo hepático con afectación contralateral de las ramas biliares.
- Metástasis a distancia.

## Tratamiento

### Quirúrgico

El tratamiento de elección en pacientes con tumores perihiliares en etapas tempranas es el quirúrgico, debido a que ofrece la mejor forma de paliación y los mejores resultados a corto y a largo plazos.

Cerca de 5% de los casos de colangiocarcinoma pueden ser multifocales, de 10 a 20% presentan metástasis peritoneales y a distancia, y en 50% hay afectación linfática al momento del diagnóstico, lo cual se asocia con un peor desenlace quirúrgico.

En los pacientes con lesiones resecables ubicadas en el conducto hepático común o cerca de la bifurcación (Bismuth I y II) se puede realizar una resección local de las vías biliares.

En estos casos en indispensable tomar muestras del borde proximal para verificar la ausencia de células malignas.

Si el examen histológico es negativo, entonces se puede realizar una reconstrucción por medio de una hepaticoyeyunoanastomosis en "Y" de Roux.

Para las lesiones que infiltran un conducto hepático izquierdo o derecho (Bismuth III a y b) se logra la excisión total mediante la resección de las vías biliares con hepatectomía parcial.

A los pacientes con buenas condiciones generales y lesiones irresecables se les puede realizar una colangioyeyunostomía, que es muy efectiva para el manejo de la ictericia, porque se colocan catéteres de Silastic® de grueso calibre en un asa desfuncionalizada.

En los pacientes de mayor riesgo quirúrgico se opta por la colocación transhepática de sondas en "U"; este procedimiento, al igual que las derivaciones internas, resuelve la ictericia, pero las molestias de las sondas en el posoperatorio tardío y las complicaciones a largo plazo, como la obstrucción y la colangitis, hacen que este procedimiento se elija como segunda opción.

Los colangiocarcinomas periféricos se manejan casi siempre igual que los carcinomas hepatocelulares: con resección hepática, ya que es el único procedimiento potencialmente curativo.

Todos los especímenes resultantes de una resección, sean de un colangiocarcinoma intrahepático o uno extrahepático, necesitan ser reportados de una manera sistemática.

La información debe incluirse de esta manera en el reporte final:

- Tumor.
- Tipo histológico.
- Grado histológico.
- Extensión de la invasión (de acuerdo con la clasificación TNM).
- Invasión a vasos sanguíneos o linfáticos.
- Invasión perineural (la que es muy frecuente se asocia con un mal pronóstico; es útil para diagnosticar cáncer invasivo).
- Márgenes (es importante mencionarlos, debido a que la recurrencia local está relacionada con ellos).
- Ganglios linfáticos (para poder estadificarlos es necesario identificarlos por grupos. Los ganglios peripancreáticos, del cuerpo y de la cola del páncreas se consideran sitios de metástasis a distancia).
- Otros hallazgos (carcinoma *in situ*, colangitis esclerosante).
- Metástasis (a otros órganos o estructuras).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Quimioterapia

Al parecer, la posibilidad de respuesta está relacionada con el estadio en el que se encuentra el tumor. La quimioterapia preoperatoria y posoperatoria no mejora significativamente la supervivencia ni la calidad de vida de los pacientes con colangiocarcinoma.

Se han probado varios agentes, incluidos el fluorouracilo, la mitomicina, el metotrexate, el etopósido, la doxorrubicina y el cisplatino, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos, pero no han mostrado efectos apreciables, ya que tienen respuestas parciales que van de semanas a meses entre 10 y 20% de los pacientes, con una supervivencia media de 2 a 12 meses en 0 a 9% de los casos.

## Radioterapia

No hay pruebas que demuestren que la radioterapia posoperatoria adyuvante mejore significativamente la supervivencia o calidad de vida de los pacientes con colangiocarcinoma perihiliar resecado o con enfermedad avanzada. La radioterapia únicamente tiene valor en la paliación de los síntomas, como dolor y sangrado incontrolable.

Se han utilizado varios métodos de radioterapia, incluidas la radioterapia externa, la intraoperatoria, la braquiterapia, la radioinmunoterapia y la radiación con partículas cargadas. La modalidad más empleada es la radioterapia externa, a dosis de 45 a 60 Gy, mientras que la radioinmunoterapia se lleva a cabo con iodino–131 anti–CEA (antígeno carcinoembrionario).

En la braquiterapia se colocan prótesis percutáneas o endoscópicas cubiertas con iridio 192, las cuales, combinadas con radioterapia externa, parecen aumentar la supervivencia a 10 meses comparadas con las prótesis solas.

## Procedimientos paliativos

A los pacientes que no son candidatos a cirugía se les puede colocar, ya sea por vía endoscópica o percutánea, prótesis metálicas o plásticas para disminuir la colestasis y, por lo tanto, la sintomatología que se deriva de ella.

Las prótesis plásticas tienden a ocluirse más rápidamente y requieren ser reemplazadas cada tres meses; por el contrario, las metálicas tienen a permanecer abiertas más tiempo, debido a que tienen un diámetro mayor.

Rara vez se mueven de lugar, por lo que son ampliamente utilizadas.

El dolor se controla con narcóticos por vía oral o percutánea y, de ser necesario, mediante el bloqueo del plexo celiaco.

El trasplante hepático no ha demostrado un incremento en la supervivencia de los pacientes considerados como irresecables, porque hoy en día está contraindicado, ya que se asocia con una recurrencia rápida de la enfermedad y muerte en los primeros tres años. En algunos estudios, el trasplante se ha realizado con quimiorradioterapia preoperatoria, que proporciona una supervivencia a largo plazo en pacientes seleccionados.

## Pronóstico

La supervivencia media de los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático en los casos sin afectación hiliar es de 18 a 30 meses y en los de daño perihiliar es de 12 a 24 meses. Se ha reportado una supervivencia a cinco años de 40% para colangiocarcinoma intrahepático, de 20% para colangiocarcinoma hiliar, y de 20 a 30% para colangiocarcinoma extrahepático distal.

La supervivencia se relaciona con el estadio de la enfermedad, con una media de 6 a 12 meses, y ningún centro ha reportado una supervivencia de cinco años de los pacientes con enfermedad irresecable.

## Medidas preventivas

El aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer del tracto biliar quizá no depende de la radioterapia ni de las técnicas quirúrgicas más avanzadas o agresivas, por lo que los esfuerzos deben estar encaminados a la prevención y la detección temprana.

Los beneficios al suspender el tabaquismo y bajar de peso son obvios. La población en riesgo (pacientes con colangitis esclerosante primaria, cálculos biliares, enfermedades quísticas del árbol biliar, colelitiasis con infección por *Salmonella typhi* e historial familiar de poliposis adenomatosa) necesita ser identificada para poder ofrecerle estrategias preventivas y profilácticas, así como tratamiento temprano.

Existe la necesidad de métodos de tamizaje nuevos y costo–efectivos, como la medición de marcadores en suero, bilis o heces. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria, con atipia en el cepillado citológico, pueden beneficiarse de programas con detección anual de CA 19–9 y CPRE.

Para los pacientes con enfermedad resecable existen nuevos medicamentos promisorios, como el farnesil transferasa y los inhibidores de angiogénesis, y métodos inmunoterapéuticos dirigidos contra antígenos específicos tumorales.

Por último, una vez que se conoce la biología molecular de la transformación de epitelio normal a maligno, puede ser posible la reparación de las mutaciones responsables del fenotipo maligno.

## Cáncer de vesícula biliar

### Epidemiología

Es el tumor maligno más común de la vía biliar, que se presenta con mayor frecuencia en América del Sur —sobre todo en Chile—, Japón y el norte de la India. Es la sexta causa de cáncer del tracto gastrointestinal en EUA, con cerca de 85 700 casos nuevos al año. La mayoría de los casos son diagnosticados después de la presentación clínica, lo cual implica una manifestación tardía de esta enfermedad.

Se presenta más entre las mujeres, con una frecuencia de dos a seis veces mayor que en los hombres. La mayoría de los pacientes son mayores de 65 años de edad y la mayor incidencia ocurre en la octava década de la vida.

### Etiología

No se conoce, pero existen factores fuertemente asociados con este padecimiento, como la litiasis vesicular, la vesícula en porcelana, los pólipos vesiculares, la unión pancreaticobiliar anómala, los carcinógenos, la obesidad, los estrógenos, la adenomiomatosis segmentaria y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es más frecuente en pacientes con cálculos, de los cuales entre 65 y 90% padecen cáncer de vesícula. El tipo de cálculo no se relaciona con una mayor predisposición; sin embargo, se ha observado que en cálculos mayores de 3 cm el riesgo relativo aumenta hasta 10.2%. De cualquier modo, el incremento en el riesgo de cáncer vesicular en pacientes con colelitiasis asintomática es tan bajo que no se indica la colecistectomía profiláctica. En personas mayores de 50 años de edad la incidencia de cáncer vesicular es de alrededor de 0.02% por año.

Las infecciones biliares de origen bacteriano, con o sin cálculos biliares, ocurren en más de 80% de los pacientes con cáncer vesicular. Los diferentes estudios sugieren que la combinación de infección crónica con *Salmonella typhi* y colelitiasis está fuertemente asociada con el cáncer vesicular.

Los pólipos, en especial los mayores de 1 cm, son un fuerte factor de riesgo, por lo que se indica la colecistectomía profiláctica, inclusive en pacientes que no tienen cálculos.

La calcificación de la pared vesicular (vesícula en porcelana), sobre todo cuando se presenta calcificación selectiva de la mucosa (tipos I y III incompleta), son otros factores predisponentes para cáncer vesicular.

Finalmente, la unión pancreatobiliar anormal algunas veces se asocia con quistes de colédoco, los cuales padecen principalmente las personas asiáticas, y con un incremento en el riesgo de cáncer vesicular. Al mismo tiempo, existe un efecto de reflujo con estasis biliar que produce cambios malignos en el epitelio vesicular. En estos pacientes se recomienda la colecistectomía profiláctica con excisión quística.

### Fisiopatología

La evolución de displasia a carcinoma *in situ* y a carcinoma invasivo se desarrolla durante un lapso aproximado de 15 años. Existe un engrosamiento asimétrico de la pared de la vesícula con infiltración en los tejidos vecinos. La mayoría se presentan de manera inicial en el fondo vesicular y a medida que progresan la vesícula se llena de contenido tumoral, pus, moco o litos.

Desde el punto de vista microscópico, las células pueden dividirse en forma tubular, papilar (mejor pronóstico) y nodular. De 80 a 95% son adenocarcinomas, de 2 a 7% son carcinomas anaplásicos, de 1 a 6% son carcinomas de células escamosas y de 1 a 4% son carcinomas adenoescamosos. Algunas alteraciones genéticas asociadas son la mutación en el gen *k–ras*, en 39 a 59% de los pacientes con cáncer de vesícula, y las anormalidades en el gen supresor P53, presente entre 35 y 92% de los pacientes.

De acuerdo con Fahim y col., las vías de diseminación son: directa, linfática, vascular, neural, intraperitoneal e intraductal. La vía directa es la más común e invade con mayor frecuencia los segmentos IV y V del hígado, así como el conducto hepático común. El drenaje venoso vesicular es principalmente hacia el segmento IV, lo cual hace a esta zona más susceptible de metástasis. La diseminación linfática se puede dividir en tres niveles de acuerdo con los ganglios invadidos:

- Nivel 1: ganglios linfáticos alrededor de la vía biliar.
- Nivel 2: ganglios linfáticos pancreaticoduodenales superiores, anteriores y posteriores, ganglios posteriores a la vena porta y los que rodean a la arteria hepática común.
- Nivel 3: ganglios linfáticos celiacos, mesentéricos superiores y paraaórticos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Cuadro clínico

Los principales síntomas que se presentan, aunque de manera tardía e inespecífica, son dolor en el hipocondrio derecho (82%), pérdida de peso (72%), anorexia (74%), náusea y vómito (68%), masa palpable en el hipocondrio derecho (65%), ictericia (44%), distensión abdominal (30%), prurito (20%), hematemesis (2%) y melena (1%). Se debe poner una atención especial a los pacientes con colecistitis crónica litiásica que tengan cambios recientes en los síntomas y dolor.

De acuerdo con la presentación, se encuentran cinco síndromes clínicos:

1. Colecistitis aguda.
2. Colecistitis crónica.
3. Enfermedad biliar, ictericia, pérdida de peso, debilidad general y dolor en el cuadrante superior derecho.
4. Síntomas generales aunados a complicaciones locales del tumor, como fístula o invasión a órganos adyacentes.
5. Sangrado gastrointestinal y obstrucción gastrointestinal alta.

## Diagnóstico

Se hace casi siempre durante la laparotomía o un procedimiento laparoscópico en busca de litiasis vesicular, en la que se encuentra cáncer vesicular en cerca de 1 a 2% de los casos. Otra manera de diagnosticar cáncer de vesícula biliar en estadios avanzados es al realizar un ultrasonido en busca de síntomas abdominales altos.

El diagnóstico se retrasa la mayoría de las veces por la aparición tardía e inespecífica de los síntomas, lo cual conlleva a un diagnóstico en estadios avanzados, por lo que no es sorprendente que la supervivencia a cinco años sea sólo de 5 a 10%.

Los diferentes métodos diagnósticos que se emplean son el ultrasonido, el ultrasonido endoscópico, la tomografía, la resonancia magnética, la angiorresonancia magnética y la colangiografía, entre otros. El ultrasonido es el método inicial más útil, pero también se justifica el uso de la TC o de alguno de los anteriores, para conocer el estadio de la enfermedad y realizar un plan terapéutico.

La tomografía de emisión de positrones (PET) ofrece ventajas en cuanto al diagnóstico de cáncer de vesícula y metástasis a distancia, en comparación con la TC; sin embargo, no presenta un mayor beneficio en cuanto a la detección de invasión linfática regional, cuya sensibilidad es de 75 a 80%, pero su especificidad es baja.

Dentro de los marcadores tumorales que se pueden elevar y brindar indicios de malignidad están el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 19–9. Strom y col. mostraron que los niveles mayores de 4 mg/L de CEA ofrecen una especificidad de 93%, aunque la sensibilidad es baja (50%), en contraste con lo observado en los niveles mayores de 20 U/mL de Ca 19–9, cuya especificidad es de 79% y sensibilidad de 79.4%.

El sistema de estadiaje que se utilizó en un principio fue la clasificación de Nevin y col., que clasifica la patología en cinco etapas de acuerdo con la invasión del tumor:

1. Invasión a mucosa.
2. Invasión de la capa muscular.
3. Extensión a la capa serosa.
4. Invasión transmural y a los ganglios linfáticos vesicales.
5. Extensión directa al hígado o metástasis a distancia.

Esta clasificación fue sustituida por la clasificación TNM, realizada por un consenso entre la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y la Junta del Comité Americano de Cáncer (AJCC), que se basa en la profundidad e invasión tumoral, que se correlacionan con el pronóstico del paciente. La sexta edición es la más reciente, aunque la mayoría de los estudios realizados como guía de tratamiento hasta el momento se basan en la quinta clasificación; por esta razón, las dos se mencionan en los cuadros 52–2 y 52–3.

La invasión a los ganglios linfáticos es muy común y constituye un dato de mal pronóstico. Su frecuencia aumenta en estadios avanzados; los principales ganglios afectados, en orden descendente, son los linfáticos del conducto biliar común, los vesicales, los pancreaticoduodenales, los posteriores, los retroportales y los paraaórticos, entre otros.

## Tratamiento

El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía, aunque por desgracia sólo entre 10 y 30% de los pacientes son candidatos a ella al momento del diagnóstico.

Se realiza una colecistectomía simple o extendida según el estadio. La colecistectomía extendida o radical incluye la extracción de la vesícula, 2 cm del lecho vesicular hepático y la disección de ganglios linfáticos del ligamento hepatoduodenal y retroduodenal, y ganglios de la cabeza del páncreas y celiacos.

**Cuadro 52–2. Clasificación TNM para cáncer de vesícula (5ª ed. 1997)**

| Estadio TNM | Definición |
|---|---|
| 0 | Tis: carcinoma *in situ*<br>N0: sin metástasis linfáticas<br>M0: sin metástasis a distancia |
| I | T1a: invasión a mucosa<br>T1b: invasión a muscular<br>N0<br>M0 |
| II | T2: invasión perimuscular y al tejido conectivo. No hay extensión más allá de la serosa hacia el hígado<br>N0<br>M0 |
| III | T3: el tumor invade la serosa o alguno de los órganos adyacentes directamente, o ambos. Extensión de 2 cm o menos al hígado<br>N1: Metástasis a ganglios regionales y M0<br>T1, N1, M0<br>T2, N1, M0<br>T3, N0, M0 |
| IVA | T4: el tumor se extiende más de 2 cm hacia el hígado o a dos o más órganos adyacentes (vía biliar, estómago, duodeno, colon, páncreas o epiplones) |
| IVB | N0 |

**Cuadro 52–3. Clasificación TNM para cáncer de vesícula (6ª ed.)**

| | |
|---|---|
| **T: tumor primario** | |
| Tx | No se puede localizar tumor primario |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Tis | Carcinoma *in situ* |
| T1 | Tumor que invade la mucosa o la muscular |
| T1a | Invasión de mucosa |
| T1b | Invasión de muscular |
| T2 | Tumor que invade el tejido perimuscular y el tejido conectivo sin extensión hacia la serosa o hacia el hígado |
| T3 | Invade serosa (peritoneo visceral) o directamente el hígado u otro órgano adyacente, como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón o vía biliar extrahepática |
| T4 | Tumor que invade la vena porta o arteria hepática, o invade dos o más órganos o estructuras extrahepáticas |
| **N: ganglios linfáticos regionales** | |
| NX | No se pueden localizar ganglios linfáticos regionales |
| N0 | No hay metástasis a ganglios linfáticos |
| N1 | Metástasis a ganglios linfáticos |
| **M: metástasis** | |
| MX | No se pueden localizar metástasis |
| M0 | No hay metástasis |
| M1 | Metástasis a distancia |
| **Estadio** | |
| Estadio 0 | Tis, N0, M0 |
| Estadio IA | T1, N0, M0 |
| Estadio IB | T2, N0, M0 |
| Estadio IIA | T3, N0, M0 |
| Estadio IIb | T1, T2 o T3, N1, M0 |
| Estadio III | T4, cualquier N, M0 |
| Estadio IV | Cualquier T, cualquier N, M1 |

A esto se le puede agregar una segmentectomía o lobectomía hepática, así como una resección de ganglios paraaórticos o de la vía biliar con una subsecuente pancreatoduodenectomía, según la extensión de la enfermedad.

Algunos grupos japoneses incluyen la pancreatoduodenectomía dentro de la colecistectomía extendida para obtener una morbilidad alta de 26%, pero una mortalidad baja de 2%, con una supervivencia a cinco años hasta de 36%. La cirugía está contraindicada en casos de metástasis al hígado, al peritoneo y a distancia, y ascitis, invasión al ligamento hepatoduodenal y datos de mal pronóstico. La invasión al colon y al duodeno no es una contraindicación absoluta.

Para la toma de una decisión terapéutica, los pacientes se clasifican en tres grupos de acuerdo con la situación en la cual se realiza el diagnóstico. Con base en esto y en el estadio de la enfermedad se podrá adoptar un manejo potencialmente curativo o sólo paliativo.

### *Grupo 1*

Pacientes con cáncer vesicular que se diagnosticaron durante o después de una colecistectomía laparoscópica o abierta en busca de enfermedad benigna.

Se debe sospechar de enfermedad maligna en caso de que se presente una colecistectomía con dificultades. Es de suma importancia el análisis detallado de la pieza quirúrgica.

En el análisis transoperatorio por patología se evidencia la profundidad del tumor.

Si se diagnostica enfermedad maligna en estadios Tis y T1a se indica una colecistectomía simple; en estadio T2 se debe realizar una colecistectomía radical durante el mismo procedimiento o referir al paciente a un centro de tercer nivel.

En caso de encontrar estadios más avanzados se puede añadir una segmentectomía o una lobectomía hepática, u otro tipo de procedimiento complementario dentro de los ya mencionados, de acuerdo con el caso.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### *Grupo 2*

Cáncer de vesícula diagnosticado clínicamente o mediante estudios de control.

En este grupo se encuentran los pacientes en estadios avanzados y la colecistectomía radical se indica sólo en caso de que se pueda realizar una resección completa. No se ha comprobado que exista un mayor beneficio en la supervivencia al recurrir a la colecistectomía radical en pacientes con estadios T3 y T4.

### *Grupo 3*

Cáncer vesicular diagnosticado clínicamente en estadios avanzados.

Sólo se emplean tratamientos paliativos, que incluyen derivaciones percutáneas, endoprótesis y hepatoyeyunoanastomosis para descomprimir la vía biliar, entre otros.

La resección extendida ha mostrado beneficios en la supervivencia de pacientes en estadios T2 N+, T2 N– y T3 N0. Los pacientes en estadios más avanzados no han presentado un mejor pronóstico con la resección extendida.

Las principales complicaciones perioperatorias son colangitis, infección de la herida, falla hepática, neumonía y abscesos intraabdominales. Los pacientes con endoprótesis en el preoperatorio o en el transoperatorio, mayores de 70 años de edad y con pérdida de peso al momento de la presentación, tienen un mayor riesgo de presentar dichas complicaciones.

La radioterapia y la quimioterapia se han empleado de manera aislada y conjunta sin que hasta el momento hayan brindado un beneficio significativo en la supervivencia.

Se ha demostrado cierta mejoría en la supervivencia al añadir quimioterapia adyuvante al tratamiento de pacientes en estadio III.

## Pronóstico

El pronóstico depende principalmente de la etapa en la que se diagnostique la enfermedad. La supervivencia a dos años es de 45% para los pacientes en estadio I, de 15% para los pacientes en estadio II, de 4% para los de estadio III y de 2% para los que están en estadio IV.

## REFERENCIAS


1. Anderson C, Pinson C, Berlin J *et al.:* Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004;9;43–57.
2. Atli M, Kama NA, Yuksek YN *et al.:* Intrabiliary rupture of a hepatic hydatid cyst: associated clinical factors and proper management. *Arch Surg* 2001;136:1249–1255.
3. Balachandran P, Agarwal C, Krishnani N *et al.:* Predictors of long–term survival in patients with gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:848–854.
4. Caturelli E, Bisceglia M, Villani MR *et al.:* CA 19–9 production by a cystadenoma with mesenchymal stroma of the common hepatic duct: a case report. *Liver* 1998;18:221–224.
5. Connor S, Wigmore SJ, Madhavan KK *et al.:* Surgical palliation for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *J Intern Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2005;7:273–277.
6. Den Hoed P *et al.:* Biliary cystadenoma: an uncommon cause of cholestatic jaundice. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:335–336.
7. Dixon E, Vollmer CR, Sahajpa AL *et al.:* An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer. A 12–year study at a North American center. *Ann Surg* 2005:241:117–121.
8. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y *et al.:* Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations. *Digest Surg* 2012;29:23–29.
9. Eckel F, Brunner T, Jelic S: Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. *Ann Oncol* 2011:22:40–44.
10. Endo I, Shimada H, Tanabe M *et al.:* Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:999–1007.
11. Erdogan D, Busch R, Rauws E *et al.:* Obstructive jaundice due to hepatobiliary cystadenoma or cystadenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;21(12):5735–5738.
12. Fu BS, Zhang T, Li H, Yi SH *et al.:* The role of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single–center experience. *Eur Surg Res* 2011;47:218–221.
13. Gómez MT, Morales LC *et al.:* Siete casos de carcinoma de colédoco distal. *Rev Invest Clin* 1995;47:291–295.
14. Gómez F, Mercado MA, Chan C *et al.:* Tumor de vías biliares. Experiencia en tratamiento quirúrgico. *Salud Tabasco* 2003;9:101–105.
15. Hai S, Hirohashi K, Uenishi T *et al.:* Surgical management of cystic hepatic neoplasms. *J Gastroenterol* 2003;38:759–764.
16. Hemming AW, Reed MC, Fujita S *et al.:* Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;241:347–351.
17. Hu XX, Yan LN: Retrospective analysis of prognostic factors after liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma in China: s single–center experience. *Hepato Gastroenterol* 2011;58:1255–1259.
18. Hubens G, Delvaux G, Willems G *et al.:* Papillomatosis of the intra– and extrahepatic bile ducts with involvement of the pancreatic duct. *Hepatogastroenterology* 1991;38:413–418.
19. Jae Hoon Lim, Chin A Yi, Hyo Keun Lim *et al.:* Radiological spectrum of intraductal papillary tumors of the bile ducts. *Korean J Radiol* 2002;3:135–139.
20. Foster JM, Hisakazu Hoshi, Gibbs JF *et al.:* Gallbladder cancer; defining the indications for primary radical resection and radical re–resection. *Ann Surgl Oncol* 2006;14:833–844.

21. Jarnagin W, Winston C: Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *J Intern Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2005;7:244–251.
22. Kawakatsu M, Vilgrain V, Zins M, Vullierme *et al.:* Radiologic features of papillary adenoma and papillomatosis of the biliary tract. *Abdom Imaging* 1997;22:87–90.
23. Khan SA, Davidson BR, Goldin R *et al.:* Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51(Suppl VI):vi1–vi9.
24. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor Robinson SD: Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303–1314.
25. Kim HJ, Kim MH, Lee SK *et al.:* Mucin–hypersecreting bile duct tumor characterized by a striking homology with an intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Endoscopy* 2000;32:389–393.
26. Kim YS, Myung SJ, Kim SY *et al.:* Biliary papillomatosis: clinical, cholangiographic and cholangioscopic findings. *Endoscopy* 1998;30:763–767.
27. Kubota E, Katsumi K, Iida M: Biliary cystadenocarcinoma followed–up as benign cystadenoma for 10 years. *J Gastroenterol* 2003;38:278–282.
28. Lang H, Sotiropoulos GC, Kaiser GM *et al.:* The role of liver transplantation in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Intern Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2005;7:268–272.
29. Lee JH, Hwang DW, Lee SY, Park KM, Lee YJ: The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long–term survival. *Am Surg* 2012;78:471–478.
30. Lee JH: Self–expandable metal stents for malignant distal biliary strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21: 463–480.
31. Lewis WD, Jenkins RL, Rossi RL: Surgical treatment of biliary cystadenoma. A report of 15 cases. *Arch Surg* 1988;123: 563–568.
32. Lim JH, Kim YI, Park CK: Intraductal mucosal–spreading, mucin–producing, peripheral cholangiocarcinoma of the liver. *Abdom Imaging* 2000;25:89–92.
33. Martínez GN, Mondragón SR, Gómez G *et al.:* Factores epidemiológicos y resultado de tratamiento del colangiocarcinoma periférico y perihiliar. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67:4–15.
34. Manouras A, Markogiannakis H, Lagoudianakis E *et al.:* Biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: report of a case and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6062–6069.
35. Masuoka HC, Rosen CB: Transplantation for cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2011;15:699–715.
36. Misra S, Chaturvedi A, Misra S *et al.:* Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167–175.
37. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A *et al.:* Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathological differences between peripheral type and hilar type. *J Gastrointest Surg* 2012:16:540–548.
38. Nakeeb A, Pitt HA: Radiation therapy, chemotherapy and chemorradiation in hilar cholangiocarcinoma. *J Intern Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2005;7:278–282.
39. Nordenstedt H, Mattsson F, El–Serag H, Lagergren J: Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra– and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106:1011–1016.
40. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L *et al.:* Improvement in perioperative and long–term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg* 2012;147:26–34.
41. O'Dell M, Li Huang J, Whitney MCL, Deshpande V *et al.:* KrasG12D and p53 mutation cause primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2012;72:1557–1567.
42. Parikh AA, Aballa EJ, Vauthey JN: Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma. *J Intern Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2005;7:254–258.
43. Palacios E, Shannon M, Solomon C, Guzmán M: Biliary cystadenoma: ultrasound, CT, and MRI. *Gastrointest Radiol* 1990;15:313–316.
44. Parodi A, Fisher D, Giovannini M, Baron T, Conio M: Endoscopic management of hilar cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:105–112.
45. Park JH, Lee DH, Kim HJ *et al.:* Unilocular extrahepatic biliary cystadenoma mimicking choledochal cyst: a case report. *Korean J Radiol* 2004;5:287–290.
46. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik D *et al.:* Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and colangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006;45;43–50.
47. De Groen PC, Gores GJ, Nicholas F *et al.:* Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;28:1368–1378.
48. Rauchfuß F, Uteß F, Schüle S, Dittmar Y, Scheuerlein H *et al.:* Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Chirurg* 2012;83:229–237.
49. Sang Soo Lee, Myung–Hwan Kim, Sung Koo Lee *et al.:* Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:15–23.
50. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR *et al.:* Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303–1314.
51. Singh MK, Facciuto ME: Current management of cholangiocarcinoma. *Mt Sinai J Med* 2012;79:232–245.
52. Steinberg W: The clinical utility of the CA 19–9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350–355.
53. Thomas KT, Welch D, Trueblood A, Sulur *et al.:* Effective treatment of biliary cystadenoma. *Ann Surg* 2005;241:769–773; discusión: 773–775.
54. Yoon KH, Ha HK, Kim CG *et al.:* Malignant papillary neoplasms of the intrahepatic bile ducts: CT and histopathologic features. *AJR* 2000;175:1135–1139.
55. Yusoff AR, Abdul Razak MM, Yoong BK, Vijeyasingam R, Siti ZM: Survival analysis of cholangiocarcinoma: a 10–year experience in Malaysia. *World J Gastroenterol* 2012;18: 458–465.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 53

# Pancreatitis aguda

*Mario César Peláez Luna*

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas que puede involucrar órganos o tejidos adyacentes y distantes. La mayoría de los casos de PA son leves, en general se autolimitan y los pacientes se recuperan totalmente en alrededor de una semana; en los casos leves, las tasas de morbimortalidad son bajísimas. Por el contrario, los episodios graves, que conforman entre 15 y 20% de todos los casos de PA, se asocian con tasas elevadas de complicaciones locales y sistémicas, con una mortalidad de 5 a 10%.

La patogénesis de la PA no está del todo comprendida; sin embargo, varias condiciones han sido identificadas como factores causales, entre los cuales están la litiasis biliar y el alcoholismo crónico, responsables de cerca de 75% de los casos.

## INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Es difícil hacer una estimación exacta de la incidencia de la PA, debido a que los cuadros leves no se pueden diagnosticar con facilidad; de manera similar, pueden ocurrir algunas muertes asociadas con PA antes de hacer el diagnóstico. La incidencia reportada en los países europeos y americanos varía de 4.8 a 24 por cada 100 000 personas; no obstante, estas cifras pueden crecer con el aumento del consumo de alcohol y una mejor capacidad diagnóstica. Los avances en los métodos diagnósticos y terapéuticos son responsables de la disminución en la mortalidad de PA, en especial de los casos graves. Por otro lado, la mortalidad global de todos los episodios de PA es de cerca de 10% (intervalo de 2 a 22%) y la mortalidad de los casos graves suele ser de 30%, sobre todo en los casos con necrosis pancreática. En México, en 2001, la PA fue la decimoséptima causa de muerte, con una prevalencia de 3%.

## ETIOLOGÍA

Las causas de PA son diversas, pero la litiasis biliar es la más común (45%), seguida de la originada por el consumo excesivo de alcohol (35%). Alrededor de 10% de los casos son idiopáticos y el resto tienen diversas causas (cuadro 53–1). Algunos casos pueden representar brotes agudos de pancreatitis crónica subyacente, casi siempre de origen alcohólico.

### Biliar

La obstrucción mecánica del ámpula de Vater puede ser causada por litiasis biliar u otros factores. El paso de litos biliares a través de la papila de Vater es la causa más común de PA.

### Incidencia

Aunque 35% de los episodios de PA son causados por litiasis biliar, sólo de 3 a 7% de los sujetos con litiasis

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 53–1. Etiología de la pancreatitis aguda**

| |
|---|
| **Litiasis biliar** |
| **Etanol** |
| **Infecciones** |
| Parotiditis, hepatitis viral, CMV, VEB, VIH, rubéola, ascariasis, *Mycoplasma*, *M. tuberculosis, Campylobacter jejuni,* virus ECHO, coxsackie B |
| **Metabólica** |
| Hipertrigliceridemia (dislipidemias I, IV y V), hipercalcemia, uremia |
| **Inmunitarias** |
| Lupus eritematoso, otras vasculitis |
| **Tóxicas** |
| Veneno de alacrán, Intoxicación por organofosforados |
| **Postraumática** |
| **Posquirúrgicas** |
| **PosCPRE** |
| Malformaciones congénitas |
| Páncreas *divisum,* coledococele, divertículo periampular, páncreas anular |
| **Fármacos** |
| Diuréticos tiazídicos, sulfonamidas, furosemida, tetraciclinas, estrógenos, pentamidina, azatioprina, procainamida, 1–asparaginasa, nitrofurantoína, 6–mercaptopurina, dDI, alfa metildopa, ácido valproico, metronidazol, cimetidina, ranitidina, acetaminofén, salicilatos, 5–ASA, ergotamina, eritromicina |
| **Otras** |
| Neoplasias, asa ciega duodenal, úlcera péptica penetrada, isquemia, hipertensión maligna, hipotermia, herencia (mutaciones en genes del tripsinógeno catiónico y fibrosis quística) |
| **Idiopática** |

biliar desarrollan PA. El género y el tamaño de los litos pueden ser factores de riesgo. Los hombres con colelitiasis tienen un riesgo mayor de desarrollar PA; sin embargo, debido a que la colelitiasis es más frecuente en las mujeres, son éstas quienes desarrollan eventos de PA con mayor frecuencia.

## Diagnóstico

Se debe sospechar PA biliar si el paciente tiene un historial sugerente de cólico biliar. Además, a todo paciente con un primer episodio de PA se le debe realizar un ultrasonido abdominal en busca de colelitiasis, coledocolitiasis o datos de obstrucción biliar extrahepática. Los estudios de laboratorio obtenidos durante el episodio pueden ayudar en el diagnóstico y en la toma de decisiones. Se ha reportado que una elevación tres veces por encima del valor normal de ALT o mayor de 150 U/L tiene un valor predictivo positivo de 95% para el diagnóstico de PA biliar, mientras que el valor total de bilirrubinas y fosfatasa alcalina no es de utilidad alguna.

Si se sospecha de PA biliar con base en los hallazgos de laboratorio y no existen antecedentes de consumo de alcohol ni otros factores etiológicos, la realización de un ultrasonido endoscópico es de gran utilidad, debido a su capacidad para detectar lesiones o estructuras pequeñas, incluso menores de 5 mm, no visibles por otros métodos, ayudando así a elegir a los pacientes candidatos a tratamiento endoscópico (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) o bien a colecistectomía.

Aun así, en los casos con alta sospecha de etiología biliar se recomienda realizar una colecistectomía con colangiografía durante la hospitalización.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tiene un papel terapéutico, es decir, sólo está indicada en casos de pancreatitis grave con colangitis o datos de obstrucción persistente, o ambos.

## Alcohólica

Cerca de 10% de los alcohólicos crónicos desarrollan episodios de PA. El alcohol puede incrementar la síntesis de enzimas pancreáticas a través de las células acinares, que se cree que son son las responsables de la PA.

## Hipertrigliceridemia

Las concentraciones séricas mayores de 1 000 mg/dL (11 mmol/L) pueden precipitar ataques de PA, pero el mecanismo patogénico es poco claro. La hipertrigliceridemia es la causa de cerca de 1.3 a 3.8% de todos los casos de PA.

## Hipercalcemia

La PA es una complicación poco común de la hipercalcemia originada por cualquier causa. Los mecanismos propuestos incluyen el depósito de calcio en el conducto pancreático y la activación de tripsinógeno mediada por calcio dentro del acino pancreático. Sin embargo, la baja incidencia de PA en sujetos con hipercalcemia crónica indica que existen otros factores asociados o responsables del desarrollo de ataques de PA.

## Mutaciones genéticas

Algunos defectos genéticos se han asociado con una alta penetración en el desarrollo de PA, los cuales incluyen

mutaciones en los codones 29 y 122 del gen del tripsinógeno catiónico o PRSS1, mientras que otras mutaciones se han asociado con una baja penetración en el desarrollo de PA, incluidas las mutaciones en los codones 16, 22 y 23 del gen PRSS1 y del inhibidor de proteasas de serina tipo Kazal 1 o SPINK1, respectivamente, por lo que se ha postulado que estas últimas mutaciones funcionan como modificadores de la enfermedad y no como agentes causales directos. Las mutaciones del gen de la fibrosis quística (CFTR) también se han asociado con el desarrollo de PA.

En la actualidad se considera que un porcentaje de los casos de PA, aunque pequeño, puede ser secundario a causas hereditarias secundarias a trastornos monogénicos y multigénicos. Sin embargo, los factores ambientales desempeñan un papel importante y en la actualidad la función real de estas mutaciones no está bien definida.

## Fármacos

La PA secundaria a medicamentos es poco común. El Centro Suizo de Monitoreo de Fármacos reportó sólo 0.3% de los efectos adversos achacados a los diversos fármacos al desarrollo de PA. La patogénesis de PA inducida por medicamentos puede ser secundaria a una reacción idiosincrásica en algunos casos (6–mercaptopurina, aminosalicilatos, sulfonamidas) por efecto directo tóxico al páncreas (diuréticos, sulfonamidas), y en otros, como en el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por angioedema en el parénquima pancreático.

La lista de medicamentos asociados a PA es vasta; sin embargo, establecer una relación causal certera es difícil, pues generalmente se requiere exponer al paciente de nuevo al agente "sospechoso" para verificar su papel etiológico, lo cual no siempre es posible.

Es por ello que se deben seguir los siguientes criterios para establecer con certeza la relación de un fármaco con el desarrollo de PA:

- Ocurre al tiempo que se utiliza el fármaco en cuestión.
- Se han descartado otras causas de PA.
- Los cuadros de PA se resuelven o dejan de presentarse al suspender el fármaco.
- La PA recurre con la exposición al fármaco en cuestión.

Algunos ejemplos de medicamentos asociados con el desarrollo de PA incluyen antirretrovirales (didanosina, pentamidina), antimicrobianos (metronidazol, stibogluconato, sulfonamidas, tetraciclinas), diuréticos (furosemida, tiazidas), antiinflamatorios (sulindaco, salicilatos, sulfasalazina, 5–ASA), agentes inmunosupresores (L–asparaginasa, azatioprina), anticomiciales (ácido valproico), calcio, estrógenos y tamoxifeno (estos dos últimos pueden actuar al causar hipertrigliceridemia).

## Infección

La información disponible acerca de la asociación entre agentes infecciosos y el desarrollo de PA proviene de reportes de casos aislados; la variedad de éstos dificulta su interpretación, así como el establecimiento de una relación causal con la PA, sobre todo porque en la mayoría no fueron completamente excluidas otras causas de PA o porque la definición y criterios diagnósticos de PA y de infección no fueron adecuados.

Los casos de PA asociados con causas infecciosas pueden clasificarse de acuerdo con las siguientes definiciones:

a. Definitivo, si el organismo estaba presente en el parénquima o los ductos pancreáticos, demostrado mediante tinciones especiales o cultivo.
b. Probable, si el organismo fue cultivado en el jugo pancreático o en la sangre, o si existió evidencia serológica de infección aguda.
c. Posible, si el organismo fue cultivado en otros sitios distintos del páncreas o la sangre, o si sólo existió evidencia serológica de infección aguda.

Usando estas definiciones, los casos en los que la PA fue causada por algún agente infeccioso incluyen virus (sarampión, coxsackievirus, hepatitis B, citomegalovirus, varicela zoster, herpes simple) bacterias (*Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella),* hongos *(Aspergillus)* y parásitos (*Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris).* Se desconoce la frecuencia con la que estas infecciones provocan PA.

## Trauma

Una contusión o herida penetrante pueden dañar el páncreas, aunque las lesiones son poco comunes debido a la localización retroperitoneal de la glándula.

El trauma puede variar su gravedad y constituir una contusión leve o una herida por aplastamiento grave; esta última casi siempre ocurre en el punto en el que el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

páncreas cruza la espina vertebral. Este tipo de heridas pueden provocar una ruptura aguda del conducto pancreático y ascitis pancreática.

### Páncreas *divisum*

Es una variante anatómica común que se encuentra en cerca de 10% de la población general. Su relación causal con la PA es aún motivo de debate y controversia. Basado en estudios detallados que han mostrado que la incidencia de páncreas *divisum* es la misma en sujetos con y sin PA, los autores de este capítulo piensan que no existe una asociación causal entre el páncreas *divisum* y la PA.

### Trastornos vasculares

La isquemia pancreática es una causa poco común de PA. Existen reportes de casos sobre PA secundaria a isquemia vascular, que incluyen:

- Vasculitis (lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa).
- Ateroembolismo.
- Hipotensión transoperatoria.
- Choque hemorrágico.

### Poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Entre 35 y 70% de los casos que se someten a una poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica presentan hiperamilasemia asintomática, por lo que la elevación enzimática no es suficiente para diagnosticar PA.

El diagnóstico posterior a la CPRE incluye hiperamilasemia, con niveles tres veces mayores de los valores séricos normales asociados con dolor abdominal epigástrico intenso y persistente acompañado de náusea y vómito.

Con esta información, cerca de 3% de los pacientes que se someten a CPRE diagnóstica, 5% de los que se someten a CPRE terapéutica y hasta 25% de los que se someten a una manometría del esfínter de Oddi desarrollan PA.

El riesgo de PA luego de la CPRE depende de varios factores, que incluyen experiencia del endoscopista, dificultad de la canulación y esfinterotomía, entre otros, que reportan un riesgo de 2 a 10%.

### Idiopática

Ocurre entre 15 y 20% de los casos de PA. Este término se refiere cuando no se identifica la causa del ataque de PA y después de una búsqueda exhaustiva que incluye historial clínico (alcoholismo, antecedentes familiares) y exámenes de laboratorio y gabinete (litiasis, hiperlipidemia, hipercalcemia).

Otros métodos diagnósticos más complicados disponibles en centros de alta especialización incluyen imagen por resonancia magnética, pancreatorresonancia, ultrasonido endoscópico, CPRE, búsqueda de microlitiasis en bilis, manometría del esfínter de Oddi y pruebas genéticas en búsqueda de mutaciones en los genes PRSS1, SPINK1 y CFTR.

Cuán extensa debe ser la búsqueda de la causa de PA después de un primer episodio sin etiología evidente es motivo de debate. En un estudio retrospectivo sólo uno de 31 pacientes con un primer episodio de PA idiopática sufrieron otro cuadro en los siguientes 36 meses. Esto indica que no es necesaria una investigación extensa en busca de causas infrecuentes de PA después de un primer episodio de PA idiopática.

No existe un consenso acerca de cómo debe hacerse la evaluación diagnóstica de casos con PA idiopática recurrente, por lo que se recomienda referir estos casos a especialistas o centros de alta especialidad.

## FISIOPATOLOGÍA

En condiciones óptimas las enzimas pancreáticas son excretadas en forma de cimógenos que se activan en la luz duodenal. Para que esto suceda, el páncreas requiere el funcionamiento adecuado de una serie de mecanismos, que incluyen:

a. Almacenamiento y excreción de la enzimas en forma de cimógeno.
b. Activación de las enzimas pancreáticas dentro de la luz duodenal.
c. Producción del inhibidor de tripsina.
d. Gradiente de presión intraductal que facilita el flujo del jugo pancreático hacia el duodeno.
e. Regulación de las concentraciones de calcio intracelular.

Cualquier alteración en uno o más de estos mecanismos favorece la activación prematura de las enzimas pancreáticas y el consecuente desarrollo de PA. La PA se puede dividir en tres etapas clínicas:

1. Etapa de inicio: dura algunas horas; durante esta etapa ocurre la activación prematura y anormal de las enzimas pancreáticas. La autoactivación del tripsinógeno marca el inicio de la PA, posterior a lo cual se desencadenan el reclutamiento y la activación de polimorfonucleares.
2. Etapa temprana: comprende aproximadamente las primeras dos semanas de la PA. Durante esta etapa la activación anormal de las enzimas pancreáticas provoca alteraciones en la microcirculación y activación de macrófagos; en algunos casos produce diversos grados de necrosis pancreática, además de que se inicia una respuesta inflamatoria local y sistémica. La intensidad de esta respuesta inflamatoria y su asociación a complicaciones locales y sistémicas son las que determinan la gravedad del cuadro. La mayoría de las defunciones observadas en esta etapa son secundarias a respuesta inflamatoria y falla orgánica, pero un pequeño porcentaje se deben a complicaciones infecciosas.
3. Etapa tardía: comprende entre tres y cuatro semanas de evolución. En los casos graves de falla orgánica y necrosis pancreática se favorecen la translocación bacteriana intestinal, la infección necrosante y el desarrollo de infecciones locales y sistémicas, que son la principal complicación y causa de muerte en esta etapa.

## CUADRO CLÍNICO

Su presentación clínica es extremadamente variable; los hallazgos clínicos representan la respuesta inflamatoria local o sistémica con alteraciones metabólicas e insuficiencia de los órganos afectados, cuya intensidad depende por completo de la gravedad de la inflamación pancreática. Así, el espectro clínico de la PA tiene desde casos leves que se presentan sólo con malestar abdominal inespecífico hasta casos en estado de choque y falla orgánica múltiple.

La mayoría de los pacientes (de 95 a 100%) presentan dolor abdominal localizado en el epigastrio, de tipo transfictivo, constante y de duración prolongada, que se alivia parcialmente si el paciente se coloca en posición de decúbito lateral o posición en "gatillo"; se puede acompañar de náusea y vómito (de 70 a 90%), los cuales no modifican el dolor; además, los pacientes pueden presentar fiebre (de 70 a 85%), hipotensión (de 20 a 40%), alteraciones mentales (de 20 a 35%), signos de Grey–Turner y de Cullen (< 5%), y necrosis grasa subcutánea (< 1%).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PA se realiza a través del análisis conjunto de los hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos, debiendo estar presentes dos de estos tres factores.

Generalmente son el dolor abdominal típico y la elevación de los niveles séricos de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) los parámetros más importantes y frecuentes para el establecimiento del diagnóstico. Sólo en los casos de dolor abdominal atípico o sin elevación importante en los niveles serios de amilasa y lipasa se requerirán estudios de imagen.

### Amilasa

Se produce en las glándulas salivales y pancreáticas, aunque se han descrito otras isoformas. Entre 2 y 12 h después del inicio de los síntomas se elevan los niveles séricos, con un pico de concentración máxima en las primeras 48 h, que vuelven a la normalidad entre 3 y 5 días después del inicio del cuadro. Su sensibilidad es afectada por situaciones comórbidas, como hipertrigliceridemia (dificulta su medición) y alcoholismo (provoca elevaciones nulas o mínimas), que producen resultados falsos negativos. Los resultados falsos positivos ocurren en presencia de cualquier proceso inflamatorio intraabdominal (peritonitis, isquemia intestinal) y de las glándulas salivales, y en pacientes con insuficiencia renal, debido a que 25% de la amilasa es excretada en la orina.

La medición sérica de la isoforma pancreática de amilasa no incrementa significativamente la sensibilidad ni la especificidad diagnóstica de PA. La mejor especificidad diagnóstica (casi 100%) se logra cuando ocurre una elevación de amilasa sérica tres veces mayor de los valores de referencia normales en conjunto con un cuadro clínico compatible. Sin embargo, la sensibilidad de este punto de corte es menor de 60%. Alrededor de 10 a 30% de los casos ocurren con niveles normales de amilasa.

La amilasa urinaria puede permanecer elevada entre 7 y 10 días, y ser de utilidad para establecer el diagnóstico después de varios días de evolución o en casos de hiperlipidemia y macroamilasemia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Lipasa

Incrementa sus niveles séricos durante las primeras cuatro a ocho horas después del inicio de los síntomas, logra sus niveles máximos a las 24 h y se normaliza entre 8 y 14 días.

También presenta ciertas limitaciones.

Los resultados falsos positivos ocurren en presencia de eventos inflamatorios abdominales de otras etiologías, en insuficiencia renal y en procesos inflamatorios de las glándulas linguales.

A diferencia de la amilasa, los niveles de lipasa suelen incrementarse en gran medida durante el consumo de alcohol, por lo que una relación lipasa–amilasa > 3 debe hacer sospechar la existencia de etiología alcohólica de la PA.

Aunque ambas enzimas tienen una capacidad diagnóstica semejante y se ha llegado a postular que la medición de una sola podría ser suficiente para establecer el diagnóstico de PA, la medición simultánea de ellas proporciona información adicional relevante en relación con la posible etiología de la PA.

La determinación de los niveles séricos de tripsina, quimiotripsina, elastasa, ribonucleasa, fosfolipasa y tripsinógeno urinario es útil, aunque su disponibilidad es limitada y no aporta mayor información que las enzimas previas (cuadro 53–2).

**Cuadro 53–2. Causas de elevación de la amilasa y la lipasa**

| |
|---|
| **Pancreáticas** |
| Pancreatitis, cáncer, obstrucción drenaje pancreático, trauma (heridas abdominales, cirugía, CPRE), seudoquistes, ascitis pancreática, tumores productores de secretina o CCK |
| **Glándulas salivales** |
| Trauma, infecciones (parotiditis), radiación, obstrucciones ductales |
| **Insuficiencia renal** |
| **Intraabdominales** |
| Úlcera péptica perforada, isquemia mesentérica, obstrucción intestinal, apendicitis aguda |
| **Pulmonares** |
| Neumonía, tuberculosis, cáncer |
| **Tumores malignos** |
| Ovario, próstata, pulmón |
| **Misceláneos** |
| Cetoacidosis diabética, trauma cerebral, quemaduras térmicas, estados posquirúrgicos, embarazo, embarazo ectópico roto, quistes ováricos |

## PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Ayudan a distinguir una pancreatitis biliar de una no biliar. Esta diferenciación es de suma importancia, pues originará decisiones terapéuticas importantes.

Un cuadro clínico sugerente más la combinación con elevación sérica de amilasa y lipasa (relación amilasa/lipasa > 5) y niveles de ALT > 150 UI/dL (elevación > tres veces lo normal) tiene un valor predictivo positivo de 95% para diagnosticar PA biliar; sin embargo, sólo 50% de los pacientes con PA biliar presentan elevaciones significativas de esta enzima hepática.

La elevación de ALT en PA indica un origen biliar, aunque debe interpretarse conjuntamente con los hallazgos ultrasonográficos; no obstante, los valores normales no descartan un origen biliar de los síntomas.

Los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina son útiles en los casos en los que el origen biliar de la PA es certero, pues sus niveles ayudan a predecir la presencia de litos residuales en la vía biliar y a evaluar la necesidad de una colangiografía endoscópica antes del tratamiento quirúrgico (colecistectomía) o durante el mismo.

## IMAGEN

Estos estudios permiten identificar posibles factores etiológicos (litiasis biliar) y complicaciones, además de realizar diagnóstico diferencial mediante la observación de hallazgos específicos o inespecíficos; los más empleados son:

### Radiología convencional

La placa simple de abdomen es útil para apoyar el diagnóstico de pancreatitis aguda a través de signos radiológicos indirectos, como son íleo reflejo en hemiabdomen, dilatación segmentaria del colon transverso y ascendente, desaparición de la grasa preperitoneal, borramiento del psoas izquierdo y presencia de ascitis. La telerradiografía de tórax suele mostrar una elevación del hemidiafragma, con hipomotilidad, derrame pleural y atelectasia laminar basal izquierda.

### Ultrasonido

Es de gran utilidad, ya que ayuda a identificar la dilatación de los conductos biliares y establecer un diagnós-

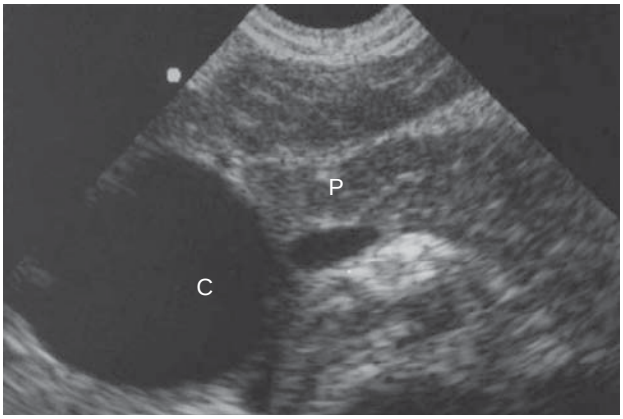



**Figura 53–1.** Ultrasonido que revela el aumento del tamaño del páncreas (P), sobre todo del cuerpo y de la cola; se aprecia un asa de colon (C) dilatado.

tico de litiasis biliar en 95% de los casos, así como cambios en el tamaño del páncreas, zonas de diferente ecogenicidad en el parénquima y pérdida de los contornos del órgano. El problema principal es que en 30% de los casos no permite identificar con precisión la necrosis pancreática (figura 53–1).

### Tomografía axial computarizada

En la actualidad es el procedimiento de mayor utilidad para determinar la existencia de necrosis, que además permite evaluar las complicaciones locales y la gravedad de las lesiones. Su valor predictivo tiene una especificidad de 92% y una sensibilidad de 90% cuando se practica después de las primeras 48 h de iniciado el cuadro. También permite determinar con seguridad la evolución de la enfermedad y detectar la presencia de complicaciones, sobre todo de colecciones líquidas e infección de la necrosis, así como la presencia de seudoquistes. Es conveniente efectuar estudios de tomografía axial computarizada (TAC) dinámica con el empleo de medio de contraste oral y endovenoso, para determinar mejor la magnitud de las lesiones (figura 53–2).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La amilasa y la lipasa se producen también en otros órganos diferentes del páncreas; además, los niveles séricos de estas enzimas pueden incrementarse en diversas patologías intraabdominales y extraabdominales, por lo

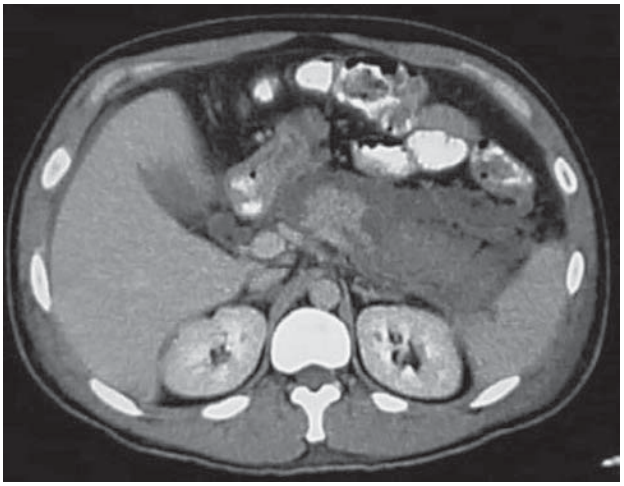


**Figura 53–2.** Tomografía dinámica en la que se aprecia una pancreatitis aguda con una extensa zona de necrosis pancreática.

que el número de diagnósticos diferenciales es grande (cuadro 53–2).

## PRONÓSTICO

Un punto crucial en el manejo de la PA lo constituye la identificación temprana de casos con riesgo de desarrollar complicaciones, las cuales pueden prevenirse o tratarse oportunamente.

En la actualidad existen múltiples escalas de pronóstico que auxilian en la detección oportuna de los casos que se beneficiarán con el uso de medidas terapéuticas especializadas (ingreso a cuidados intensivos, antibióticos, apoyo nutricional, cirugía, etc.). La más conocida es la propuesta por Ranson, aunque no siempre es posible aplicarla en forma correcta (cuadro 53–3).

En el INCMNSZ se ha propuesto un sistema de evaluación más sencillo y accesible con la misma utilidad y eficacia clínica que los criterios de Ranson (cuadro 53–4).

Además de este sistema pronóstico, en el mismo Instituto se realizaron dos estudios que demostraron que el IMC > 25 kg/m$^2$ y la distribución de grasa corporal de tipo androide (especificada mediante la determinación del índice cintura–cadera) se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones. Otras escalas y mediciones útiles son APACHE–II, APACHE–O (incluye determinación de IMC), criterios de Glasgow (modificados de Ranson para PA biliar) y Balthazar (criterios tomográficos que evalúan la extensión y la presencia de inflama-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 53–3. Criterios pronósticos de Ranson**

| 24 horas | | 48 horas | |
|---|---|---|---|
| **Criterios de Ranson** | **Criterios de Glasgow (PA biliar)** | **Criterios de Ranson** | **Criterios de Glasgow (PA biliar)** |
| Edad > 55 años | > 70 años | Baja de hematócrito > 10% | Igual |
| Leucocitos > 16 000 | > 18 000 | Elevación BUN > 5 mg/dL | > 2 mg/dL |
| DHL > 350 UI/L | > 400 UI/L | Calcio sérico < 8 mg/dL | Igual |
| AST > 250 UI/L | > 250 UI/L | $PaO_2$ < 60 mmHg | Igual |
| Glucosa > 200 mg/dL | > 220 mg/dL | Exceso de base > 4 mEq/L | > 5 mEq/L |
| | | Atrapamiento de líquidos > 6 L | > 4 L |

| Mortalidad asociada con la EN PA de acuerdo con el puntaje de Ranson | |
|---|---|
| **Número de criterios presentes** | **Mortalidad asociada** |
| 0 a 2 | 1% |
| 3 a 4 | 16% |
| 5 a 6 | 40% |
| 7 a 8 | 100% |

ción y necrosis pancreática, así como la presencia de colecciones líquidas) (cuadro 53–5).

Cada escala otorga una puntuación mediante la cual se predice que la PA será leve o grave, ya que ayudan a identificar los casos con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones que requerirán de un tratamiento agresivo. En 1993 se publicaron los Criterios de Atlanta que, a diferencia de las escalas pronósticas, definen en forma *a posteriori* los casos que tuvieron un curso grave de acuerdo con el tipo de complicaciones que desarrollaron.

**Cuadro 53–4. Criterios del INCMNSZ**

| | |
|---|---|
| 1. Alteraciones hemodinámicas: | Frecuencia cardiaca > 100/min<br>Tensión arterial < 100 mmHg (sistólica) |
| 2. Alteraciones hematológicas: | Leucocitos > 16 000<br>Bandas > 10% |
| 3. Alteraciones metabólicas: | Hiperglucemia > 200 mg/dL<br>Hipocalcemia < 8 mg/dL<br>Acidosis metabólica |
| 4. Alteraciones renales: | BUN incrementado más de dos veces su valor normal |
| 5. Alteraciones abdominales: | Ascitis |

| Morbilidad y mortalidad asociada con las alteraciones presentes en la PA según los criterios del INCMNSZ | | |
|---|---|---|
| **Número de alteraciones** | **Morbilidad** | **Mortalidad** |
| 0 | 0% | 0% |
| 1 | 24% | 0% |
| 2 | 53% | 11% |
| 3 | 59% | 29% |
| 4 | 100% | 67% |
| 5 | 100% | 71% |

## TRATAMIENTO Y MANEJO

El tratamiento de cualquier episodio de PA debe individualizarse, pues cada caso sigue una evolución diferente, dependiendo de la gravedad y del número y tipo de las complicaciones. Hay que hacer un estrecho monitoreo de la evolución de cada individuo y aplicar las medidas preventivas y terapéuticas necesarias (figura 53–3).

El primer paso es identificar y corregir la causa y el factor precipitante, además de tratar de limitar el proceso y la respuesta inflamatoria. Los ejemplos incluyen cese de medicamentos asociados con el desarrollo de PA, tratamiento de hipercalcemia y CPRE de urgencia en casos de PA biliar asociada con colangitis.

Independientemente de la gravedad y la etiología, la mayoría de los casos de PA se benefician con las siguientes medidas al inicio del cuadro:

1. Ayuno.
2. Control del dolor con analgésicos (iniciando con antiinflamatorios no esteroideos y llegar hasta narcóticos, como la meperidina, de acuerdo con el alivio del dolor que reporte cada paciente) (no se recomienda el uso de morfina ni sus derivados, pues provocan contracción del esfínter de Oddi).
3. Líquidos intravenosos (soluciones cristaloides).
4. Sonda nasogástrica (en casos de íleo prolongado, náuseas o vómito persistente).

**Cuadro 53–5. Criterios pronósticos tomográficos de Balthazar**

| Grado | Hallazgo | Puntaje |
|---|---|---|
| A | Páncreas normal | 0 |
| B | Inflamación focal o difusa del páncreas | 1 |
| C | Inflamación del páncreas y grasa peripancreática | 2 |
| D | Grado C + presencia de una colección peripancreática | 3 |
| E | Grado C + presencia de dos o más colecciones líquidas o gas peripancreático | 4 |
| **Necrosis pancreática** | | **Puntaje** |
| Ausente | | 0 |
| 30% | | 2 |
| 30 a 50% | | 4 |
| > 50% | | 6 |
| **Morbimortalidad asociada con la PA según el puntaje de índice de Balthazar** | | |
| 0 a 3 | 8% | 3% |
| 7 a 10 | 92% | 17% |

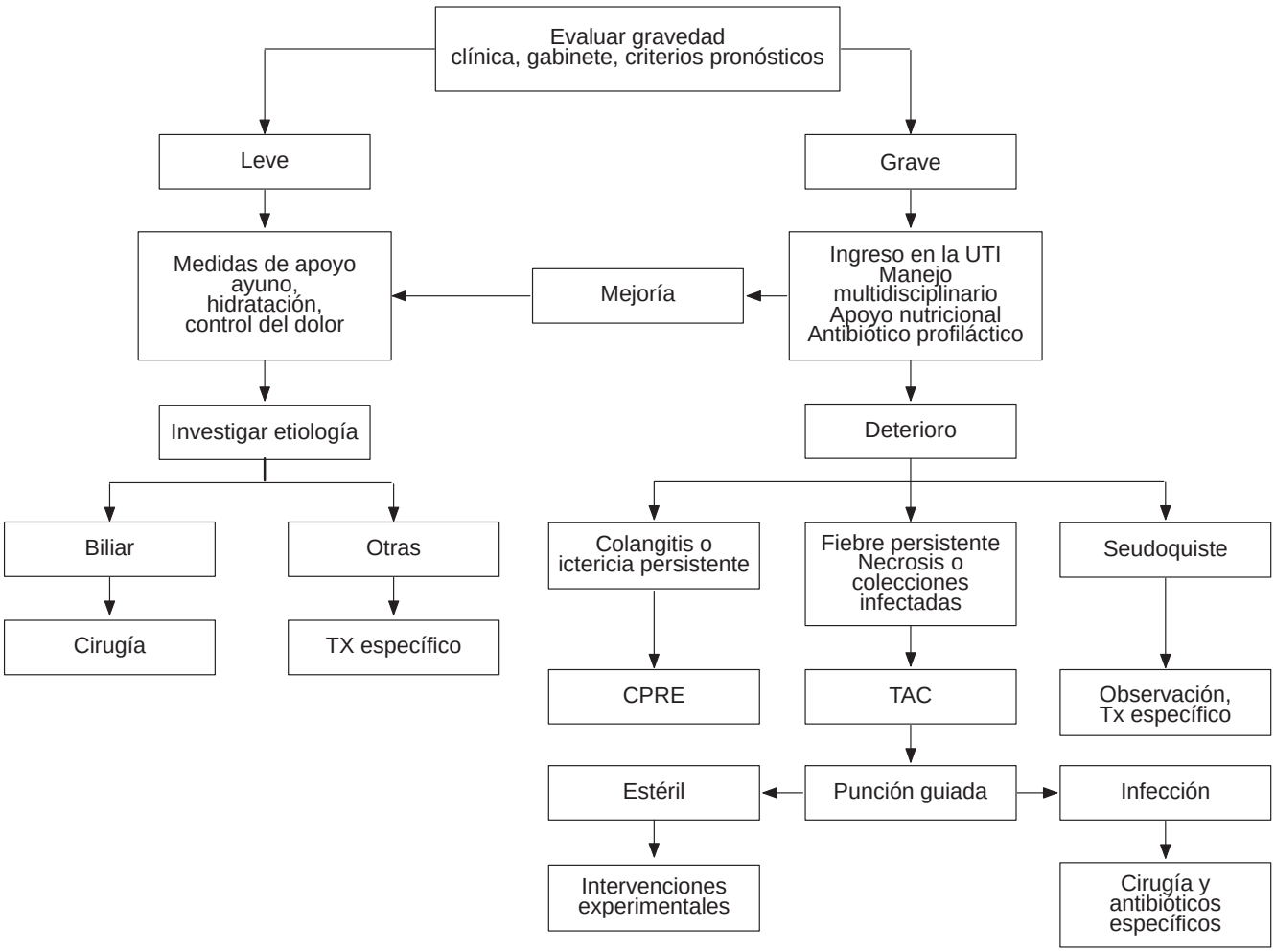



**Figura 53–3.** Algoritmo del manejo de la pancreatitis aguda. Tx: tratamiento; TAC: tomografía axial computarizada; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. Monitoreo de la glucemia capilar y aplicación de insulina R según los requerimientos.
6. Oxígeno suplementario.
7. Uso de inhibidores de bomba de protones o bloqueadores $H_2$.

Además de estas medidas, los casos graves requerirán maniobras invasivas y cuidados intensivos dirigidos a prevenir y tratar las complicaciones locales y sistémicas, por lo que en forma simultánea al inicio de las medidas de apoyo iniciales e identificación de la causa se debe establecer la gravedad del cuadro, para así seleccionar los casos que necesitarán y se beneficiaran con el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La elevada morbimortalidad de los casos graves es una de las razones por las que existe un número importante de estudios clínicos enfocados a comprender mejor su evolución y mejorar su tratamiento. Es por esto que en los siguientes párrafos se discuten con mayor detalle algunos de los estudios en los cuales se basan los lineamentos actuales del manejo de la PAG.

## TRATAMIENTO MÉDICO

### Medidas de apoyo

Todos los casos de PAG deben ser admitidos y referidos a centros que cuenten con un equipo multidisciplinario (internistas, intensivistas, cirujanos, nutriólogos y gastroenterólogos) y unidad de cuidados intensivos, en la cual se pueden monitorear de manera apropiada las funciones renales, circulatorias, hepatobiliares y pulmonares, entre otras.

En los casos graves se atrapan líquidos, por lo que la administración enérgica de líquidos intravenosos es de suma importancia.

Los diversos estudios proponen la administración de entre 250 y 300 $cm^3$ IV por hora si la función cardiovascular lo permite, debido a que la hemoconcentración se ha asociado con el desarrollo de necrosis pancreática.

La mejor forma de monitorear la administración adecuada de líquidos es mediante el gasto urinario y las presiones intracavitarias cardiacas o presiones de llenado cardiaco.

Si a pesar de una administración adecuada de líquidos persiste un gasto urinario bajo relacionado con edema periférico y pulmonar, se debe considerar el posible desarrollo de una necrosis tubular aguda.

El monitoreo y el apoyo de la función pulmonar se realizan mediante la saturación arterial de oxígeno y la administración de oxígeno suplementario con el objetivo de mantener la primera en un porcentaje igual o mayor de 95%.

Los pacientes con falla pulmonar o ventilatoria requerirán apoyo con ventilación mecánica.

Un aspecto que generalmente no se considera es la profilaxis contra trombosis venosa profunda, en la que los pacientes permanecen postrados en cama durante periodos prolongados, debido a un riesgo teóricamente elevado de hemorragia pancreática por el uso de anticoagulantes. La compresión neumática intermitente es el método preferido en algunos centros.

### Manejo de dolor

Esto es importante debido a que el dolor abdominal no controlado contribuye a una función ventilatoria defectuosa, así como a la inestabilidad hemodinámica. El control adecuado casi siempre se logra con la administración intravenosa de opiáceos. De ellos, el medicamento más recomendado y usado es la meperidina, pues la morfina, que es más potente, se asocia con un incremento en la presión del esfínter de Oddi. En los sitios donde no se dispone de meperidina o en caso de que el paciente requiera dosis elevadas para controlar el dolor, se recomienda el uso de fentanilo en dosis individualizadas, que sigan un esquema de dosis–respuesta sin sobrepasar la dosis diaria máxima, así como el desarrollo de efectos secundarios.

### Prevención de complicaciones infecciosas

La principal causa de morbimortalidad en la PAG es la necrosis infectada. Cerca de 30% de los casos con PAG desarrollan infección pancreática y son los mismos sujetos los que tienden a presentar una necrosis más extensa comparados con los que tienen necrosis estéril. En general, la infección de necrosis ocurre de manera tardía en el curso de la enfermedad y suele detectarse por punción dirigida por USG o TAC en el sitio de las colecciones pancreáticas o peripancreáticas (figura 53–4).

La mayoría de las infecciones (75%) son monomicrobianas y están causadas por enteropatógenos gramnegativos. Las infecciones por grampositivos u hongos son raras y se presentan más en los casos en los que se usaron antibióticos profilácticos durante más de dos semanas.

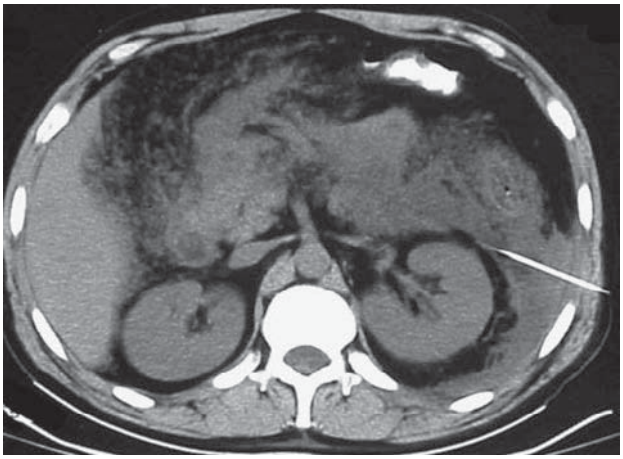


**Figura 53–4.** Pancreatitis aguda con necrosis; se efectúa una punción aspiración para detectar infección.

Se han estudiado varias estrategias para disminuir las infecciones en la PAG:

- Nutrición enteral.
- Descontaminación selectiva del intestino con antibióticos no absorbibles.
- Administración profiláctica de antibióticos sistémicos.

## Nutrición enteral

Evita las infecciones relacionadas con las líneas de alimentación parenteral que suelen permanecer durante largos periodos, además de que mantiene la integridad de la barrera intestinal y disminuye la frecuencia de translocación bacteriana, por lo que se recomienda concluir el ayuno lo más pronto posible.

No existen pruebas claras de cuándo y con qué alimentos suspender el ayuno. En general, cuando el dolor abdominal desaparece y no existen complicaciones, se puede reiniciar la vía oral con líquidos (200 mL cada 4 a 6 h) y, si son tolerados, al día siguiente se puede cambiar a dieta blanda y luego a dieta sólida baja en grasa.

## Descontaminación selectiva del intestino con antibióticos no absorbibles

Se basa en el hecho de que el origen de las infecciones bacterianas constituye una translocación de bacterias del intestino al torrente sanguíneo, debido a que el ayuno prolongado atrofia las vellosidades intestinales, y se relaciona con un mal funcionamiento de la barrera intestinal. Así, la reducción de bacterias en la luz intestinal mediante el uso de antibióticos no absorbibles disminuye el riesgo de infección; incluso se ha reportado que disminuye las tasas de mortalidad aunque se requieren más y mejores estudios para aclarar por completo la función de la descontaminación intestinal.

## Administración profiláctica de antibióticos sistémicos

El uso profiláctico de antibióticos en la PAG es motivo de debate, debido a que los diversos estudios que han analizado sus ventajas y desventajas han reportado resultados discrepantes. Dicha diferencia entre los resultados de diversos estudios se debe a la inclusión de un grupo muy heterogéneo de pacientes, al uso de diferentes definiciones de gravedad y a los diseños con objetivos, antibióticos, criterios de inclusión y exclusión diferentes, que dificultan la comparación entre ellos.

Especialmente el uso de diferentes antibióticos cobra importancia si se considera que no todos los antibióticos disponibles logran una adecuada penetración y concentración en el tejido pancreático. De acuerdo con estudios en humanos y animales, los antibióticos con mejor penetración pancreática incluyen: imipenem, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y metronidazol, no así los aminoglucósidos y las cefalosporinas de primera generación.

Un par de metaanálisis donde se incluyeron 12 ensayos clínicos controlados concluyeron que el uso profiláctico de antibióticos reduce la mortalidad, pero que su beneficio está limitado a los casos de PAG que recibieron antibióticos de amplio espectro, capaces de penetrar en el tejido pancreático.

Sin embargo, un ensayo clínico alemán, controlado y multicéntrico, no encontró ningún beneficio con la administración profiláctica de ciprofloxacina y metronidazol en comparación con el placebo. En contra del uso profiláctico de antibióticos está el argumento de que su uso incrementa la selección de organismos resistentes, así como el riesgo de desarrollo de infecciones por hongos. Aunque hay quienes sugieren el uso profiláctico de antifúngicos, aún se requieren más estudios y validez.

Finalmente, un metaanálisis de cinco ensayos clínicos controlados demostró que el uso profiláctico de antibióticos disminuye la incidencia de sepsis y mortalidad, mas no previene el desarrollo de necrosis, aunque el subgrupo de pacientes que recibieron antibióticos, en especial imipenem, tuvieron una reducción en la incidencia de necrosis.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Considerando los resultados actuales, parece adecuado recomendar el uso profiláctico de imipenem en los casos con PAG asociada con necrosis y falla orgánica.

El uso de alimentación enteral, en vez de nutrición parenteral total, puede influir la incidencia de infecciones en la PAG.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Existe un porcentaje de pacientes que a pesar de un tratamiento médico adecuado presentan un deterioro de su estado general. La mayoría de los casos con evolución desfavorable se deben a complicaciones sépticas o factores que perpetúan la lesión, como son: necrosis, colecciones infectadas o persistencia de obstrucción biliar. En los dos primeros casos se recomienda realizar una aspiración guiada por TAC del contenido de las lesiones que se sospecha que están contaminadas. La evidencia de infección lleva al drenaje quirúrgico inmediato además de tratamiento antibiótico específico. Es importante tener en cuenta el tiempo de evolución de la PA en este momento, pues durante las dos primeras semanas el tejido necrótico es espeso y mal delimitado y es hasta entre tres y cuatro semanas después cuando se licua y se facilita su tratamiento.

En cuanto al deterioro por persistencia de obstrucción biliar, es importante recordar que en la mayoría de las PA biliares, incluso las graves, hay un paso espontáneo de los cálculos y el tratamiento conservador permite la recuperación del paciente.

Sólo en los casos de deterioro o persistencia con indicios de ictericia obstructiva o sepsis biliar se recomienda realizar una CPRE y una esfinterotomía, para después practicar una colecistectomía.

En 2002 se reunió en Heidelberg, Alemania, la Asociación Internacional de Pancreatología (IAP) para proponer lineamientos precisos acerca del tratamiento quirúrgico de la PA:

1. El uso de antibióticos profilácticos de amplio espectro reducen los índices de infección en los casos de PA necrosante demostrada en la TAC, pero no tienen un impacto en la supervivencia.
2. La punción con aguja fina para el estudio bacteriológico debe realizarse para tratar de diferenciar la necrosis estéril de la necrosis infectada en pacientes con sospecha de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La complicación del procedimiento es baja y la tinción de Gram del cultivo tiene una sensibilidad de 88% y una especificidad de 90%.
3. La necrosis pancreática infectada en pacientes con signos y síntomas de sepsis constituye una indicación para el tratamiento quirúrgico.
4. La necrosis pancreática estéril debe manejarse de manera conservadora. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para casos seleccionados.
5. El tratamiento quirúrgico temprano (primeros 14 días) no es recomendable en pacientes con PA necrosante, excepto en los casos en que exista una indicación específica.
6. El tratamiento quirúrgico y otras formas de intervención (punción percutánea o invasión mínima) deben tratar de preservar el órgano. Se recomienda una necrosectomía y una debridación, combinadas con el manejo posoperatorio que incluya la evacuación de los exudados y los restos retroperitoneales.
7. La colecistectomía debe llevarse a cabo para evitar la recurrencia de PA biliar.
8. En casos de PA biliar leve, la colecistectomía debe ejecutarse tan pronto el paciente se recupere del evento agudo e idealmente deberá llevarse a cabo durante la misma hospitalización.
9. En caos de PA biliar grave, la colecistectomía deberá diferirse hasta la resolución del proceso inflamatorio y la recuperación clínica. La esfinterotomía endoscópica es una alternativa para la colecistectomía en los pacientes a los que no se les puede realizar el procedimiento quirúrgico por riesgo elevado. Sin embargo, existe un riesgo teórico de infección de la necrosis pancreática estéril.

## RESUMEN

El manejo recomendado consiste en que al mismo tiempo que se realiza la valoración inicial y la evaluación de la gravedad, se deben iniciar medidas de apoyo generales que incluyen ayuno, hidratación, manejo del dolor; se deben admitir los casos graves en la unidad de cuidados intensivos. Una vez tomada esta decisión se debe buscar el factor precipitante e iniciar el tratamiento adecuado.

Se indica la práctica de una tomografía computarizada sólo en los casos graves o con deterioro clínico, a pesar del manejo médico.

No es necesaria una TAC al inicio del cuadro, a menos que se sospeche la existencia de otros diagnósticos. En el caso de la PA toma tiempo el desarrollo de necro-

sis y el tratamiento inicial difícilmente se modificará basado en los hallazgos de la TAC en estadios tempranos de la enfermedad.

En los casos graves en los que se obtuvo una TAC que muestra necrosis > 30% se recomienda iniciar con antibióticos profilácticos al menos durante una semana. El uso de tratamiento antifúngico no se recomienda. Los casos graves sin necrosis deben ser manejados de manera conservadora con las medidas de apoyo discutidas previamente.

Si durante el curso clínico el paciente con necrosis sufre un deterioro y desarrolla falla orgánica (pulmonar, cardiovascular o renal), se debe realizar una necrosectomía endoscópica o percutánea (en los sitios con suficiente experiencia), o mediante cirugía abierta.

En los casos que continúan sin mejora después de una semana de antibióticos se debe realizar una TAC con aspiración. Si hay infección, hay que llevar a cabo una necrosectomía, pero si el aspirado es estéril se debe continuar con el manejo conservador; si la sospecha de infección es alta, hay que repetir la punción.

Debido a la alta morbimortalidad asociada con la necrosectomía abierta temprana se recomienda continuar con el manejo conservador en casos seleccionados, o bien retrasarla al menos dos semanas después de su inicio. La última recomendación se basa en observaciones de un pequeño ensayo clínico controlado, donde la mortalidad fue casi cuatro veces mayor en la necrosectomía temprana (realizada dentro de 48 a 72 h de su diagnóstico) que en la necrosectomía tardía (12 h después del inicio).

La continuación del manejo conservador en pacientes estables permite la organización del tejido necrótico y facilita una intervención endoscópica o percutánea que se puede intentar en centros experimentados, además de que facilita el drenaje laparoscópico o quirúrgico abierto.

De esta manera se puede retrasar o evitar el desbridamiento quirúrgico abierto en algunos pacientes, el cual se sugiere en los casos de necrosis infectada y en algunos casos de necrosis estéril que persisten con dolor y no toleran la vía oral, en los que los métodos de invasión mínima fallaron y en los que las colecciones no se pueden drenar con estos últimos. El apoyo nutricional beneficia a estos pacientes, por lo que se recomienda la nutrición parenteral total en las personas que no toleren la vía oral o se anticipe que permanecerán en ayuno durante más de 72 h. Si hay tolerancia y nada contraindica el uso de la vía oral, se recomienda el apoyo con nutrición enteral.

## REFERENCIAS


1. Alcalá AM, Martín MR, Salas PA: Incidencia de infección por *Clostridium difficile* en pancreatitis aguda. Relación con morbimortalidad. *Rev Esp Enf Dig* 2006;98:61.
2. Ángeles AA, Trinidad HS, Martínez BB: Páncreas. En: *Atlas de gastroenterología.* 1ª ed. México, Alfil, 2010:463–497.
3. Baron T, Morgan D: Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340(18):1412–1417.
4. Bradley EL III: A clinically–based classification system for acute pancreatitis: summary of the Atlanta International Symposium. *Arch Surg* 1993;128:586–590.
5. Banks PA: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:377.
6. Berzin T, Roha F, Whang E: Prevalence of fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2005;31:433–441.
7. Brown A, Grunkemeier D: Does prophylactic antibiotics therapy improve outcome in severe pancreatitis? A clinical decision model. *Pancreas* 2005;31:444–449.
8. Forsmark CE, Baillie J: Revisión técnica sobre pancreatitis aguda del Instituto de la AGA. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72:258–285.
9. González GJ: Manejo de la pancreatitis aguda grave. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75(Supl 1):88–92.
10. Hurtado AH, Blancas VJ, Cadena DJ, Esquivel PJ, Mier y Terán SJ *et al.:* Guía de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 74:393–396.
11. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels A: Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology* 2003;3:102–110.
12. Mery C, Rubio V, Duarte RA, Suazo BJ, Peláez LM *et al.:* Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:543–549.
13. Peláez LM, Uscanga DL, Remes TJ: Pancreatitis aguda. En: *Gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2008: 517–529.
14. Remes TJ, Amaya ET, Bosques PJ, Guzmán TM, Marín LE *et al.:* Guía de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. Epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:387–389.
15. Robles DG: Pancreatitis aguda y etiología. En: Kershenobich D, Robles Díaz G, Vargas VF: *Esquemas de manejo en gastroenterología. Guía para la toma de decisiones.* Cap. 8. Masson Doyma, 1999:46–53.
16. Robles DG: Pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71(Supl 1):34–36.
17. Roesch DF, Cruz PA, Macías PM, Pérez MA, Ballinas BJ *et al.:* Pancreatitis aguda grave, experiencia de manejo en los hospitales de la ciudad de Veracruz en un periodo de cinco años. *Rev Invest Med Biol* 2007;2:34–39.
18. Roesch DF, Ballinas BJ, Bernal RR, Bielsa F, de Ariño S


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

*et al.:* Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. Pronóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:390–392.
19. Smotkin J, Tenner S: Laboratory diagnostic test in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(4):459–462.
20. Steingerg W, Tenner S: Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330(17):1198–1210.
21. Suazo BJ, Carmona SR, Robles DG, Vargas VF, Milke P *et al.:* Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324–1328.
22. Triester S, Kowdey K: Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(2):167–176.
23. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C *et al.:* IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565–573.
24. Uscanga DL: Tratamiento médico de la pancreatitis aguda. En: Campuzano: *Páncreas.* 1ª ed. Cap. 15. México, McGraw–Hill, 2000:159–164.
25. Uscanga DL, Enríquez JR, Vargas F, Robles DG, Campuzano M: Criterios pronósticos en pancreatitis aguda. Una alternativa útil y aplicable en nuestro medio. *Rev Gastroenterol Mex* 1988;53:67–72.
26. Wiesem A, Siderilis K, Jala P, Mishiev B, Banks S: Outcome of cases with acute pancreatitis in a single center and a comparison of Ranson's and SOFA score system in predicting the outcome. *Gastroenterology* 2006;130:298.
27. Yousaf M, McCallion K, Diamond T: Management of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:407–420.

Capítulo 54

# Pancreatitis crónica

*Mario César Peláez Luna, Guillermo Robles Díaz*

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria progresiva y persistente del páncreas caracterizada por lesiones anatómicas (fibrosis, inflamación, atrofia) que pueden afectar tanto al tejido exocrino (acinar y ductal) como al endocrino, que se manifiestan con alteraciones en la función pancreática y en episodios de dolor abdominal. Se considera que el daño en la PC es continuo e irreversible y que es lo que la diferencia de la pancreatitis aguda, en la cual la recuperación del tejido pancreático es por lo general *ad integrum.* Sin embargo, en la actualidad se han caracterizado mejor diferentes formas clínicas y anatómicas de PC y se han identificado dos cuyas lesiones pueden ser reversibles con el tratamiento específico: la obstructiva y la autoinmunitaria.

## EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de la PC tiene variaciones geográficas importantes. En países en donde el alcoholismo es la causa más frecuente de la enfermedad (Brasil, EUA y Francia) se la encuentra en 0.3 a 0.5% de las necropsias, en tanto que en algunos estados de la India, en donde se asocia con desnutrición infantil, llega a encontrarse hasta en 5.5% de las necropsias.

En la ciudad de México, en los hospitales de tercer nivel, como el Hospital de Especialidades CMN del IMSS y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", constituye alrededor de 5% de los diagnósticos de necropsias de adultos. En esta última institución hay una incidencia anual de 5 casos por cada 1 000 enfermos hospitalizados.

En general, cuando la pancreatitis es por alcoholismo se presenta con mayor frecuencia en hombres entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, mientras que cuando no se relaciona con el consumo de alcohol no se observa predominio por ningún sexo. En el grupo de pacientes con PC idiopática (es decir, sin causa reconocida) y que corresponden a los casos que siguen en frecuencia a los alcohólicos existen dos picos de presentación, que corresponden a la tercera y a la séptima décadas de la vida, que se identifican como PC idiopáticas de inicio temprano y tardío, representando dos entidades con diferencias en la forma de presentación y la evolución clínica. El número de casos idiopáticos se ha reducido, por una parte, por el descubrimiento de defectos genéticos en algunos de ellos, en quienes (como en la PC hereditaria) las manifestaciones clínicas aparecen antes de los 30 años de edad; por otra, con la caracterización de la PC autoinmunitaria, que representa entre 5 y 11% del total de pacientes con PC y que predomina en hombres mayores de 50 años de edad.

## ETIOPATOGENIA

En el medio mexicano, como en casi todo el mundo (exceptuando algunas zonas tropicales de Asia y África), la causa más frecuente de la PC es el alcoholismo (60 a 70%); por esta razón, desde un punto de vista etiológico,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 54–1. Clasificación etiológica de la pancreatitis crónica**

| |
|---|
| 1. Alcohólica |
| 2. No alcohólica |
| a. Tropical (nutricional) |
| b. Hereditaria |
| c. Metabólica con hipercalcemia o hipertrigliceridemia |
| d. Idiopática de inicio temprano (juvenil) o tardío (senil) |
| e. Autoinmunitaria |
| f. Etiología miscelánea |
| 3. Secundaria o asociada con alteraciones anatómicas |
| a. Quistes periampulares de la pared duodenal |
| b. Páncreas *divisum* |
| c. Trauma del conducto pancreático |
| d. Otras |

se la puede clasificar en alcohólica y no alcohólica. Existen otras etiologías, algunas mencionadas en el cuadro 54–1.

## Alcoholismo

Diversos estudios han demostrado que existe una relación lineal entre el riesgo relativo de desarrollar PC y el promedio diario de consumo de alcohol. No hay un umbral estadístico de toxicidad, sino un espectro continuo de susceptibilidades individuales. Sin embargo, la mayoría de los pacientes consumen entre 150 y 175 g de alcohol al día. La duración promedio del alcoholismo antes de la aparición clínica de la PC es de 6 a 15 años.

En estudios experimentales y epidemiológicos se ha observado que el daño pancreático por alcohol se puede favorecer en presencia de otros factores, como la predisposición genética y las dietas ricas en grasas y proteínas.

La administración crónica de alcohol en el hombre y en animales de experimentación tiene varios efectos que pueden explicar el daño, entre ellos:

a. Aumenta la viscosidad del jugo pancreático al incrementar la secreción de enzimas y disminuir la producción de agua y electrólitos.
b. Aumenta la respuesta a la estimulación por colecistocinina.
c. Altera los mecanismos de transporte celular de enzimas y de lisozimas, lo que pudiera favorecer la activación enzimática intracelular e iniciar el proceso de autodigestión.

Los cambios de la secreción pancreática pueden conducir a una sobresaturación o a un aumento en su viscosidad y favorecer la precipitación de proteínas en zonas de bajo flujo (conductos secundarios), dando lugar a la formación de tapones intraductales, los cuales obstruyen estos conductos ocasionando daño epitelial y acinar secundario. Se puede presentar precipitación de carbonato de calcio en dichos tapones, con lo que se forman las calcificaciones que se observan en esta patología. Por último, el daño va progresando hasta comprometer incluso el conducto pancreático principal.

Otra teoría propone que brotes agudos de pancreatitis podrían llevar a fibrosis, que en algunos casos produce PC. Sin embargo, esta hipótesis no explica los casos de PC sin antecedentes de episodios agudos de pancreatitis. Es probable que tanto la teoría de cambios en el jugo pancreático como la de cicatrización secundaria a un proceso inflamatorio o a necrosis se complementen, y que ambas participen en la lesión crónica.

## Desnutrición (pancreatitis crónica tropical)

Se presenta con mayor frecuencia en gente joven de regiones tropicales de Asia y África, en donde la desnutrición es un problema de salud. En la India se ha logrado establecer que la mayor frecuencia de PC está relacionada con menor ingesta de proteínas. Es probable que existan otros factores, como algún tóxico de la dieta, deficiencias específicas de algunos micronutrientes o que la desnutrición se presente en la gestación, ya que no se ha reproducido PC en condiciones experimentales ni en diversas entidades clínicas que cursan con desnutrición.

## Hiperparatiroidismo

Se encuentra como factor causal en 2% de algunas series de PC. El mecanismo del daño es a través de la hipercalcemia, que aumenta la secreción de calcio y enzimas favoreciendo la precipitación proteica y la calcificación posterior.

### Factores genéticos

Se ha descrito una forma de pancreatitis familiar hereditaria que tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, cercana a 80%, sin haberse observado predominio racial. Por lo general la edad de aparición se halla por debajo de los 10 años y afecta por igual a ambos sexos. Es frecuente encontrar varios casos en una misma familia. Recientemente se describió una mutación puntual caracterizada por sustitución de la arginina por histidina en la región 117 del gen de trip-

sinógeno catiónico (PRSS1). Esta mutación modifica la tripsina de manera que su sitio de inactivación se oculta, dejando que ésta permanezca activa por mayor tiempo y favoreciendo así la autodigestión del páncreas. Se han descrito otras mutaciones relacionadas con la PC hereditaria en distintas poblaciones. Además de las mutaciones en el gen PRSS1, se han descrito mutaciones en el gen inhibidor del tripsinógeno catiónico (SPINK1). Mutaciones en este gen modifican la estructura de la enzima inhibidora de tripsina evitando su acoplamiento al sitio de hidrólisis, por lo que la tripsina permanece activa más tiempo. Otras mutaciones se han reportado en el gen de la fibrosis quística. Es importante mencionar que estas mutaciones se consideran modificadores de la PC, es decir, requieren la participación de otros factores de riesgo para producir PC, pues su simple existencia (a diferencia de las mutaciones en el gen PRSS1) no son suficientes para inducir la enfermedad.

### Otras causas

La hiperlipidemia (en particular hipertrigliceridemia) se ha establecido como un factor causal raro de la PC, sin que hasta la actualidad se haya precisado el mecanismo de daño pancreático. Las enfermedades biliares pueden causar PC secundaria sólo en casos de lesión del conducto pancreático después de pancreatitis aguda, así como ocurre también en otras alteraciones anatómicas, como neoplasias, cicatrices de quistes, traumatismos o páncreas *divisum*, que afectan el flujo de la secreción pancreática. La pancreatitis autoinmunitaria es una forma reciente de PC. En 80% de los casos suele presentarse como crecimiento difuso o focal de páncreas simulando neoplasias. Sin embargo, se ha descrito que hasta 20% de los casos pueden presentarse como pancreatitis aguda recurrente. Además de los hallazgos de imagen, su diagnóstico se confirma con la combinación de hallazgos histológicos (infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas), serología (niveles elevados de IgG4), involucro a otros órganos (crecimientos difusos, fibrosis, infiltrados linfoplasmocitarios) y respuesta a tratamiento con esteroides.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Al inicio de la enfermedad las lesiones están repartidas de manera irregular en un lóbulo o grupo de lóbulos correspondientes al territorio de un conducto de segundo o tercer orden en una glándula por lo demás normal (PC de pequeños conductos). En este estadio la exploración funcional es normal y el páncreas puede aparecer normal a la exploración quirúrgica.

En los estadios tardíos las lesiones tienden a extenderse a toda la glándula y al conducto de Wirsung (PC de grandes conductos). Sin embargo, persiste una distribución lobular con un daño de intensidad variable, lo que es una imagen muy característica y que la hace diferente de las lesiones observadas en la pancreatitis secundaria a estenosis del conducto pancreático principal, en donde existe daño distal al sitio de la obstrucción y dilatación regular. Estas diferencias anatómicas pueden también identificarse mediante una pancreatografía endoscópica.

La PC autoinmunitaria tiene algunas características histopatológicas que difieren de otras etiologías. Con frecuencia se presenta como una masa seudotumoral, con predominio en cabeza del páncreas, o con crecimiento difuso de la glándula; el infiltrado inflamatorio es intenso y contiene linfocitos y células plasmáticas, además de que la tinción inmunohistoquímica para IgG4 suele ser positiva. El componente inflamatorio periductal, así como la fibrosis asociada, ocasionan compresión de los conductos, en particular del biliar, que llega a estenosarse y a dar un aspecto que se ha descrito como "similar a una estrella". También puede haber inflamación del conducto biliar extrapancreático y existir lesiones como vasculitis o arteritis obliterante. Rara vez ocurren cálculos y no se han descrito seudoquistes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PC puede presentarse a cualquier edad, pero es más común en la tercera y la cuarta décadas de la vida. Sin embargo, en los casos asociados con desnutrición y los hereditarios su edad de inicio es más temprana. La mayor frecuencia de la enfermedad en hombres refleja la distribución del alcoholismo.

El cuadro clínico típico de la PC corresponde a tres manifestaciones bien definidas:

1. Dolor abdominal.
2. Insuficiencia exocrina con diarrea crónica como su principal representante.
3. Insuficiencia endocrina con diabetes secundaria. Sin embargo, la aparición de estas manifestaciones y su intensidad pueden variar durante el curso

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

clínico en un mismo paciente, o presentarse de distinto modo en ciertos tipos particulares de PC.

La etiología puede afectar la presentación, como en el caso de la PC autoinmunitaria, en la que rara vez el dolor y la afección exocrina son la forma de presentación de la enfermedad. También la localización del daño pancreático (grandes o pequeños conductos) puede influir en las manifestaciones y en su intensidad, así como en su tratamiento.

## Dolor abdominal

El síntoma principal lo constituye el dolor abdominal. Alrededor de la mitad de los pacientes lo describen como intenso, predomina en los cuadrantes superiores, irradiado a la región subcostal y dorsal, aunque lo más característico es hacia la espalda o en hemicinturón. El dolor puede durar de horas a días, en general es transfictivo y los enfermos adoptan una posición antálgica característica (tronco flexionado o decúbito ventral). En algunos casos hay náusea y vómito durante la crisis. A medida que la función pancreática se altera más, después de 8 a 12 años de evolución (o antes, en caso de alcoholismo), el dolor tiende a disminuir o a desaparecer en un alto porcentaje de pacientes. En 20% de los casos la pancreatitis es indolora, lo que ocurre con más frecuencia en pancreatitis idiopática de inicio tardío. Los enfermos con dolor recidivante tienen con frecuencia exacerbaciones después de las comidas y a veces entre 12 y 24 h después de una ingesta alcohólica.

Se han considerado varios factores en la fisiopatología del dolor; entre ellos destacan la hipertensión ductal y parenquimatosa, así como la inflamación con o sin necrosis del tejido pancreático o peripancreático, incluyendo el compromiso inflamatorio de la red neuronal pancreática. El dolor se debe probablemente a una combinación de todos estos factores.

## Pérdida de peso

La pérdida de peso es un síntoma frecuente que se presenta en alrededor de 75% de los casos; puede ser secundaria a:

a. Disminución de la ingesta de alimentos durante las crisis dolorosas o por temor a desencadenarlas.
b. Insuficiencia exocrina que produce síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID).
c. La insuficiencia endocrina que produce diabetes secundaria y puede contribuir a la pérdida de peso.

## Digestión deficiente

Cuando la función exocrina del páncreas disminuye por debajo de 10% se presenta SAID, por lo que aparece en etapas tardías de la enfermedad, en general cuando ya el dolor desaparece. Clínicamente se caracteriza por diarrea crónica osmótica con esteatorrea, desencadenada por la ingesta alimentaria y acompañada de pérdida de peso. A pesar de la absorción deficiente de grasas, no es común observar deficiencia grave de vitaminas liposolubles en comparación a SAID de otras etiologías.

Desde el punto de vista fisiopatológico hay alteración en la digestión de lípidos y proteínas, así como absorción deficiente de sales biliares debido a menor secreción de enzimas pancreáticas (lipasa, tripsina, etc.) y de bicarbonato, que eleva la acidificación duodenal, inactiva las enzimas pancreáticas y precipita sales biliares, reduciendo aún más la capacidad digestiva. Estos cambios son el fundamento fisiológico de las pruebas de función pancreática. En los casos de PC autoinmunitaria no se observan datos de insuficiencia exocrina.

## Diabetes secundaria

Cuando se ha perdido más de 80% de la función endocrina pancreática se presenta diabetes clínica. Años antes los pacientes han sido intolerantes a carbohidratos, por lo que es necesaria la vigilancia a este respecto. El control metabólico es más fácil que en la diabetes mellitus; sin embargo, no parece haber diferencias en cuanto al riesgo de complicaciones crónicas, como retinopatía y neuropatía. En la PC autoinmunitaria puede haber diabetes en más de la mitad de los casos, pero desaparece al tratar la pancreatitis.

## Exploración física

Los hallazgos son poco específicos; se puede encontrar dolor leve en epigastrio o hipocondrio izquierdo y datos carenciales por desnutrición en los casos avanzados. La presencia de masa abdominal sugiere la existencia de quistes o seudoquistes. La hepatomegalia o la esplenomegalia pueden ser secundarias a daño hepático asociado por alcohol, o bien la última deberse a hipertensión portal segmentaria por trombosis de la vena esplénica. Algunos pacientes presentan ictericia debido a compro-

miso del colédoco que existe en todas las PC, pero es un hallazgo común en las de origen autoinmunitario que también puede presentar signos relacionados con otras enfermedades autoinmunitarias.

## EVOLUCIÓN NATURAL

La evolución es hacia la pérdida progresiva de parénquima pancreático, que es sustituido por fibrosis, lo que lleva al desarrollo de insuficiencias exocrina y endocrina (en promedio 15 a 19 años).

La PC se asocia a gran morbilidad con repercusiones en la calidad de vida que pueden ir desde dependencia a narcóticos para el dolor hasta ausentismo laboral y gastos médicos frecuentes. La evolución es hacia la pérdida progresiva de parénquima pancreático con aparición de calcificaciones, lesiones que tienen como expresión clínica el desarrollo de insuficiencias exocrina y endocrina, además de otras complicaciones. Las calcificaciones a nivel de los conductos pancreáticos se encuentran presentes en menos de 20% de los pacientes cuando se establece el diagnóstico en forma temprana, y 15 años después estarán presentes en 85%. A los 20 años del diagnóstico de PC casi la totalidad de los pacientes presentan diabetes secundaria y datos de insuficiencia exocrina. En los casos idiopáticos de inicio temprano la evolución es más lenta, observándose insuficiencias después de un periodo de 27 años, además de que es rara la afección de grandes conductos. Se sabe que la pancreatectomía distal puede empeorar el control glucémico al extirpar la porción pancreática con mayor contenido de islotes de Langerhans. Las complicaciones observadas en la diabetes secundaria no difieren de las que ocurren en la diabetes mellitus. Las carencias nutricionales (como deficiencias de vitaminas liposolubles) se observan en 40 a 80% de pacientes con esteatorrea y en cerca de 20% de pacientes sin ella.

Entre las complicaciones esperables durante el curso de la PC destacan las exacerbaciones del dolor, que pueden deberse a cuadros de pancreatitis aguda concomitante, estenosis de los conductos pancreáticos o compresión de la vía biliar principal, además de afección extrapancreática asociada como enfermedad ácido–péptica y litiasis biliar. Estas situaciones deben sospecharse en los pacientes que cambian el patrón de dolor. La aparición de quistes verdaderos o de retención (con recubrimiento epitelial de los conductos), o de seudoquistes (sin recubrimiento epitelial y limitados por tejido fibroso), llega a evidenciarse en 20 a 38% de los casos. Los primeros son secundarios a una obstrucción canalicular dada por estenosis o cálculos, y predominan en cuerpo y cola; los segundos aparecen como consecuencia de necrosis asociada a pancreatitis aguda y predominan en la cabeza. También pueden observarse complicaciones vasculares, como trombosis esplénica asociada a hipertensión portal segmentaria, trombosis de la vena mesentérica superior o seudoaneurismas de las arterias circundantes al páncreas. Se estima que la PC tiene una mortalidad de hasta 50% a 25 años. Algunas de las causas de muerte están relacionadas directamente con la PC, como un brote de agudización (15 a 20%), descontrol glucémico (hiperglucemia o hipoglucemia), desnutrición que lleva a infecciones (tuberculosis) y complicaciones durante una intervención quirúrgica. En algunos estudios el suicidio por dolor intratable es causa de muerte en 9% de los enfermos. También existen causas secundarias a la ingesta repetida y crónica de alcohol que producen lesiones hepáticas, como hepatitis alcohólica y cirrosis. Varios estudios han descrito riesgo incrementado de padecer adenocarcinoma pancreático entre los pacientes con PC. La evidencia de este riesgo es más sólida para los pacientes que padecen pancreatitis crónica hereditaria ($\sim$50 veces con respecto a la población general), y en ellos debe instaurarse modalidades de escrutinio. En la pancreatitis autoinmunitaria se observa recuperación completa del daño tras el tratamiento con corticosteroides, con un porcentaje muy bajo de recidiva. En casos en donde sólo se realiza una derivación biliar puede progresar la afección autoinmunitaria y afectar a la vía biliar (colangitis esclerosante).

## DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la PC puede ser tan característico que un interrogatorio cuidadoso es, sin duda alguna, la etapa mas importante del diagnóstico. Si se aumenta el índice de sospecha de PC en los alcohólicos de entre 35 y 45 años de edad que se presentan con trastornos digestivos se podrá diagnosticar con mayor frecuencia esta enfermedad. En muchos casos va a ser necesario realizar estudios como los siguientes:

### Estudios de laboratorio

No existe un estudio de laboratorio que confirme la PC. Los análisis existentes establecen el diagnóstico de in-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suficiencia pancreática exocrina. Los niveles séricos de enzimas pancreáticas pueden ser bajos o normales, incluso durante episodios de exacerbación, dada la pérdida del parénquima. Los niveles bajos de enzimas pancreáticas son poco sensibles, pero muy específicos (más de 90%) de PC. En caso de alcoholismo crónico también las pruebas de función hepática pueden estar alteradas.

En casos particulares de PC, como en la autoinmunitaria, se hacen estudios dirigidos a buscar evidencia de autoinmunidad, como títulos elevados de gammaglobulina, IgG, factor reumatoide y anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso.

La presencia de niveles elevados de la isoforma 4 de IgG se considera prácticamente diagnóstica de la enfermedad por su alta sensibilidad y especificidad, y se cree que los anticuerpos dirigidos contra lactoferrina y anhidrasa carbónica II podrían convertirse en marcadores serológicos útiles en el diagnóstico específico de esta PC.

## Pruebas de función pancreática

Tienen poco valor diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad, por lo que una prueba negativa no necesariamente la descarta. Pueden ser útiles como complemento diagnóstico en pacientes que presenten cuadros sugerentes de disfunción exocrina, con estudios de imagen normales. Las de mayor utilidad clínica son las pruebas directas, aunque son poco disponibles, invasivas y caras (cuadro 54–2). También son útiles en el seguimiento de los casos.

### Pruebas directas de estimulación pancreática

Se emplea secretina para evaluar la secreción de bicarbonato y colecistocinina (o bien, sus análogos ceruleína y bombesina) para la secreción de enzimas pancreáticas. La prueba consiste en canular el duodeno o el conducto pancreático y aspirar la secreción pancreática (toma directa) después de administrar por vía parenteral el factor estimulante (estimulación directa), seguida de medición del volumen secretado y concentraciones de bicarbonato o enzimas pancreáticas (o ambos) según sea el caso.

El diagnóstico de pancreatitis crónica con esta prueba es de gran utilidad y permite identificar insuficiencia pancreática incluso antes de encontrar anormalidades en los estudios de imagen. Se estima que debe existir afección de 30 a 60% de la glándula para poder obtener una prueba anormal, en comparación con el 75% necesario para observar anormalidades en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, o bien de 90% para la esteatorrea.

Aunque esta prueba es útil para el diagnóstico en etapas tempranas, cada vez son menos los centros especializados que las realizan debido a su dificultad, costo y bajo número de pacientes.

### Medición de enzimas pancreáticas en el suero

La medición de amilasa y lipasa en el suero no tiene una buena correlación con la función pancreática. Sin embargo, puede observarse el hallazgo de niveles reduci-

**Cuadro 54–2. Pruebas de función pancreática**

| | |
|---|---|
| **1. Directas** | |
| a. Estimulación hormonal con: | Endoscopia y recolección de jugo pancreático para medición de: |
| • Secretina | • Agua y bicarbonato |
| • Colecistocinina o ceruleína | • Lipasa, tripsina, quimiotripsina o amilasa |
| b. Estimulación intraluminal con: | • Lipasa, tripsina, quimiotripsina o amilasa |
| • Aminoácidos esenciales | |
| • Prueba de Lundh (comida) | |
| **2. Indirectas** | |
| a. Comida de prueba con sustrato: | Medición en orina del sustrato: |
| • Pancreolauril | • Fluoresceína |
| • NBT–PABA o bentiromida | • PABA |
| b. Sin estimulación: | Medición en orina de 24 h de: |
| • Schilling con doble dilución isotópica | • Relación $58_{Co}/57_{Co}$ |
| **3. Pruebas en heces** | Medición de: |
| • Sin estimulación | • Quimiotripsina o elastasa 1 |
| **4. Pruebas en suero**: | Medición de: |
| • Sin estimulación | • Amilasa, lipasa, tripsinógeno |

dos de tripsinógeno en pacientes con PC avanzada y tienen una buena utilidad diagnóstica si son inferiores a 20 ng/mL, manifestando una función pancreática muy deteriorada.

### Medición de proteasas pancreáticas en las heces

Los niveles de quimiotripsina y elastasa–1 en las heces se encuentran disminuidos en pacientes que padecen PC en estadios avanzados, lo que puede ser útil para confirmar una esteatorrea de origen pancreático, con la diferencia de que el resultado de la elastasa–1 no se afecta por el consumo de enzimas pancreáticas. Esta última tiene especificidad muy alta cuando se encuentran niveles por debajo de 200 μg/g y se realiza con una técnica de ELISA altamente reproducible.

### Prueba indirecta de dilaurato de fluoresceína (pancreolauril)

La prueba consiste en la administración de dilaurato de fluoresceína junto con una comida para estimular la secreción pancreática (estímulo indirecto). Esta molécula es hidrolizada por esterasas pancreáticas, liberando la fluoresceína, que es absorbida en el intestino delgado, conjugada en el hígado y excretada con la orina, donde es medida en una muestra recolectada durante un periodo de 5 a 10 h.

El resultado obtenido refleja en forma indirecta la capacidad digestiva del páncreas para liberar la fluoresceína. Este valor se compara con el obtenido después de la administración de fluoresceína libre y se obtiene un cociente que se considera compatible con insuficiencia exocrina si es menor de 20%.

Sin embargo, su utilidad en estadios tempranos es baja, además de que la prueba puede verse afectada en pacientes con enfermedad biliar o que consuman sulfasalazina o vitamina $B_{12}$.

## Estudios de imagen

### Placa simple de abdomen (PSA)

La presencia de calcificaciones pancreáticas confirma el diagnóstico, lo que se observa en 30 a 70% de los casos según las series y lo avanzado de la PC. En estos casos no se requieren estudios adicionales, a menos que se decida evaluar el daño funcional exocrino y endocrino para vigilar la evolución posterior.

### Ultrasonido (US)

Puede demostrar anormalidades en el páncreas, calcificaciones, dilataciones del conducto y seudoquistes con una sensibilidad de 60 a 70% y especificidad de 80 a 90%. El inconveniente es la presencia de gas intestinal, que podría dificultar una evaluación adecuada.

### Tomografía computarizada de abdomen (TC)

Es de 10 a 20% más sensible que el US e igual de específica. Puede demostrar calcificaciones o pequeñas áreas quísticas no observadas en la PSA o el US; sin embargo, su utilidad se limita a casos avanzados de PC y para diferenciar entre PC y cáncer de páncreas u otras complicaciones. Tiene el inconveniente de requerir medio de contraste, ser costosa y exponer al paciente a radiación.

La TC también es de gran utilidad cuando se sospecha de PC autoinmunitaria, ya que se observa el crecimiento del páncreas en forma de salchicha y en ocasiones se encuentra un halo hipodenso que lo rodea a manera de cápsula, así como un leve aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales. En otros casos el crecimiento se encuentra sólo en la cabeza del páncreas, lo que hace muy difícil diferenciar la pancreatitis autoinmunitaria de una neoplasia pancreática.

### Resonancia magnética

Los estudios hasta ahora publicados sugieren que puede ser útil para la detección de casos en fases tempranas. Su mayor utilidad es en la evaluación de alteraciones ductales, pues no detecta calcificaciones. Desde hace poco tiempo se está evaluando la utilización de secretina para mejorar la visualización ductal y como potencial evaluación de función pancreática.

### Colangiopancreatografía por resonancia magnética

Esta técnica ha desplazado progresivamente a la colangiopancreatografía por vía endoscópica (CPRE). Las reconstrucciones del conducto pancreático permiten visualizar sus anormalidades, correlacionándose con la CPRE en 80 a 90% de casos con dilatación y en 70 a 90% de casos con estenosis; tienen la ventaja de poder observarse anormalidades distales a una obstrucción ductal completa, así como seudoquistes no comunicantes. Además, la inyección de gadolinio permite identificar alteraciones en la intensidad del parénquima pancreático, aunque no es posible observar calcificaciones. Una nueva técnica que implica la inyección de secretina

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antes del estudio permite el diagnóstico en estadios tempranos, dado que se puede evaluar la función secretora y anormalidades a nivel de los conductos secundarios.

### Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Se considera el estudio más sensible (90%) y específico (100%), aunque estas cifras dependen de lo avanzado de la PC. De acuerdo con la clasificación de Cambridge, los cambios se pueden clasificar en:

a. Ausentes o páncreas normal.
b. Equívocos, cuando hay irregularidades de menos de tres ramas secundarias.
c. Leves, cuando más de tres ramas secundarias muestran irregularidades.
d. Moderados, cuando se presentan irregularidades del Wirsung y de más de tres ramas secundarias.
e. Avanzados, cuando hay cambios moderados y uno de los siguientes: cavidades, obstrucción del Wirsung, defectos de llenado o dilatación importante del conducto principal. Este estudio requiere personal entrenado, lo que limita su disponibilidad, y se reserva para pacientes en los que no se haya podido establecer el diagnóstico con otros métodos (cuadro 54–3).

### Ultrasonido endoscópico

Es una técnica nueva que permite definir cambios parenquimatosos y ductales como criterios diagnósticos que incluyen:

a. Focos y bandas de mayor ecogenicidad.
b. Patrón lobular acentuado.
c. Irregularidad, dilatación o estrechez del conducto.
d. Paredes ductales hiperecogénicas.
e. Calcificaciones ductales e intraparenquimatosas.
f. Dilatación de ramas secundarias. Tiene el inconveniente de requerir un endoscopista entrenado en la técnica y que algunos cambios se observan en adultos sanos o bien en sujetos con tabaquismo intenso, o tras un episodio reciente de pancreatitis aguda.

## TRATAMIENTO

Debe orientarse al control del dolor, de la absorción intestinal deficiente y de la diabetes, considerando algunas medidas generales.

### Medidas generales

En primer lugar debe resolverse el factor causal. En el caso del alcoholismo hay que suspender las bebidas alcohólicas, dando apoyo emocional en consultas frecuentes y con la integración de los enfermos a grupos de terapia como Alcohólicos Anónimos. En vista del factor nutricional aditivo al alcoholismo, es conveniente dar al paciente una dieta balanceada que contenga grasas en cantidades normales y de 80 a 110 g de proteínas al día. En enfermos con hipercalcemia se tratará la enfermedad

**Cuadro 54–3. Clasificación de Cambridge para diagnóstico de pancreatitis crónica (PC) por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y analogía con hallazgos por ultrasonido endoscópico (USE)**

| | Hallazgos en CPRE | | | Hallazgos en USE |
|---|---|---|---|---|
| | Conductos pancreáticos | | Otras anormalidades | |
| | Wirsung | Secundarios | | |
| Sin PC | Normal | Normal | Ausentes | No especificado |
| PC probable | Normal | En < 3 conductos | Ausentes | No especificado |
| PC leve | Normal | En ≥ 3 conductos | Ausentes | Alternancia de zonas hipoecogénicas e hiperecogénicas, bordes irregulares, Wirsung normal |
| PC moderada | Anormal | En > 3 conductos | Ausentes | Hallazgos previos, mayor irregularidad, paredes ductales hiperecogénicas, Wirsung dilatado con calibre irregular |
| PC severa | Anormal | En > 3 conductos | Seudoquistes, estenosis, cálculos, gran dilatación o irregularidad marcada | Hallazgos previos pero en toda la glándula, dilatación de conductos secundarios y calcificaciones |

Tomado de Levy P, Ruszniewski P *et al.*

causal. En la PC secundaria a hiperparatiroidismo pueden desaparecer los cálculos pancreáticos pequeños después de solucionarse éste.

## Dolor

Los cuadros agudos de PC varían de intensidad: desde los leves que se resuelven en el domicilio del paciente con analgésicos comunes y reducción de la ingesta de alimentos, hasta los intensos, que requieren hospitalización y cuyo manejo no difiere del habitual en la pancreatitis aguda.

Los analgésicos siguen siendo la mejor arma para controlar el dolor. Inicialmente se prefiere el uso de los no narcóticos, como derivados del ácido acetilsalicílico o acetaminofén, en las dosis menores efectivas. En algunos casos es necesario recurrir a narcóticos u opiáceos, debiendo tener presente el riesgo de la adicción.

Uno de los estímulos para la secreción pancreática es la colecistocinina (CCK), cuya producción se inhibe en presencia de enzimas pancreáticas en el duodeno. La disminución en la secreción pancreática produce sobreestimulación mediada por CCK, lo que incrementa la presión en el conducto de Wirsung. Los suplementos de enzimas pancreáticas sin capa entérica rompen este ciclo y probablemente por eso mejora el dolor. En algunos casos es necesaria la instrumentación endoscópica para extracción de litos o colocación de endoprótesis (o ambas), reportándose disminución del dolor en más de la mitad de los casos. Sin embargo, es frecuente la obstrucción de la prótesis en cuatro a seis meses.

Se ha intentado el bloqueo o lisis del plexo celiaco, guiado por ultrasonido endoscópico, a través del cual se administra una combinación de xilocaína y esteroides (bloqueo) o bien alcohol (neurólisis), con efecto poco duradero (de tres a seis meses), lo que obliga a repetir el tratamiento. La administración crónica por vía oral de una mezcla de ácido cítrico y de sales de citrato de sodio y potasio ha logrado desaparición o disminución de los cálculos pancreáticos pequeños y mejora del dolor en algunos estudios.

Si con las medidas anteriores no se logra mejorar el dolor, se debe buscar otras causas, como quistes de retención, seudoquistes, cáncer o algunas enfermedades asociadas, como úlcera péptica o litiasis biliar. En un porcentaje bajo de los casos se requiere cirugía para derivar el conducto pancreático (cirugía de Puestow) o para resecar una porción del páncreas, con lo que se logra alrededor de 80% de éxito en el control del dolor.

## Esteatorrea

En este caso el manejo de elección es el uso de suplementos de enzimas pancreáticas con capa entérica (para evitar la inactivación por el ácido gástrico). No siempre es posible llevar la excreción de grasa fecal a valores normales; sin embargo, se consigue desaparición clínica de la esteatorrea, mejoría de los síntomas e incremento de peso. El éxito va a depender de varios factores:

a. La dieta puede mejorarse con ingestión normal de grasas y la inclusión de triglicéridos de cadena media.
b. La reserva funcional pancreática de cada paciente es variable, y en algunas ocasiones es imposible sustituirla por completo.
c. La calidad y el contenido de enzimas de los extractos pancreáticos.
d. En caso de utilizar presentaciones sin capa entérica hay que tener presente que la secreción gástrica elevada de ácido puede inactivar a la lipasa, y en esos casos de hiperacidez se requiere la administración de antiácidos o antisecretores.

## Diabetes mellitus

El control de la hiperglucemia no debe tratarse con restricción dietética, ya que a menudo se trata de enfermos desnutridos. Al inicio de la enfermedad pueden usarse hipoglucemiantes orales, pero en general se requiere insulina para un control glucémico y nutricional adecuado.

## REFERENCIAS


1. Adler G, Schmid R: Chronic pancreatitis: still puzzling? *Gastroenterology* 1997;112:1762–1765.
2. Bradley EL III, Bem J: Nerve blocks and neuroablative surgery for chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1241–1248.
3. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y *et al.:* Endoscopic *versus* surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;356:676–684.
4. Campuzano M: Pseudoquiste de páncreas: ¿drenaje quirúrgico? *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61:63–67.
5. Charnley RM: Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;9:1–4.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ *et al.:* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010–1016.
7. Chowdhury RS, Forsmark CE: Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:733–790.
8. Collins D, Penman I, Mishra G *et al.:* EUS–guided celiac block and neurolysis. *Endoscopy* 2006;38:935–939.
9. Ellis I: Genetic counseling for hereditary pancreatitis–the role of molecular genetics testing for the cationic trypsinogen gene, cystic fibrosis and serine protease inhibitor Kazal type 1. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:839–854.
10. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V *et al.:* Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670–2676.
11. Fosmark CE, Toskes P: Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11:407–413.
12. Galván E, Sierra O, Robles Díaz G *et al.:* Actividad enzimática de diferentes suplementos pancreáticos: estudio *in vitro* para determinar los compuestos con mayor efecto terapéutico. *Rev Gastroenterol Mex* 1985;50:219–223 .
13. Guy O, Robles Díaz G, Adrich Z *et al.:* Protein contents of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology* 1983;84:102–107.
14. Jansen JB, Kuijpers LH, Zitman FJ *et al.:* Pain in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;212:117–125.
15. Keiles S, Kammesheidt A: Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:221–227.
16. Kim KP, Kim MH, Kim JC *et al.:* Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;12:2487–2496.
17. Lévy P, Barthet M, Mollard BR *et al.:* Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:838–844.
18. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ: The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007;117:5059.
19. Owyang C, Levitt M: Chronic pancreatitis. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds.): *Textbook of gastroenterology.* Filadelfia, J. B. Lippincott, 1995:2091–2112.
20. Robles DG, Gorelick FS: Alcohol and acute pancreatitis. *Yale J Biol Med* 1997;70:77–87.
21. Robles DG, Vargas F, Uscanga L, Fernández del Castillo C: Chronic pancreatitis in Mexico City. *Páncreas* 1990;5: 479–483.
22. Robles DG, Sánchez A, Galván Guerra E, Uscanga L: El laboratorio clínico en el estudio de las pancreatitis. *Rev Gastroenterol Méx* 1993;58:128–135.
23. Sarles H: Chronic pancreatitis and diabetes. *Bailieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:745–775.
24. Steer ML, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482–1490.
25. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G: Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence–based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 2256–2270.
26. Teich N, Mossnere J: Genetic aspects of chronic pancreatitis. *Med Sci Monit* 2004;10:325–328.
27. Uscanga L, Robles DG, Sarles H: Nutritional data and etiology of chronic pancreatitis in México. *Dig Dis Sci* 1985;30: 110–113.

Capítulo 55

# Neoplasias del páncreas

*Carlos Chan Núñez, Óscar Santes Jasso*

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias del páncreas comprenden una gran variedad de tumores benignos y malignos. Entre los tumores del páncreas exocrino sobresalen el adenocarcinoma ductal, que constituye el tumor pancreático maligno más común y la cuarta causa de muerte por cáncer en EUA, y las neoplasias quísticas, por lo general benignas aunque con franco potencial maligno.

Los tumores neuroendocrinos son un grupo raro de neoplasias pancreáticas. Se caracterizan por la variabilidad en la producción de hormonas pancreáticas endocrinas, mismas que pueden ocasionar síndromes clínicos específicos.

Existen otros tumores pancreáticos poco comunes que se ha logrado identificar gracias a los avances de las técnicas de imagen e histológicas.

La identificación temprana de signos y síntomas que sugieran un tumor pancreático, así como la diferenciación adecuada entre lesiones malignas y benignas, es fundamental para el manejo óptimo de estos pacientes.

## CLASIFICACIÓN

Los tumores pancreáticos se agrupan en cinco categorías:

1. Neoplasias quísticas.
   - Neoplasia quística serosa.
   - Neoplasia quística mucinosa.
   - Neoplasia mucinosa papilar intraductal.
   - Neoplasia sólida seudopapilar.
2. Seudotumores.
   - Seudotumores infecciosos.
3. Tumores neuroendocrinos.
   - Funcionales.
     - Insulinoma.
     - Gastrinoma.
     - Glucagonoma.
     - Vipoma.
   - No funcionales.
4. Tumores ampulares.
   - Adenomioma.
   - Adenocarcinoma.
5. Adenocarcinoma ductal.

### Neoplasias quísticas

Las neoplasias quísticas de páncreas son relativamente raras, la mayoría de carácter benigno, con un pronóstico significativamente mejor que el del adenocarcinoma ductal. Representan aproximadamente 1% de todas las neoplasias pancreáticas y 60% de todas las lesiones quísticas (el 30 a 40% restante son lesiones quísticas relacionadas con procesos inflamatorios o infecciosos). Hoy en día se detectan con mayor frecuencia debido a la creciente utilización de técnicas de imagen de corte transversal para la evaluación de molestias abdominales o para el escrutinio de otras condiciones. Los estudios basados en imagen han reportado prevalencias de tumores quísticos que van de 1.2 a 19.6%. En todos ellos la edad avanzada se correlacionó con una prevalencia más alta de lesiones quísticas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hasta un tercio de los pacientes se encuentran asintomáticos y sin signos clínicos evidentes, tratándose de un hallazgo incidental, y debido a su detección temprana tienen un mejor pronóstico que cuando se diagnostican en pacientes sintomáticos y de edad avanzada.

Cuando la lesión es sintomática pueden cursar con dolor en epigastrio–mesogastrio, plenitud posprandial, masa palpable, obstrucción del vaciamiento gástrico, náusea, vómito, diarrea, ictericia o pancreatitis recurrente. En pacientes con enfermedad avanzada se agrega pérdida de peso.

El ultrasonido transabdominal (USG) permite diferenciar entre lesiones sólidas y quísticas. La tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) son excelentes para el diagnóstico y la caracterización de dichas lesiones.

El ultrasonido transendoscópico (USE) permite detectar neoplasias menores de 2 cm y determinar el estado de las estructuras vasculares adyacentes. Asimismo, es posible obtener contenido de la lesión quística mediante aspiración con aguja fina (FNA) y realizar el estudio citológico–molecular del mismo.

Es de vital importancia diferenciar las neoplasias quísticas de las lesiones quísticas relacionadas a procesos inflamatorios o infecciosos (seudoquistes), ya que el error en el diagnóstico genera un tratamiento inadecuado, lo cual aumenta el riesgo de progresión a enfermedad maligna.

Los seudoquistes son las lesiones quísticas más comunes del páncreas y se clasifican como lesiones quísticas no neoplásicas. Reciben ese nombre porque carecen de revestimiento epitelial. Usualmente se presentan como una complicación de pancreatitis aguda (biliar, alcohólica o traumática), aunque pueden formarse en el contexto de pancreatitis crónica.

Los niveles de amilasa sérica están elevados en 50 a 75% de los pacientes con seudoquistes, siendo normales en la mayoría de los pacientes con neoplasias quísticas. Los seudoquistes no suelen tener calcificaciones, componentes sólidos, septos ni lobulaciones, contrario a lo observado en las neoplasias quísticas.

Las neoplasias quísticas son con frecuencia hipervasculares y encajonan a los vasos vecinos, mientras que los seudoquistes son hipovasculares y desplazan a los vasos adyacentes.

Dependiendo de la severidad y la duración de la pancreatitis, los seudoquistes pueden resolverse espontáneamente o alcanzar un tamaño en el que no sean reabsorbibles y requieran drenaje o intervención quirúrgica.

Los hallazgos durante la cirugía pueden ser de utilidad. La "pared" del seudoquiste es gruesa y presenta adherencia al omento y vísceras vecinas; asimismo, el tejido pancreático circundante suele estar indurado, a diferencia de las neoplasias quísticas, que suelen rodearse de páncreas de consistencia normal. La presencia de epitelio descarta el diagnóstico de seudoquiste; sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico de neoplasia quística.

Finalmente, si existe duda considerable sobre la naturaleza de la lesión quística, es preferible equivocarse resecando un seudoquiste que dejar una neoplasia quística con potencial maligno en observación o con drenaje interno.

### Neoplasia quística serosa

Las neoplasias quísticas serosas constituyen de 32 a 39% de todas las neoplasias quísticas del páncreas. Se diagnostican usualmente en la séptima década de la vida, con predominio en el sexo femenino. Rara vez son malignas; a la fecha sólo se han reportado unos 25 casos de malignidad. Aproximadamente 90% de los pacientes con síndrome de von Hippel–Lindau desarrollan neoplasias quísticas serosas.

Las lesiones se componen de células epiteliales cúbicas con citoplasma claro rico en glucógeno, por lo tanto presentan positividad a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). De acuerdo con el grado de displasia se clasifican en cistadenoma y cistadenocarcinoma (figura 55–1).

Generalmente se localizan en el cuerpo o en la cola del páncreas. En la mayoría de los casos son lesiones únicas, redondas, con diámetro promedio de 10 cm. En cortes transversales los quistes se componen de numerosos microquistes (patrón en panal de abeja) de contenido hialino y no viscoso; sin embargo, hasta 20% pueden ser macroquísticos. Hasta en un tercio de los casos presentan una cicatriz estelar central con calcificacio-

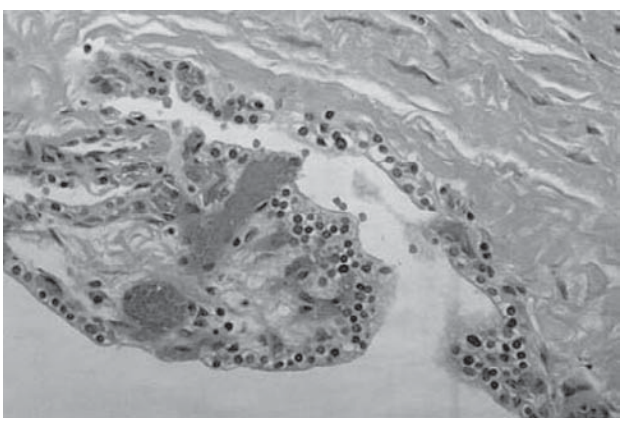


**Figura 55–1.** Cistadenoma seroso. Se observa el epitelio cúbico rico en glucógeno dividido por septos fibrosos.



**Figura 55–2.** Cistadenoma seroso en la cabeza del páncreas.

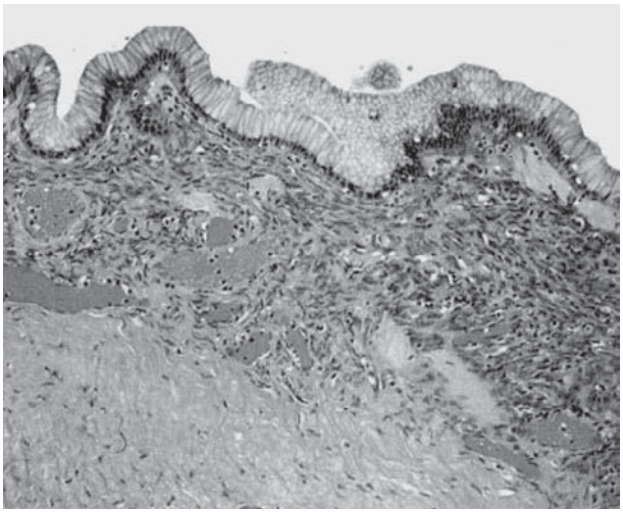


**Figura 55–3.** Cistadenoma mucinoso. Se observan diferentes capas, un epitelio interno, una zona intermedia de tejido primitivo estromal, que semeja al estroma ovárico, y una capa externa de tejido conectivo hialinizado.

nes, característica que se considera patognomónica. Estas neoplasias no se comunican con el conducto pancreático. Cursan con valores bajos de antígeno carcinoembrionario (CEA), amilasa y CA 19–9. En la TC a menudo se observa la apariencia clásica microquística; puede encontrarse calcificación central del tumor. En algunos casos los pequeños quistes y el componente fibroso denso hacen que la lesión parezca sólida. Las neoplasias con patrón macroquístico pueden ser difíciles de diferenciar de las neoplasias quísticas mucinosas mediante este estudio, por lo que deben sospecharse cuando se encuentre una lesión quística unilobular, con contorno lobulado, sin engrosamiento de pared, localizada en la cabeza de páncreas (figura 55–2).

En el USE las lesiones típicas tienen múltiples áreas anecoicas, divididas por septos delgados. Debido a la importante vascularización de estas neoplasias, los aspirados con USE/FNA pueden ser sanguinolentos o contener macrófagos cargados de hemosiderina. El contenido de estos quistes es bajo en CEA.

El pronóstico de los pacientes con neoplasias quísticas serosas es excelente. La resección de éstos es curativa y la posibilidad de un cistadenocarcinoma es mínima. Aun en los raros casos de cistadenocarcinoma la sobrevida a largo plazo tras la resección es buena.

Las indicaciones para la resección quirúrgica son presencia de síntomas, tamaño mayor de 4 cm e incertidumbre acerca de la naturaleza de la neoplasia.

## Neoplasia quística mucinosa

La neoplasia quística mucinosa constituye de 10 a 45% de las neoplasias quísticas. Predomina en el sexo femenino y tiene un pico de incidencia durante la quinta década de la vida.

Es una neoplasia compuesta de epitelio columnar atípico productor de mucina, con un estroma subyacente de tipo ovárico. La pared presenta tres capas: una epitelial interna, una zona intermedia con estroma denso de células primitivas mesenquimáticas similar al estroma ovárico (requisito para el diagnóstico), y una capa externa de tejido conectivo hialino (figura 55–3).

Se clasifican de acuerdo al grado de displasia en neoplasia quística mucinosa con displasia de bajo–intermedio grado, neoplasia quística mucinosa de alto grado y neoplasia quística mucinosa asociada a carcinoma invasivo.

Tiene un patrón macroquístico con engrosamiento de la pared y septos. Las lesiones pueden ser unilobulares o multilobulares. El quiste contiene mucina espesa o una mezcla de mucina y material hemorrágico–necrótico. No existe comunicación entre el tumor y el conducto pancreático a menos que exista una fístula, lo cual puede ocurrir hasta en 20% de los casos.

Por estudios de laboratorio presenta valores elevados de CEA, CA 72–4 y CA 15–3; los valores de CA 19–9 son variables.

En la TC se observa un quiste grande (de 2 a 26 cm aproximadamente) con septos delgados que se refuerzan tras la administración de medio de contraste intravenoso. Se localiza principalmente en el cuerpo y en la cola del páncreas (figura 55–4). En la periferia del tumor puede encontrarse calcificaciones lineales, en contraste con las calcificaciones estelares de localización

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

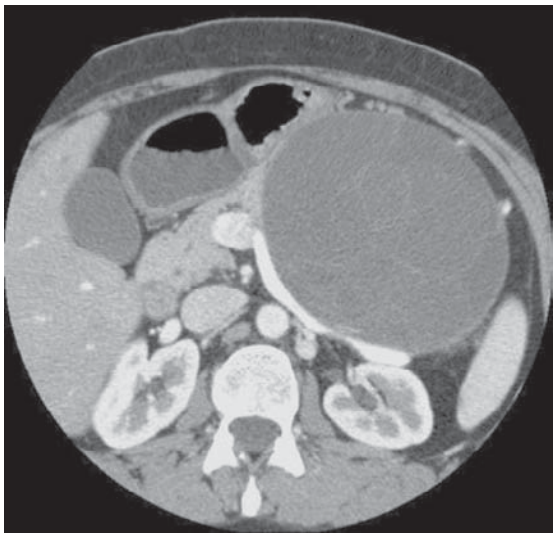


**Figura 55–4.** Cistadenoma mucinoso. Tumor bien definido, encapsulado y septado.

central de las neoplasias quísticas serosas. El hallazgo de calcificación con apariencia de cascarón es poco común aunque específico de esta neoplasia, y altamente predictivo de enfermedad maligna.

La imagen de RM ponderada en T2 muestra una lesión hiperintensa. En T1 con contraste de gadolinio se demuestra más fácilmente la pared y los septos.

Se puede recurrir al USE. Las lesiones de gran tamaño, con irregularidad y engrosamiento de la pared, así como presencia de regiones sólidas intraquísticas o adyacentes, son datos sugestivos de malignidad por método. Debido a que las neoplasias quísticas mucinosas rara vez se comunican con el conducto pancreático, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no se emplea de manera rutinaria.

El consenso actual establece que toda neoplasia quística mucinosa debe ser resecada a menos que existan contraindicaciones para la cirugía. La resección es curativa en la mayoría de los pacientes con neoplasias no invasivas (figura 55–5).

El pronóstico de las neoplasias quísticas mucinosas con carcinoma asociado depende de la extensión del componente invasivo, del estadio y de la resecabilidad. La sobrevida a dos y cinco años de los pacientes con neoplasia quística mucinosa y carcinoma invasivo sometidos a resección es de 67 y 50%, respectivamente.

## Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)

La NMPI constituye de 21 a 33% de las neoplasias quísticas. Se diagnostica principalmente en la séptima década de la vida. Tiene un ligero predominio en los hombres.

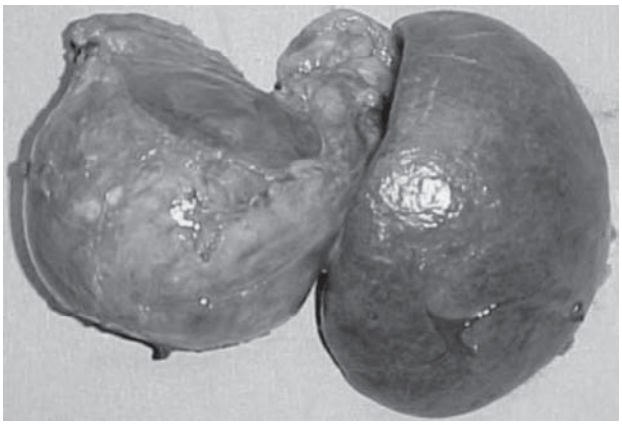


**Figura 55–5.** Cistadenoma mucinoso. Se realizó pancreatectomía distal y esplenectomía.

Aunque se desconoce su verdadera incidencia, en distintos estudios se ha reportado como la neoplasia quística más común del páncreas, representando aproximadamente de 1 a 3% de las neoplasias del páncreas exocrino y de 20 a 50% de las neoplasias quísticas de esta glándula.

Estas neoplasias se originan del sistema ductal y están conformadas por células columnares productoras de mucina. Involucran al conducto principal, a conductos secundarios o a ambos. Se desarrollan principalmente en la cabeza y el proceso uncinado del páncreas. Es frecuente que el conducto principal se encuentre dilatado. Tienen un patrón mixto, con características macroquísticas y microquísticas; poseen septos delgados. Es característico el crecimiento a lo largo del conducto principal antes de invadir el parénquima.

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010), se clasifican en:

a. NMPI con displasia de bajo–intermedio grado: incluyen al adenoma mucinoso papilar intraductal y a la NMPI con displasia moderada.
b. NMPI con displasia de alto grado: equivale al carcinoma mucinoso papilar intraductal no invasivo.
c. NMPI con carcinoma invasivo.

Se han caracterizado cuatro subtipos de NMPI: gástrica, intestinal, pancreatobiliar y oncocítica. Los pacientes con NMPI de tipo gástrico tienen el mejor pronóstico, mientras que el tipo pancreatobiliar es el de peor pronóstico.

La mayoría de las NMPI se diagnostican incidentalmente. Los estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática, amilasa y lipasa) general-

mente están dentro de límites normales o muestran cambios inespecíficos. El CA 19–9 y el ACE séricos no son de valor diagnóstico; sin embargo, de 74 a 80% de los pacientes con NMPI invasiva presentan valores elevados de CA 19–9 o ACE (o ambos), comparados con 14 a 18% de pacientes con NMPI no invasiva.

Mediante endoscopia se puede observar salida de abundante material mucinoso a través del ámpula de Vater, siendo un dato característico de esta entidad.

La CPRE era la herramienta diagnóstica estándar en el pasado, actualmente su uso se limita por su invasividad y riesgo de complicaciones. En algunos casos la visualización del sistema ductal no es posible debido a la gran cantidad de mucina. Sin embargo, la CPRE ofrece la ventaja de tomar muestras citológicas y llevar a cabo intervenciones. El USE se utiliza con mayor frecuencia para diferenciar los tipos de NMPI, ya que demuestra la morfología detallada de la lesión y permite guiar la aspiración del contenido con aguja fina. Con esta técnica los hallazgos sugestivos de malignidad son dilatación importante del conducto principal (> 10 mm), tumores grandes (> 4 mm) con septos irregulares y nódulos murales mayores de 10 mm.

La TC, la RM y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se utilizan para describir la localización anatómica, la relación con las estructuras circundantes y la presencia de metástasis a distancia.

La CPRM muestra con precisión la magnitud de la dilatación y la presencia de comunicación entre el conducto y la neoplasia quística (figura 55–6). La presencia de nódulos murales y una dilatación segmentaria o difusa del conducto principal mayor de 15 mm es indicativa de enfermedad maligna.

La prevalencia de malignidad de la neoplasia mucinosa papilar intraductal con respecto al involucro del conducto principal es de 57 a 92%, mientras que para las lesiones del conducto secundario es de 6 a 46%.

La citología del contenido quístico no es de utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre NMPI y neoplasia quística mucinosa (en ambas se puede encontrar elevación del ACE). Recientemente se encontró que la concentración de interleucina 1β en el líquido quístico es más alta en NMPI malignas que en NMPI benignas.

La resección quirúrgica se lleva a cabo cuando se cumple uno o más de los siguientes criterios:

a. Tamaño mayor de 3 cm.
b. Nódulos murales.
c. Dilatación del conducto pancreático principal.
d. Citología maligna del jugo pancreático.
e. Síntomas asociados al tumor. De lo contrario debe vigilarse.

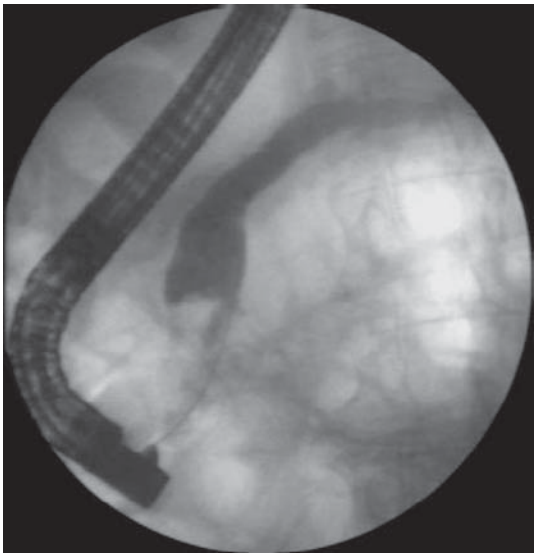


**Figura 55–6.** Imagen de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que muestra una estenosis del tercio distal del colédoco provocada por una lesión periampular en un paciente de 57 años de edad.

La sobrevida a cinco años para pacientes sometidos a resección de NMPI no invasiva es de 90 a 95%; en cambio, la sobrevida a cinco años de pacientes con NMPI con carcinoma invasivo es de 36 a 60%.

### Neoplasia sólida seudopapilar

Las neoplasias sólidas seudopapilares (NSP) son neoplasias malignas de bajo grado (pueden metastatizar aun en ausencia de infiltración parenquimatosa, angioinvasión e invasión perineural); están compuestas de células epiteliales monomórficas que forman estructuras sólidas y seudopapilares. Dichas lesiones a menudo desarrollan degeneración quística/hemorrágica.

Es una entidad rara, con una prevalencia aproximada de 0.13 a 2.7% de todos los tumores pancreáticos y menos de 10% de los tumores quísticos. En 90% de los casos se presentan en mujeres de 20 a 30 años de edad en promedio. Suele tener un curso benigno en mujeres jóvenes, siendo más agresivo en hombres.

Clínicamente presentan dolor abdominal, malestar general y en ocasiones masa abdominal palpable. Cerca de 9% son asintomáticos. No se acompañan de insuficiencia pancreática, colestasis, alteración de pruebas de función hepática ni de elevación de enzimas pancreáticas. Los hallazgos en TC muestran una masa compleja, bien circunscrita, de cápsula gruesa, con componentes sólidos–quísticos, sin septos y que puede desplazar las estructuras circundantes. Hasta en 30% de los casos se encuentran calcificaciones en la periferia. La captación

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de contraste en el interior de la masa sugiere necrosis hemorrágica. El tamaño tumoral es en promedio de 8 a 10 cm.

Pueden presentarse en cualquier parte del páncreas, siendo ligeramente más frecuentes en la cola.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de áreas sólidas con patrón seudopapilar que alternan con espacios quísticos resultantes de los cambios degenerativos sufridos por la neoplasia. Algunos casos expresan positividad a enolasa neurona–específica, receptores de progesterona, CD10, CD56 y de manera consistente a vimentina y alfa–1–antitripsina. Se ha sugerido que los indicadores de mal pronóstico son edad avanzada y contenido quístico con aneuploidía del DNA.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Tras la resección son curados de 85 a 95% de los pacientes. Aun en los casos de invasión local, recurrencia o metástasis, la sobrevida a largo plazo es buena.

## Seudotumores pancreáticos

El término "seudotumor" se refiere a una lesión no neoplásica que por sus características clínicas y radiográficas puede confundirse con un adenocarcinoma ductal, periampular o neoplasia neuroendocrina.

En aproximadamente 5% de las pancreatectomías se obtiene como diagnóstico final un seudotumor. Esta frecuencia tiende a disminuir en la actualidad gracias a los avances en imagen y al mayor conocimiento de los posibles diagnósticos que forman parte de este grupo.

Los pacientes suelen ser de menor edad comparados con los que presentan una neoplasia. Los casos con pancreatitis autoinmunitaria (PAI) y pancreatitis paraduodenal tienen crecimiento importante de ganglios linfáticos. Se ha sugerido como característica de esta entidad la mayor incidencia de litiasis vesicular y el menor diámetro del conducto pancreático principal.

### Seudotumores infecciosos

La infección por micobacterias puede formar tumoraciones que confundan el diagnóstico con un proceso neoplásico. La tuberculosis pancreática ocurre en el contexto de tuberculosis miliar, aunque sólo en 2 a 5% de los casos. Se presenta en tres escenarios: pacientes residentes en sitios endémicos, infectados con VIH o inmunosuprimidos por otra causa y de manera esporádica.

La biopsia por aspiración con aguja fina tiene una sensibilidad de 50%. Los microorganismos son detectados con tinción ácido–alcohol resistente en 40 a 50% de los casos y el cultivo tiene una sensibilidad de 77%. También se han descrito infecciones fúngicas y parasitarias.

## Tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias raras de presentación esporádica o asociadas a síndromes neoplásicos endocrinos hereditarios. Se caracterizan por la secreción anormal de hormonas específicas y por los síntomas relacionados con el crecimiento tumoral.

Su incidencia aproximada es de 1/100 000 personas al año y representan de 1 a 2% de todos los tumores pancreáticos. De los TNE, los más frecuentes son los tumores no funcionales (15 a 30%). El insulinoma es el subtipo más frecuente de los funcionales (17%).

La indicación de resección está determinada por la funcionalidad de la neoplasia y su potencial maligno. La localización de estas lesiones puede ser difícil, por lo que es de gran importancia el estudio preoperatorio bioquímico y de imagen, así como una exploración pancreática completa durante el transoperatorio.

### Insulinoma

Son lesiones pequeñas (1 a 2 cm), usualmente solitarias y que pueden presentarse en cualquier parte del páncreas, predominando en el cuerpo y en la cola. Es benigno en 95% de los casos y se presenta de manera esporádica en 90% de los casos. Su asociación con neoplasia endocrina múltiple (NEM1) es de aproximadamente 10%.

Se presentan con sintomatología relacionada a hipoglucemia en ayuno o posterior a ejercicio: la triada de Whipple; ésta consiste en síntomas neuroglucopénicos (caracterizados por confusión, temblor, sudoración y alteración del estado mental), glucosa menor de 50 mg/dL y resolución de los síntomas con ingesta de glucosa. El paciente suele ingerir alimentos de alto contenido calórico después del episodio a fin de aliviar los síntomas.

El diagnóstico bioquímico se realiza con una prueba de ayuno de 72 h bajo supervisión intrahospitalaria. Cuando el paciente presenta síntomas neuroglucopénicos se determinan niveles de glucosa, insulina, péptido C y sulfonilureas. Se considera positiva si los valores de glucosa son menores de 40 mg/dL, hay elevación de insulina, elevación de péptido C y los valores de sulfonilureas séricos son negativos.

El ultrasonido transabdominal tiene una sensibilidad en la detección de estos tumores de 23 a 64%. El muestreo transhepático portal–venoso tiene una sensibilidad

de 70 a 100%. El ultrasonido endoscópico es poco invasivo, accesible y con sensibilidad de 90%.

La TAC no ha demostrado gran utilidad en el diagnóstico, teniendo una sensibilidad de 30%. Es de gran ayuda para determinar metástasis hepáticas, diseminación a ganglios regionales y tamaño de la tumoración.

Los niveles de cromogranina A séricos no son de utilidad para el diagnóstico de este subtipo, a diferencia de los demás, donde presenta una sensibilidad de 60 a 100%. La gammagrafía con octreótide no es de utilidad por falta de receptores tipo II para somatostatina en la superficie celular.

El diagnóstico es difícil dada la baja incidencia, lo inespecífico de la sintomatología y el bajo índice de sospecha. En 10% de los casos el tumor no es detectado mediante palpación directa del páncreas, lo que hace del ultrasonido transoperatorio una herramienta útil para definir estas lesiones, su relación con el conducto pancreático principal y las estructuras circundantes (sensibilidad de 97%).

### Gastrinoma

Se caracteriza por secreción elevada de gastrina, cursando con un estado hipersecretor gástrico consecuente. La sintomatología es resultado de la hipersecreción, ocurre inactivación de la lipasa, daño de la mucosa, alteración en la motilidad y, por lo tanto, diarrea, esteatorrea y absorción deficiente. Puede presentarse como enfermedad ácido–péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal (75% de los casos), diarrea (74%), pirosis (45%), náusea (29%) y hemorragia de tubo digestivo (23%). El tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico es de cinco a siete años.

Entre 60 y 90% se localizan en el triángulo del gastrinoma (área entre la unión del cístico con el colédoco, unión de segunda y tercera porción duodenal y cuerpo de páncreas); 27% se localizan en duodeno, 26% en páncreas y en 24% de los casos no es posible identificar el tumor. Cerca de 90% de los pacientes cursan con valores elevados de gastrina sérica, la cual debe determinarse suspendiendo la ingesta de inhibidores de bomba una semana antes y los bloqueadores H2 por lo menos 30 h previas a la determinación.

Un valor de gastrina en ayuno mayor de 1 000 pg/mL con hiperclorhidria documentada (pH gástrico < 2.5) es diagnóstico. Para valores inferiores es necesario complementar el estudio con una prueba de estimulación con secretina. Los valores de gastrina están directamente relacionados con el tamaño tumoral y la sobrevida.

La gammagrafía con octreótide tiene una sensibilidad de 57 a 100% para detectar el tumor primario y de 92 a 100% para detectar metástasis hepáticas. El USE tiene una sensibilidad de 92%, la cual aumenta si se usa en conjunto con gammagrafía. Los tumores pancreáticos tienen mayor riesgo de presentar enfermedad metastásica que los de localización duodenal.

La supervivencia a 10 años es de 90% en ausencia de metástasis y de 30% en presencia de ésta. La asociación con NEM–1 tiene mejor pronóstico que la presencia esporádica, quizá en relación a una menor incidencia de metástasis hepáticas; sin embargo, la curación bioquímica es deficiente.

### Glucagonoma

Son productores de glucagón. Representa 1% de tumores neuroendocrinos. Se origina en cualquier parte del páncreas, y en más de 50% de los casos se documenta metástasis a hígado o ganglios en el momento del diagnóstico. El porcentaje de malignidad es de 60 a 80% en tumores mayores de 5 cm.

Su cuadro clínico se caracteriza por diabetes, eritema necrolítico migratorio, trombosis venosa profunda y depresión. También puede presentarse diarrea, pérdida de peso, anemia e hipoaminoacidemia y déficit de zinc.

### Vipoma

Son productores de péptido vasoactivo intestinal (VIP). Representa 2% de los tumores neuroendocrinos. En 90% de los casos se presenta en páncreas y más de 60% cursan con enfermedad metastásica al diagnóstico.

Se caracteriza por diarrea secretora, hipocalemia, hipoclorhidria (síndrome de Verner–Morrison), alteraciones electrolíticas y rubor facial. Puede confundirse con carcinoide. Cursa con niveles séricos elevados de VIP. Menos de 1% de carcinoides se presentan en páncreas.

## Tumores ampulares

### Adenomioma ampular

Las características clínicas de esta entidad son similares a las de la pancreatitis paraduodenal. Su incidencia se desconoce, pero en estudios de autopsias se han documentado lesiones de 2 a 5 mm en 50 a 70% de la población. Los casos sintomáticos son anecdóticos. La edad de presentación es alrededor de los 60 años. Algunos pacientes tienen niveles séricos elevados de aminotransferasas y endoscópicamente se documentan lesiones intraampulares heterogéneas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

### Adenocarcinoma ampular

El adenocarcinoma es el tumor maligno más frecuente en este sitio; otros más raros son el linfoma y tumores neuroendocrinos. Entre los metastásicos se incluye al melanoma maligno y el hipernefroma. Se divide en tres tipos de acuerdo con su morfología: polipoide (que se subdivide en exofítico e intramural), ulcerativo y mixto.

El adenocarcinoma tiene una tasa alta de resecabilidad y mejor pronóstico, esto en relación a la presentación temprana de síntomas y su mayor diferenciación histológica. Puede involucrar páncreas, conductos biliares y duodeno adyacente al progresar la enfermedad. La invasión de duodeno por carcinoma pancreático se caracteriza por no estar confinada a la región ampular, obstrucción luminal por compresión extrínseca de duodeno, masa asimétrica con cambios erosivos y ulcerativos en la mucosa duodenal circundante. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con seudotumores.

La mayoría de los pacientes debutan con ictericia de tipo intermitente. También presentan malestar general y anorexia, dolor abdominal, anemia y pérdida de peso. Pueden cursar con elevación de fosfatasa alcalina, amilasa y lipasa, así como con litos vesiculares en 40 a 50% de los casos. La presencia de litos en vía biliar puede dificultar el diagnóstico diferencial entre coledocolitiasis y adenocarcinoma de ámpula, dada la similitud de manifestaciones clínicas.

La biopsia endoscópica es esencial para el diagnóstico; sin embargo, no es útil en tumores ampulares no expuestos (tipo intramural, cubierto por mucosa de duodeno normal), lo que hace necesario realizar primero una esfinterotomía endoscópica.

El tratamiento de elección es la resección pancreatoduodenal o procedimiento de Whipple.

### Adenocarcinoma ductal

El cáncer de páncreas (CP), también conocido como adenocarcinoma ductal, representa de 2 a 3% de todos los cánceres y tiene el peor pronóstico, con una mortalidad cercana a su incidencia (alta letalidad), lo que ilustra la naturaleza devastadora de esta enfermedad. Asimismo, es la neoplasia maligna más común del páncreas y representa alrededor de 90% de todos los tumores malignos de esta glándula. En cerca de 70% de los casos se presenta en la cabeza del páncreas, cuya afectación provoca la sintomatología característica, seguido por el cuello o el proceso uncinado, el cuerpo y finalmente la cola.

En EUA el CP es la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer. En el año 2011 la incidencia estimada de CP en ese país fue de 44 030 casos y se calcula que 37 660 pacientes murieron por esta enfermedad

Tiene un pico de incidencia en la séptima y octava décadas de la vida. Su diagnóstico implica un muy mal pronóstico, con una supervivencia media de cuatro a seis meses, una tasa de sobrevida general de 10% a un año y menor de 5% a los cinco años. Sin embargo, en aquellos pacientes en quienes se diagnostica en etapas tempranas, con involucro exclusivo del páncreas, la resección quirúrgica incrementa la sobrevida hasta 25 a 41% a cinco años.

Las principales razones para el pobre pronóstico de esta neoplasia incluyen:

a. Agresividad biológica del tumor.
b. Dificultad para el diagnóstico temprano debido a la presentación clínica insidiosa, con aparición tardía de síntomas debilitantes.
c. Invasión temprana de estructuras circundantes.
d. Metástasis a distancia aun en tumores primarios pequeños (menores de 2 cm de diámetro).
e. Pobre respuesta a la inmunoterapia, la quimioterapia y la radioterapia.

La resección quirúrgica ofrece la única posibilidad de curación en la actualidad. Desafortunadamente, entre 80 y 85% de los pacientes son reconocidos cuando presentan enfermedad avanzada irresecable.

A pesar del empleo de enfoques quirúrgicos más agresivos y de regímenes multimodales, el pronóstico no ha mejorado significativamente en los últimos 20 años. Estos hallazgos parecen indicar que únicamente la detección temprana o el desarrollo de nuevas terapias serán efectivos para mejorar la sobrevida del CP.

## ETIOLOGÍA

Los únicos factores de riesgo consistentemente reportados para esta neoplasia son la edad avanzada, el tabaquismo, la pancreatitis crónica y una historia familiar de cáncer de páncreas; sin embargo, se considera que existen otros factores de riesgo: demográficos, ambientales y genéticos.

- Demográficos. Edad avanzada (80% de los casos son diagnosticados a individuos entre los 60 y los 80 años de edad y el riesgo de padecerlo se incrementa con la edad), origen étnico (50% de riesgo mayor en raza negra que en caucásicos) y el sexo

**Cuadro 55–1. Principales oncogenes mutados en el cáncer de páncreas**

| Oncogén | Localización cromosomal | Frecuencia de mutación (%) |
|---|---|---|
| K–ras | 12p | 75 a 100 |
| cERB | 17q | 65 a 70 |
| AKT2 | 19q | 10 a 20 |
| Ki–67 | 6q | 10 |

(más común en hombres que en mujeres, con una relación 2:1).

- Ambientales y de estilo de vida. El tabaquismo, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad incrementan el riesgo de presentarlo; la relación del alcohol y el café con el cáncer de páncreas no ha sido comprobada. La exposición ocupacional crónica a pesticidas (particularmente DDT y sus análogos), níquel, cadmio, cromo, radón e hidrocarburos posiblemente incremente el riesgo. Por el contrario, la actividad física y la alta ingesta de frutas y verduras reducen el riesgo de cáncer de páncreas.
- Genéticos y otras condiciones médicas. Alrededor de 10% de las personas con cáncer de páncreas tienen historia familiar del mismo. Otros síndromes hereditarios que incrementan el riesgo de padecer cáncer de páncreas son: pancreatitis crónica hereditaria, cáncer colorrectal hereditario no polipósico, síndrome de ataxia–telangiectasia, síndrome de Peutz–Jeghers, cáncer de mama familiar (BRCA–2), síndrome de mola, melanoma múltiple familiar y síndrome de Li–Fraumeni. La búsqueda de la sobreexpresión de oncogenes o de la pérdida de genes supresores permitiría entender mejor la patogenia del cáncer pancreático y con esto realizar pruebas de detección más efectivas, así como el desarrollo de nuevos tratamientos (cuadros 55–1 y 55–2).

## PATOGENIA

Clásicamente se ha descrito la progresión a cáncer pancreático a nivel del epitelio ductal a partir de las neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN) de la siguiente forma:

- PanIN–1A: con epitelio plano sin signos de atipia.

**Cuadro 55–2. Genes supresores tumorales inactivados en el cáncer de páncreas**

| Gen supresor | Localización cromosomal | Frecuencia (%) |
|---|---|---|
| p53 | 17p | 40 a 75 |
| p16 | 9p | 27 a 98 |
| p19 | 9p | 27 a 82 |
| CDKN2B | 9p | 27 a 48 |
| MADH4 | 18q | 50 a 55 |
| FHIT | 3p | 66 a 70 |
| RBI | 13q | 0 a 10 |
| BRCA2 | 13q | 7 a 10 |
| STK11 | 19q | 5 |
| MAP2K4 | 17p | 4 |
| MLH1 | 3p | 3 |
| MSI+ | 3p | 3 |
| ALK5 | 9q | 1 |
| MSI– | 3p | 1 |

- PanIN–1B: con arquitectura papilar sin atipia.
- PanIN–2: presentan displasia de baja a moderada.
- PanIN–3: con displasia de alto grado (carcinoma invasivo).

La progresión de displasia epitelial mínima (PanIN 1A y 1B) a displasia severa (PanIN 2 y 3) y finalmente a carcinoma invasor es paralela a la acumulación de mutaciones sucesivas que incluyen inactivación del oncogén KRAS2, inactivación del gen de supresión tumoral CDKN2A (también conocido como p16, localizado en el cromosoma 9p; codifica al inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 4 [INK4A]) y, por último, la inactivación de los genes supresores tumorales p53 (cromosoma 17p), DPC4/SMAD4 y BRCA2 (figura 55–7).

Una característica del CP es la formación de un estroma denso llamado reacción desmoplásica, en el que interactúan células neoplásicas y células estelares (fibroblastos).

A través de las múltiples vías de señalización que involucra la sobreexpresión de distintos factores de crecimiento, citosinas y receptores, dichas células regulan la reabsorción y el recambio del estroma, el cual no sólo actúa como barrera mecánica, sino que constituye un compartimento dinámico crítico para la formación, progresión, invasión y metástasis tumorales. Las células estelares parecen ser responsables de la pobre vascularización observada en el CP. Existe un subgrupo de células madre neoplásicas que comprenden de 1 a 5% de la masa tumoral; son capaces de autorregenerarse y a través de su división asimétrica pueden dar origen a células más diferenciadas. Otro de sus atributos es que son re-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

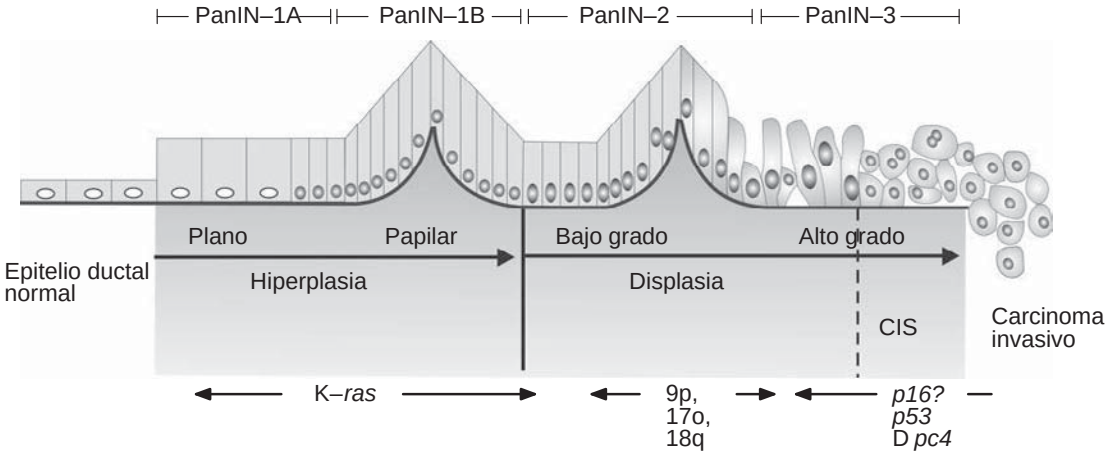



**Figura 55–7.** Modelo de progresión de cáncer en el páncreas a partir del epitelio ductal normal.

sistentes a la quimiorradioterapia, motivo de la ineficacia de estos tratamientos contra esta enfermedad.

## CUADRO CLÍNICO

Los hallazgos clínicos son variables y generalmente dependen de la localización del tumor y del estadio del CP. En etapas iniciales los pacientes suelen ser asintomáticos, por lo que en la mayoría de las ocasiones se presentan tarde en el curso de su enfermedad. Pueden tener un pródromo vago de malestar general, debilidad, dispepsia, náuseas, constipación, esteatorrea y anorexia. Los síntomas pueden ser pasados por alto hasta que se presenta pérdida importante de peso, dolor abdominal o ictericia progresiva (considerada por algunos autores como la triada del CP).

El dolor abdominal es un síntoma tardío que experimentan de 80 a 85% de los pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada. Se inicia como un dolor sordo y profundo en el abdomen superior que se irradia hacia la espalda.

Se exacerba con la ingesta de alimentos y se atenúa en posición fetal. Los tumores pancreáticos rara vez ocasionan obstrucción duodenal o hemorragia de tubo digestivo.

El examen físico puede revelar ictericia, hepatomegalia, hepatalgia, la presencia de una masa abdominal, ascitis y linfadenopatía periférica, particularmente en la región supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) o periumbilical (ganglio de la hermana Mary Joseph). Dos signos asociados al CP son el signo de Courvoisier (vesícula biliar palpable no dolorosa e ictericia), que se presenta hasta en la mitad de los pacientes (especificidad de 90% y sensibilidad de 55%) y el signo de Trousseau (tromboflebitis migratoria recurrente). Este último refleja un estado de hipercoagulabilidad, lo que provoca una alta incidencia de eventos tromboembólicos, particularmente en la enfermedad avanzada. La diabetes mellitus de reciente diagnóstico (menos de cuatro años) y la endocarditis trombótica no bacteriana (endocarditis marántica) pueden estar asociadas a CP.

Los tumores en el cuerpo y en la cola de páncreas no suelen causar síntomas sino hasta que son grandes y la mayoría se presentan como enfermedad localmente avanzada con extensión a peritoneo y bazo (cuadro 55–3).

**Cuadro 55–3. Prevalencia de síntomas de cáncer pancreático***

| Cabeza del páncreas | | Cuerpo y cola del páncreas | |
|---|---|---|---|
| **Síntomas** | **Pacientes (%)** | **Síntomas** | **Pacientes (%)** |
| Pérdida de peso | 92 | Pérdida de peso | 100 |
| Ictericia | 82 | Dolor | 87 |
| Dolor | 72 | Náusea | 43 |
| Anorexia | 64 | Debilidad | 42 |
| Coluria | 63 | Vómito | 37 |
| Acolia | 62 | Anorexia | 33 |
| Náusea | 45 | Constipación | 27 |
| Vómito | 37 | Intolerancia a los alimentos | 7 |
| Debilidad | 35 | Ictericia | 7 |

* Síntomas mencionados en orden de frecuencia. Adaptado de: Robert Freelove, EP. *Pancreatic cancer: diagnosis and management.* American Academy of Family Physicians, 2006.

## DIAGNÓSTICO

El objetivo principal de los estudios tanto de laboratorio como de imagen es determinar la conducta por seguir en cada caso, eligiendo el abordaje necesario según las características de cada paciente y definiendo la enfermedad en local, avanzada o metastásica. El sistema TNM, aunque de utilidad en el pronóstico, no permite definir la conducta terapéutica.

### Estudios de laboratorio

Los análisis rutinarios de sangre tienen una utilidad limitada. Los pacientes pueden tener anemia, hiperglucemia, niveles altos de amilasa y lipasa. Las pruebas de función hepática habitualmente corroboran la presencia de colestasis (elevación importante de bilirrubina directa, así como de la fosfatasa alcalina y en menor grado de transaminasas), aunque esto es variable.

Los marcadores tumorales son inespecíficos. El CA 19–9 es el único con utilidad clínica. Suele ser útil para seguir la respuesta terapéutica posterior a la resección. Niveles preoperatorios muy altos pueden sugerir enfermedad irresecable. No es útil como estudio de escrutinio; el Registro Japonés de Cáncer Pancreático demostró que sólo 48.4% de los pacientes con neoplasias pancreáticas pequeñas (< 2 cm de diámetro) tenían valores elevados de CA 19–9. Al menos 15% de los individuos (los que son negativos para el antígeno de Lewis [a–, b–]) no son secretores de CA 19–9. Puede elevarse en menor grado en enfermedades benignas como colangitis aguda o pancreatitis crónica, y malignas como carcinoma hepatocelular, de vía biliar, colorrectal, gástrico y de ovario. El CA 19–9 tiene una sensibilidad de 70 a 90% y una especificidad de 70 a 98%. Los niveles preoperatorios muy altos, > 90 UI/mL, tienen una especificidad de 85% para sugerir enfermedad irresecable. El CA 19–9 junto con estudios de imagen puede llegar a tener una precisión diagnóstica cercana a 100%.

El antígeno carcinoembrionario (ACE) está elevado en 50% de los pacientes, pero también se eleva en carcinomas de colon, mama, pulmón y ovario.

### Estudios de imagen

El diagnóstico se realiza mediante estudios de imagen, encontrando un tumor pancreático que con frecuencia obstruye el conducto pancreático o biliar. Los diagnósticos diferenciales del adenocarcinoma pancreático por imagen son: pancreatitis crónica, pancreatitis autoinmunitaria, tumores endocrinos pancreáticos, linfoma y otras lesiones benignas.

Todos los pacientes en quienes existe la sospecha clínica de CP o tienen evidencia de dilatación/estenosis ductal deben someterse a una evaluación inicial por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

El ultrasonido abdominal es el estudio inicial de gabinete en pacientes con ictericia.

La TC helicoidal trifásica (TC dinámica) es la técnica de imagen de elección para hacer el diagnóstico y estadificar a los pacientes. Permite observar la presencia de invasión tumoral a nódulos linfáticos y a estructuras vasculares, tales como la vena mesentérica superior (VMS), la vena porta (VP), la arteria mesentérica superior (AMS) y el tronco celiaco. Se ha demostrado que tiene un alto valor predictivo de irresecabilidad (90 a 100%) y un valor predictivo de resecabilidad ligeramente más bajo (76 a 90%), que es resultado de la baja sensibilidad de la TC para detectar metástasis hepáticas pequeñas o diseminación peritoneal mínima.

La RM puede ser un complemento útil de la TC en la estadificación del CP, en particular para detectar la presencia de enfermedad extrapancreática en pacientes de alto riesgo.

El USE es una técnica dependiente de operador que desempeña un rol complementario al de la TC o la RM. Es capaz de detectar neoplasias pancreáticas menores de 2 cm de diámetro y de aclarar cualquier sospecha de invasión vascular. Tiene una alta precisión para valorar la invasión de ciertas venas, como la VP; sin embargo, es menos preciso para identificar invasión de la AMS. La biopsia por aspiración con aguja fina guiada por USE (BAAF/USE) se considera la mejor modalidad para detectar tumores y obtener un diagnóstico histológico, ya que posee las características operativas más altas (sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y negativo). El USE también permite llevar a cabo intervenciones terapéuticas (p. ej., neurólisis y bloqueo de ganglio celiaco).

El uso de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se limita usualmente a realizar intervenciones terapéuticas. En los casos en que es necesaria se realiza después de la TC, para evitar distorsionar la imagen con los cambios provocados por la esfinterotomía. Sólo se debe colocar endoprótesis preoperatorias si existe colangitis o en pacientes en quienes no se pueda realizar una resección pronta (< 1 semana), ya que aumenta el índice de complicaciones infecciosas de la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

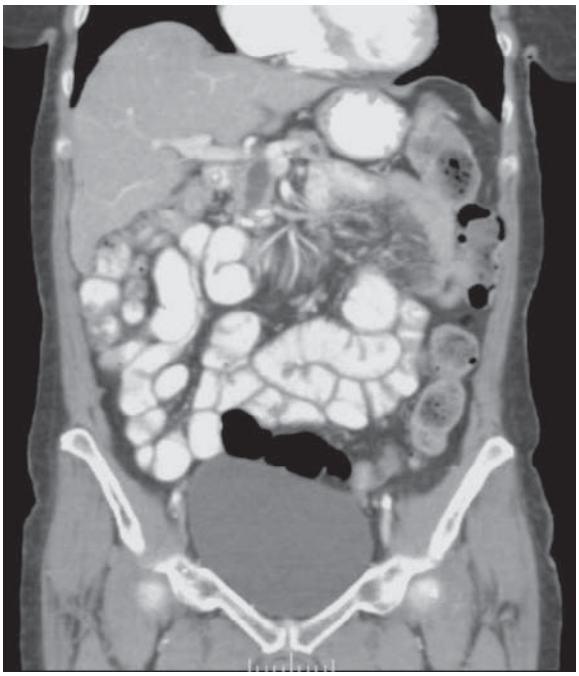


**Figura 55–8.** Neoplasia mucinosa papilar intraductal del conducto principal. Se observa dilatación del conducto pancreático. Reconstrucción por tomografía.

cirugía. La colangiorresonancia equivale al empleo de CPRE o USE (figura 55–8).

La obtención de una biopsia preoperatoria es controversial en lesiones resecables, ya que una muestra de tejido benigno no excluye la posibilidad de malignidad; por eso la biopsia se utiliza principalmente en pacientes con diseminación sistémica, con evidencia de irresecabilidad local, y en aquellos no aptos para cirugía, con la finalidad de establecer una terapia neoadyuvante.

La angiografía es un método invasivo que aporta información importante de la anatomía vascular, de gran utilidad en algunos casos, por ejemplo en arterias hepáticas derechas aberrantes, originadas de la mesentérica superior, o en un tronco celiaco estenosado donde el flujo es cefálico a la hepática por la gastroduodenal. No se debe utilizar de rutina; sin embargo, en pacientes con una TC helicoidal dudosa la arteriografía puede ser de utilidad en ocasiones.

La tomografía con emisión de positrones (PET) es muy útil en la detección de metástasis hepáticas, en peritoneo, pulmonares, tumores menores de 2 cm de diámetro, así como para distinguir reacciones desmoplásticas alrededor del tumor por inflamación, particularmente después de quimiorradioterapia preoperatoria. En el medio mexicano no se utiliza rutinariamente para el diagnóstico, por lo que su uso se limita a pacientes con sospecha de recidiva tumoral.

### Laparoscopia

Se ha propuesto como un estudio de utilidad para la estadificación de tumores potencialmente resecables con la finalidad de evitar cirugías muy invasivas en pacientes con presencia de enfermedad avanzada no diagnosticada por imagen. Los criterios para su utilización selectiva son:

1. CP aparentemente resecable que presenten los siguientes predictores clínicos:
   a. Tumores de la cabeza del páncreas > 3 cm.
   b. Tumores del cuerpo y la cola del páncreas.
   c. Hallazgos dudosos en TC.
   d. Niveles altos de CA 19–9 (> 500 U/mL).
2. CP localmente avanzado no resecable y sin evidencia radiológica de metástasis distantes, con la finalidad de descartar enfermedad metastásica subclínica.

### Estadificación

Aunque se han utilizado diferentes esquemas para el estadiaje del cáncer de páncreas, el más comúnmente usado es el *Union for International Cancer Control* (UICC), basado en el TNM, tal y como se muestra a continuación:

Tumor (T):
- T1: limitado al páncreas.
- T2: extensión directa al duodeno, vía biliar o tejido peripancreático.
- T3: extensión directa al estómago, bazo, colon o vasos adyacentes.

Ganglios (N):
- N0: sin metástasis a ganglios linfáticos.
- NI: metástasis a ganglios linfáticos.

Metástasis a distancia (M):
- M0: sin metástasis a distancia.
- MI: metástasis a distancia.

De acuerdo con esta clasificación existen cuatro estadios de la enfermedad, donde la sobrevida a cinco años para el estadio I es de 20 a 40%, mientras que para el estadio IV es muy pobre, con 8% como máximo (cuadro 55–4).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aparición de un cuadro de ictericia obstructiva en un paciente después de la sexta década de la vida siempre

**Cuadro 55–4. Estadios y supervivencia a 5 años**

| Estadios | T | N | M | SV5a (%) |
|---|---|---|---|---|
| I | T1 o T2 | N0 | M0 | 20 a 40 |
| II | T3 | N0 | M0 | 10 a 25 |
| III | Cualquier T | N1 | M0 | 10 a 15 |
| IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 | 0 a 5 |

hace sospechar de la presencia de un cáncer de páncreas. El abordaje diagnóstico irá dirigido a descartar esta posibilidad. Sin embargo, durante este abordaje puede encontrarse patología benigna, principalmente coledocolitiasis entre otras, o bien una neoplasia maligna periampular que podría corresponder a cáncer de ámpula de Vater, vía biliar distal (colangiocarcinoma), duodeno o páncreas.

Generalmente en el estadio preoperatorio puede identificarse el sitio primario del tumor (duodeno o ámpula de Vater), pero no es poco frecuente que el diagnóstico final se obtenga de la pieza operatoria en patología después de una pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple).

Es bien sabido que el comportamiento biológico de estos tumores es diferente dependiendo del sitio de origen, teniendo mejor pronóstico y sobrevida el cáncer de ámpula de Vater y duodeno y peor el colangiocarcinoma y páncreas.

La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas tendrán un adenocarcinoma ductal bien o moderadamente diferenciado y por lo general irresecable en el momento del diagnóstico. Aquellos que son resecados mediante una pancreatoduodenectomía tendrán por lo general mucho mejor sobrevida dependiendo de factores tales como ganglios positivos *vs.* negativos, márgenes de resección, tamaño del tumor, grado de diferenciación, invasión linfática o vascular, entre otros.

En las lesiones pancreáticas tumorales existen otras variantes que son muy importantes de identificar, ya que su pronóstico es completamente diferente posterior a la resección. Se conocen también lesiones precursoras de adenocarcinoma ductal, que de ser identificadas y resecadas a tiempo podrían curar por completo al paciente (lesiones PanIN y neoplasias mucinosas o papilares intraductales).

Es importante considerar los diagnósticos diferenciales asociados con más frecuencia al cáncer de páncreas, ya sea por similitud de presentación clínica o por ser lesiones precursoras del mismo. Entre éstos se encuentran varias lesiones, como pancreatitis crónica, pancreatitis autoinmunitaria, lesiones intraductales y tumores quísticos, entre otros.

## TRATAMIENTO

Hasta el momento actual la única posibilidad de cura del cáncer de páncreas es la resección quirúrgica, y puede ser realizada con seguridad debido a una marcada disminución en la morbimortalidad, en particular en centros experimentados y con un gran volumen de pacientes.

### Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente 20% de los pacientes son considerados candidatos a tratamiento quirúrgico; sin embargo, sólo una cuarta parte de ellos son llevados a resecciones exitosas.

Los tumores localizados y resecables deben demostrar:

- Ausencia de metástasis a distancia.
- Ausencia radiológica de contacto, distorsión, trombosis tumoral o revestimiento tumoral de la VMS y VP.
- Presencia evidente de tejido adiposo alrededor del tronco celiaco, la arteria hepática y AMS.

Los tumores con resecabilidad limítrofe incluyen:

- Ausencia de metástasis a distancia.
- Contacto < 180° con la VMS/VP con o sin pinzamiento y estrechamiento del lumen, revestimiento > 180° de la circunferencia de la VMS/VP pero sin involucro de arterias cercanas, u oclusión venosa de un segmento corto por un trombo mural o por compresión tumoral, siempre y cuando la porción proximal y la distal al área comprometida no estén afectadas, permitiendo así la resección y reconstrucción segura.
- Revestimiento > 180° de la arteria gastroduodenal hasta la arteria hepática, con o sin afectación de un segmento corto de la arteria hepática, pero ausencia de extensión al tronco celiaco.
- Contacto tumoral < 180° con la AMS.

Para los tumores del cuerpo y la cola del páncreas se practica una pancreatectomía subtotal distal; para los situados en la cabeza el procedimiento de elección es la pancreatoduodenectomía (operación de Whipple), que consiste, a grandes rasgos, en la resección de estómago distal, vesícula, colédoco, cabeza de páncreas, duodeno y una porción de yeyuno proximal (figura 55–9).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

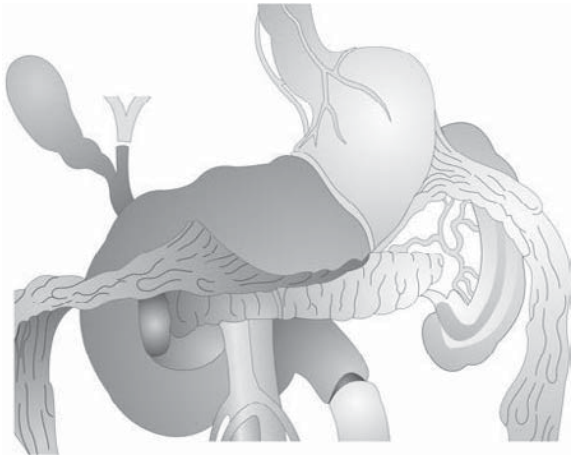


**Figura 55–9.** Extensión de la resección en una pancreatoduodenectomía estándar (resección del estómago distal, la vesícula, el colédoco, la cabeza del páncreas, el duodeno y una porción del yeyuno proximal).

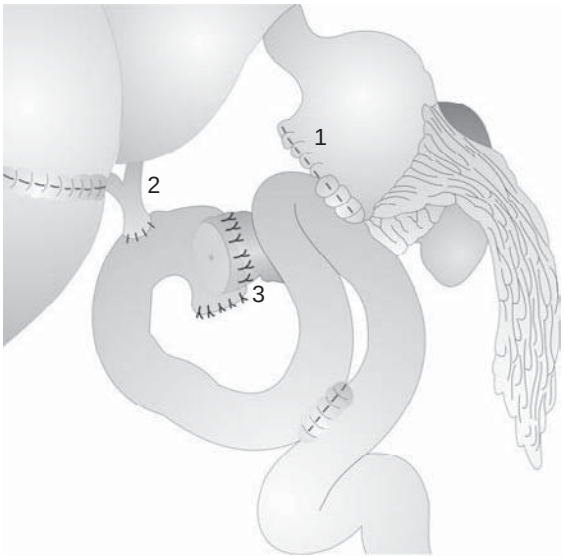



**Figura 55–10.** Esquematización del método actual de reconstrucción con: ***1.*** Pancreatoyeyunoanastomosis. ***2.*** Hepaticoyeyunoanastomosis. ***3.*** Gastroyeyunoanastomosis.

## Pasos simplificados de la pancreaticoduodenectomía

1. Se realiza una incisión subcostal bilateral o una incisión en la línea media, para tener una exposición adecuada.
2. Se moviliza el duodeno (maniobra de Kocher) y la cabeza del páncreas para la identificación de la arteria mesentérica superior y valorar su invasión.
3. Colecistectomía e identificación del conducto hepático común.
4. Sección del conducto hepático, ligadura de la arteria gastroduodenal e identificación de la vena porta.
5. División del estómago o, si se va a preservar el píloro, de la primera porción del duodeno.
6. Identificación de la vena mesentérica superior y disección hacia arriba por detrás del cuello del páncreas (realización de un túnel).
7. Movilización/división del yeyuno proximal a 10 cm del ángulo de Treitz, corte del mesenterio y liberación del ángulo de Treitz.
8. Paso del yeyuno seccionado hacia la derecha por debajo de los vasos mesentéricos superiores.
9. Sección del cuello del páncreas y sección del proceso uncinado ligando vasos de la vena mesentérica superior–vena porta y arteria mesentérica superior.
10. Reconstrucción (pancreatoyeyunoanastomosis, hepatoyeyunoanastomosis, gastroyeyunoanastomosis) (figura 55–10).

Dicha resección deben efectuarla cirujanos con experiencia en cirugía pancreatobiliar en un centro de alto volumen, ya que está confirmado que se obtienen mejores resultados en la morbimortalidad que en los centros con poca experiencia.

Durante la cirugía debe llevarse a cabo una linfadenectomía estándar, donde se obtiene un promedio de 12 a 15 nódulos linfáticos; asimismo, es importante intentar lograr una resección tumoral con márgenes negativos (R0). Para incrementar la probabilidad de lograr una resección R0 se debe realizar una disección perivascular meticulosa de la lesión, reconociendo la necesidad potencial de llevar a cabo una resección/reconstrucción vascular y una resección orgánica extrapancreática, aunque es cierto que la biología del cáncer pancreático puede hacer imposible una resección R0 aun con la cirugía más minuciosa.

La linfadenectomía extendida no ha demostrado tener impacto en la sobrevida, sólo incrementa la morbilidad posoperatoria.

Se considera que un tiempo quirúrgico corto y la ausencia de transfusiones sanguíneas son indicadores de calidad del procedimiento realizado.

La mortalidad inmediata posterior a una pancreatoduodenectomía ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, llegando a ser menor de 5%, mientras que la morbilidad continúa entre 30 y 50% a pesar de la implementación y perfección de nuevas técnicas quirúrgicas. La persistencia de la morbilidad en estos pacientes se ve reflejada en la incidencia de la fístula pancreática, que

es la complicación y la causa más frecuente de muerte en el periodo posoperatorio inmediato. Otras complicaciones son retraso en el vaciamiento gástrico, abscesos intraabdominales, hemorragia e infección de la herida quirúrgica, y en forma tardía puede aparecer diabetes mellitus e insuficiencia pancreática exocrina.

Diversos factores de mal pronóstico, como metástasis en los nódulos linfáticos resecados, niveles altos persistentes de CA 19–9, un alto grado de diferenciación, márgenes positivos para displasia en el tumor resecado y un tumor mayor de 2 cm, han sido asociados con un incremento en la morbimortalidad de los pacientes.

En casos de cáncer de páncreas se ha demostrado que la calidad de vida del paciente posoperado depende de las alteraciones inherentes a la recurrencia de la enfermedad más que al procedimiento quirúrgico.

El estándar actual para el manejo del CP es la resección curativa seguida de quimioterapia adyuvante.

## Tratamiento médico

Recientemente se demostró que el esquema FOLFIRINOX, que incluye la combinación de oxiplatino 85 mg/m$^2$, irinotecan 180 mg/m$^2$, leucovorin 400 mg/m$^2$ y fluorouracilo 400 mg/m$^2$ como bolo IV, seguido de una infusión de 46 h de 2 400 mg/m$^2$ cada dos semanas, en pacientes con un *Eastern Cooperative Oncology Group performance status score* (ECOG) de 0 o 1, prolonga la supervivencia media a 11.1 meses, comparado con los 6.8 meses de supervivencia cuando se emplea la monoterapia con gemcitabina. De igual manera, este nuevo régimen terapéutico incrementa la supervivencia media libre de enfermedad. A pesar de que el régimen con FOLFIRINOX tiene un perfil de riesgo mayor que el de gemcitabina, se le considera la opción de primera línea en pacientes con CP metastásico menores de 76 años, con ECOG 0 o 1, sin isquemia cardiaca y niveles de bilirrubina normales o casi normales.

## Procedimientos paliativos

Los pacientes con tumores irresecables pueden requerir paliación fundamentalmente para tres problemas: ictericia, obstrucción duodenal y dolor.

Los procedimientos paliativos pueden dividirse en quirúrgicos, endoscópicos y radiológicos. El procedimiento de elección para la paliación quirúrgica de ictericia obstructiva en estos pacientes es una hepatoyeyunoanastomosis. Los procedimientos endoscópicos incluyen la colocación de un *stent* de forma retrógrada transampular. Los procedimientos radiológicos incluyen la colocación percutánea transhepática de prótesis biliares o *stents* metálicos expandibles. Tanto las técnicas quirúrgicas como las no quirúrgicas tienen una tasa de éxito mayor de 90%. La ictericia recurrente se presenta en 17 a 38% de los pacientes con endoprótesis y es muy rara en los pacientes con derivación quirúrgica (< 5%).

La derivación quirúrgica debe ser considerada en los pacientes relativamente jóvenes y en pacientes mayores sin ninguna otra comorbilidad cuando los estudios de imagen no muestren evidencia definitiva de irresecabilidad o tengan una supervivencia estimada mayor de seis meses. Por otra parte, en pacientes con tumores grandes, comorbilidades importantes y la ausencia de obstrucción duodenal debe considerarse la colocación de una endoprótesis biliar. En el momento del diagnóstico, de 30 a 50% de los pacientes presentan síntomas de náusea y vómito y pueden requerir una gastroyeyunostomía.

La intención de realizar una gastroyeyunoanastomosis profiláctica en pacientes con cáncer pancreático avanzado está basada en la alta incidencia (10 a 20%) de obstrucción duodenal durante la historia natural de esta enfermedad. Su realización se recomienda durante la derivación quirúrgica de la vía biliar obstruida. Por lo general los pacientes requieren analgésicos narcóticos para el control del dolor abdominal. Otras opciones son el bloqueo del plexo celiaco por vía percutánea, endoscópica o abierta durante la exploración quirúrgica que se hace para valorar resecabilidad o al realizar un tratamiento paliativo de derivación.

# PRONÓSTICO

Cameron y col. han descrito una tasa de supervivencia a cinco años de 41% en pacientes con resección de adenocarcinomas de la cabeza del páncreas en quienes tanto los márgenes quirúrgicos como los nodos linfáticos fueron negativos. Esto indica que a la fecha únicamente la detección temprana, la resección quirúrgica y una terapia adyuvante son medidas indispensables para mejorar el pronóstico del CP.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## REFERENCIAS


1. Adsay NV, Basturk O, Klimstra DS, Klöppel G: Pancreatic pseudotumors: non–neoplastic solid lesions of the pancreas that clinically mimic pancreas cancer. *Semin Diagn Pathol* 2004;21:260–267.
2. Agarwal B, Abu HE, Molke KL *et al.:* Endoscopic ultrasound–guided fine needle aspirator and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:844–850.
3. Amina Z, Theisb B, Russell RCG *et al.:* Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT. *Clinical Radiology* 2006;61:996–1002.
4. Ball CG, Pitt HA, Kilbane ME *et al.:* Peri–operative blood transfusion and operative time are quality indicators for pancreatoduodenectomy. *HPB* 2010;12:465–471.
5. Buxbaum JL, Eloubeidi MA: Molecular and clinical markers of pancreas cancer. *JOP* 2010;11:536–544.
6. Borbath I, van Beers B, Lonneux M *et al.:* Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy. *Pancreatology* 2005;5:553–561.
7. Brugge WF, Lauwers GY, Shahani D, Fernández CC, Warshaw AL: Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004;351:1218–1225.
8. Burns WR, Edil BH: Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:24–34.
9. Calculli L, Fiscaletti M, Casadei R, Pezzilli R, Pascali E *et al.:* Pancreatic involvement in von Hippel–Lindau disease: The role of integrated imaging. *J Pancreas* 2005;6:375–379.
10. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK *et al.:* Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727–1733.
11. Cameron JL, Riall TS, Coleman J *et al.:* One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244:10–15.
12. Casadei R, Santini D, Calculli L, Pezzilli R, Zanini N *et al.:* Pancreatic solid–cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative management. *J Pancreas* 2006;7:137–144.
13. Chalikonda S, Diulus L, Walsh R, Brown N: The role of diagnostic laparoscopy prior to pancreaticoduodenectomy. *HPB* 2004;6(Suppl 1):26–30.
14. Chan C, Franssen B: Surgical treatment of cancer of the pancreas. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;71:165–168.
15. Chan NC, Rubio PA: Neoplasias del páncreas. En: Roesch DF: *Gastroenterología clínica.* 2ª ed. México, Alfil, 2007: 547–562.
16. Chan C, Franssen B, Rubio A *et al.:* Pancreaticoduodenectomy in a Latin American country: the transition to a high–volume center. *J Gastrointest Surg* 2008;12:527–533.
17. Chari ST: Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Semin Oncol* 2007;34:284–294.
18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M *et al.:* Folfirinox *versus* gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–1825.
19. Crawford BE: Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology. *South Med J* 1998;91:973–977.
20. Crippa S, Fernández CC, Salvia R *et al.:* Mucin–producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:213–219.
21. Curley CE, Waters JA, Dumas RP, Meyer JE, Al–Haddad MA *et al.:* Outcomes of primary surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Gastrointest Surg* 2012;16:275–258.
22. Curtis JW, Syed AA, Jeffrey BM, Lowy AM: Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005;128:1626–1641.
23. De Angelis C, Repici A, Carucc P *et al.:* Pancreatic cancer imaging: the new role of endoscopic ultrasound. *JOP* 2007; 8:85–97.
24. Dong PR, Lu DS, Degregario F, Fell SC, Au A *et al.:* Solid and papillary neoplasm of the pancreas: radiological–pathological study of five cases and review of the literature. *Clin Radiol* 1996;51:702–705.
25. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y *et al.:* The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. *J Gastrointest Surg* 2007;12:651–656.
26. Fernández del Castillo C, Warshaw AL: Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin N Am* 1995;75:1001–1016.
27. Fernández del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR *et al.:* Incidental pancreatic cysts. Clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003;138:427–434.
28. Freelove R, Walking A: Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Phys* 2006;73:485–492.
29. Fritz S, Hackert T, Hinz U *et al.:* Role of serum carbohydrate antigen 19–9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2011;98:104–110.
30. Galante JM, Bold RJ: Potential involvement of the ERK pathway in the resistance of pancreatic cancer cells to anoikis, a central step in the development of metastatic disease. *Pancreas Club* 2004.
31. González CR, Ríos Martín JJ, Villar Rodríguez JL *et al.:* Papillary cystic neoplasm of the pancreas with liver metastasis coexisting with thyroid papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:268–273.
32. Ho V, Heslin M: Effect of hospital volume and experience on in–hospital mortality for pancreatiduodenectomies. *Ann Surg* 2003;237:509–514.
33. House MG, Yeo CJ, Cameron JL *et al.:* Predicting resectability of periampullary cancer with three dimensional computed tomography. *J Gastrointest Surg* 2004;8:280–288.
34. Huaroto Sedda M, Cisneros E, Huaman A: Severe strongyloidiasis with pseudotumor pancreatic involvement. Clinical case. *Rev Gastroenterol Perú* 1989;9:146–152.
35. Ito H, Duxbury M, Benoit E: Prostaglandin E2 (PGE2) enhances pancreatic cancer invasiveness through an ETS–1–dependent induction of MMP–2. *Pancreas Club* 2004.

36. De Jong K, Bruno MJ, Fockens P: Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterol Res Pract* 2012;31:1–8.
37. Kaatz MG, Wang H, Balachandran A, Bhosale P, Crane CH *et al.:* Effect of neoadjuvant chemoradiation and surgical technique on recurrence of localized pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:68–79.
38. Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS: Solid–pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:66–80.
39. Kowalski T, Loren D, Raza A *et al.:* CA 19–9 as a predictor of TNM stage for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A–30.
40. Krishna NB, LaBundy JL, Saripalli S *et al.:* Diagnostic value of EUS–FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice. *Pancreas* 2009;38:625–630.
41. Ladanyi M, Mulay S, Arseneau J, Bettez P: Estrogen and progesterone receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas. *Cancer* 1987;60:1604–1611.
42. Laffan TA, Horton KM, Klein AP *et al.:* Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:802–807.
43. Lairmore TC, Moley JF: Endocrine pancreatic tumors. *Scand J Surg* 2004;93:311–315.
44. Li J, Saif MW: Advancements in the management of pancreatic cancer. *JOP* 2009;10:109–117.
45. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, To V *et al.:* A systemic review and meta–analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2059–2069.
46. Lam KY, Lo CY, Fan ST: Pancreatic solid–cystic papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999; 23:1045–1050.
47. Leese T, Neoptolemos JP, West KP *et al.:* Tumors and pseudotumors of the region of the ampulla of Vater: an endoscopic, clinical and pathological study. *Gut* 1986;27:1186–1192.
48. Li, D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese J: Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049–1057.
49. Ludwig DJ, Morimoto K, Traverso LW: Fungal pseudotumor masquerading as pancreatic cancer–a sequela of new technology? *J Gastrointest Surg* 1999;3:123–126.
50. Cowgill S, Muscarella P: The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003;186:279–286.
51. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR *et al.:* Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: a pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery* 1995;118: 821–828.
52. Mayo SC, Gilson MM, Herman JM, Cameron JL, Nathan H *et al.:* Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: national trends in patients selection, operative management, and use of adjuvant therapy. *J Am Coll Surg* 2012;214:33–45.
53. Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC *et al.:* Long–term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *J Am Coll Surg* 2012;214:46–53.
54. Myung HK, Sung KL, Doug WS, Sun YW, Sang SL *et al.:* Tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2001;54:609–614.
55. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H *et al.:* A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200–1210.
56. Neoptolemus J *et al.:* Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Onc* 2003;14:675–692.
57. Oettle H, Post S, Neuhaus P *et al.:* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine *vs.* observation in patients undergoing curative–intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267–277.
58. Okusaka T, Yamada T, Maekawa M: Serum tumor markers for pancreatic cancer: the dawn of new era? *JOP* 2006;7: 332–336.
59. Orfanidis N, Loren DE, Santos C, Kennedy E, Siddiqui AA *et al.:* Extended follow–up and outcomes of patients undergoing pancreatoduodenectomy for nonmalignant disease. *J Gastrointest Surg* 2012;16:80–88.
60. Orr R: Outcomes in pancreatic cancer surgery. *Surg Clin N Am* 2010;90:219–234.
61. Pantoja JP, Werner RP: Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005;128:1668–1684.
62. Pezzilli R, Fantini L, Morselli LA: Pancreatectomy for pancreatic disease and quality of life. *JOP* 2007;8:118–131.
63. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli LAM *et al.:* Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 349–358.
64. Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y: Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology* 2012;12:162–169.
65. Santini D, Poli F, Lega S: Solid–papillary tumors of the pancreas: histopathology. *J Pancreas* 2006;7:131–136.
66. Sasson A, Gulizia J, Galva A *et al.:* Pancreaticoduodenectomy for suspected malignancy: have advancements in radiographic imaging improved results? *Am J Surg* 2006;192: 888–893.
67. Sclabas GM, Barton JG, Smyrk TC, Barrett DA, Khan S *et al.:* Frequency of subtypes of biliary intraductal pancreatic mucinous neoplasma and their MUC1, MUC2 and DPC4 expression patterns differ from pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasma. *J Am Coll Surg* 2012;214:27–32.
68. Scheiman JM: Cystic lesion of the pancreas. *Gastroenterology* 2005;128:463–469.
69. Schmidt CM, White PB, Waters JA *et al.:* Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007;246:644–651.
70. Siegel R, Ward E, Brawley O *et al.:* Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61: 212–236.
71. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA *et al.:* Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239: 651–657.
72. Swenath ME, Karsten TM, Prins M *et al.:* A meta–analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17–27.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

73. Vincent A, Herman J, Schulick R *et al.:* Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607–620.
74. Yoon WJ, Brugge WR: Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41: 103–118.
75. Zinner MJ: Solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Surg Clin N Am* 1995;75:1017–1024.
76. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L: Pancreatic cysts: depiction on single–shot fast spin–echo MR images. *Radiology* 2002;223:547–553.

Capítulo 56

# Manifestaciones digestivas de enfermedades sistémicas

*Ramón Isaías Carmona Sánchez*

## INTRODUCCIÓN

El aparato digestivo es un intrincado sistema de tejidos con una amplia variedad de funciones entre las que destacan la digestión y la absorción de nutrientes; dispone de una extensa superficie de mucosa que podría considerarse como una "piel interna". Es fácil imaginar que el aparato digestivo se ve afectado en forma directa por los padecimientos que atacan primariamente a órganos distantes, o bien por los medicamentos y otras formas de tratamiento para tales enfermedades. Es importante reconocer esta estrecha asociación, para poder ofrecer a los pacientes un apoyo integral a sus dolencias.

En las siguientes páginas se describirán algunos aspectos relevantes de las manifestaciones que las enfermedades sistémicas tienen sobre el aparato digestivo.

## ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y DE LA OBESIDAD

### Diabetes mellitus

La DM es una enfermedad de alta prevalencia mundial, de curso crónico, que origina complicaciones vasculares y neuropáticas. Muchos estudios han encontrado que los pacientes diabéticos presentan síntomas digestivos con mucha mayor frecuencia en comparación con controles, pero la naturaleza de tales síntomas así como las causas subyacentes no han sido aclaradas. Los resultados en diferentes series han sido discordantes, posiblemente porque se han analizado grupos de pacientes con características muy diferentes, como duración del trastorno metabólico, tratamiento establecido, control y daño a otros órganos blanco, lo que hace muy difícil su interpretación. De cada tres diabéticos, uno o dos presentan datos clínicos de neuropatía visceral autonómica en las primeras dos décadas de enfermedad manifiesta. En uno de los más grandes estudios realizados para analizar esta relación se investigó la presencia de síntomas digestivos, complicaciones de la diabetes y control glucémico en más de 1 000 pacientes. Los autores encontraron que los síntomas digestivos se asociaron a la presencia de neuropatía periférica y visceral. Aquellos enfermos con al menos una complicación sistémica de la diabetes informaron de estreñimiento (29%), síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (19%), dispepsia (14%), dolor abdominal frecuente (11%) e incontinencia fecal (9%). El deficiente control de la glucemia fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síntomas digestivos. También parece que las mujeres presentan síntomas digestivos con mayor frecuencia que los hombres, en una relación aproximada de 2:1. Los síntomas referidos al aparato digestivo proximal parecen ser particularmente comunes en pacientes con diabetes mellitus tipo I de larga evolución. Los síntomas digestivos tienen un impacto sustancial en la calidad de vida de los enfermos diabéticos, interfiriendo en su vida diaria, afectando su productividad y su empleo en la tercera parte de ellos.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) parece ser más frecuente en pacientes diabéticos en comparación con controles. Síntomas como el dolor to-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

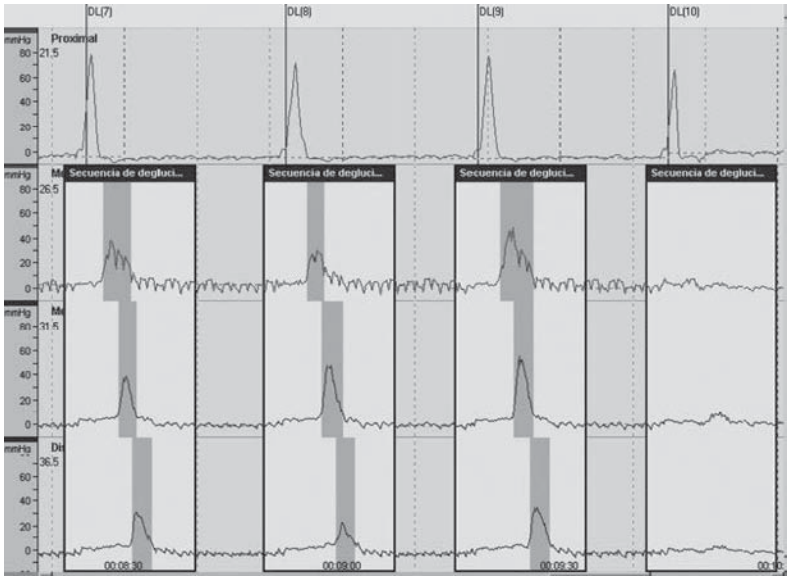



**Figura 56–1.** Manometría esofágica que muestra hipomotilidad del tercio distal del cuerpo.

rácico, la pirosis y la disfagia se han encontrado con mayor frecuencia en diabéticos. Se ha informado de la presencia de ondas de contracción de menor amplitud y mayor duración en el cuerpo esofágico, ondas no transmitidas e incluso aperistalsis (figura 56–1). Aunque algunos estudios han demostrado la presencia de alteraciones motoras del cuerpo esofágico asociadas a la presencia de otras complicaciones (como retinopatía), los hallazgos no han sido consistentes y muchos de estos trastornos pueden cursar en forma subclínica.

El estómago es un órgano que se ve afectado y su manifestación más frecuente es la gastroparesia. Tradicionalmente se considera que el vaciamiento gástrico alterado complica la diabetes de más de 10 años de evolución cuando se acompaña de neuropatía periférica, aunque esta última condición no es indispensable para que se presente la afección al aparato gastrointestinal. Aunque la gastroparesia puede ser causada por enfermedades infecciosas, neoplásicas y esclerodermia entre otras, la gastroparesia diabética es la causa más frecuente de este trastorno. El evento final que define la gastroparesia es el retraso en el vaciamiento gástrico, aunque existen varios mecanismos en el paciente diabético que lo condicionan: hipotonía y disritmia gástrica, trastornos de acomodación, hipomotilidad y dilatación antral, espasmo pilórico. Los trastornos motores detectados en los pacientes con gastroparesia pueden involucrar a los segmentos intestinales proximales. Los síntomas que caracterizan a la gastroparesia son la náusea, el vómito, el dolor abdominal, la saciedad temprana, la anorexia y la plenitud. Los signos más frecuentes son la distensión abdominal, la sucusión gástrica o "chapaleo", la pérdida de peso, la palidez y deshidratación. La complicación más frecuente es el descontrol metabólico, que implica la imposibilidad de adoptar una dieta adecuada, y la más característica es la formación de bezoares. Los estudios deben realizarse con la finalidad de establecer otras posibles causas orgánicas que dificulten el vaciamiento gástrico, como la estenosis pilórica, las úlceras antrales o del canal pilórico, las neoplasias. Pero el examen de mayor utilidad para medir el vaciamiento gástrico es la gammagrafía, si bien es cierto que otras técnicas, como el ultrasonido, las pruebas de aliento con radioisótopos y la resonancia magnética nuclear y la cápsula inteligente *(SmartPill)* han intentado sustituir y mejorar al gammagrama. Aun cuando la gastroparesia dificulta el tratamiento general de los enfermos que la padecen, rara vez es causa de muerte. El tratamiento debe encaminarse al control de los síntomas, facilitar la alimentación, mejorar la calidad de vida de estos enfermos y prevenir las complicaciones. Los procinéticos son los fármacos de elección para promover el vaciamiento gástrico. La eritromicina induce ondas propulsivas de gran amplitud en el estómago, pero no puede emplearse a largo plazo ya que su uso prolongado confiere el riesgo inherente al empleo de antibióticos y la resistencia bacteriana. Los estudios que evalúan la utilidad de eritromicina en gastroparesia diabética incluyen a un pequeño número de enfermos y sólo informa mejoría en 40% de los casos. Otros fármacos también han demostrado utilidad limitada en este padecimiento. La cisaprida y la metoclopramida ofrecen la

posibilidad del tratamiento oral, pero su limitación fundamental son los efectos indeseables que producen. En pacientes diabéticos con enfermedades vasculares y cardiopatía asociada no se recomienda el uso de cisaprida y tegaserod, por el alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. La domperidona ha demostrado una eficacia similar a la metoclopramida en el tratamiento de la gastroparesia diabética aunque con menos efectos indeseables, ya que no cruza la barrera hematoencefálica. La toxina botulínica es un agente bloqueador neuromuscular que ha sido empleado con éxito en diversos trastornos motores del aparato digestivo. La inyección de toxina botulínica A mediante endoscopia favorece el vaciamiento gástrico en algunos pacientes con gastroparesia. Finalmente, la descompresión mediante sondas de gastrostomía con alimentación enteral complementaria y la cirugía derivativa son opciones que se utilizan en casos refractarios y seleccionados. La colocación de marcapasos es un procedimiento que ha demostrado resultados alentadores en el tratamiento de la gastroparesia, e incluso ha llevado a su aplicación en otras áreas, como los trastornos vesicales, la incontinencia fecal y el estreñimiento funcional refractario.

La diarrea crónica es la principal manifestación de la enteropatía diabética y se presenta en 10 a 20% de los enfermos con este padecimiento. La diarrea suele ser intermitente, puede ser nocturna y causar malabsorción, y con frecuencia se alterna con estreñimiento e incluso con heces normales por breves periodos de tiempo. La incontinencia fecal puede complicar el cuadro clínico y se observa en 4 a 9% de los pacientes. No existe una causa única que por sí misma explique la diarrea en el paciente diabético y lo más común es la participación de múltiples factores combinados en el mismo enfermo. La propia neuropatía causa alteraciones importantes de la motilidad, con la consecuente estasis y sobrecrecimiento bacteriano. Se ha observado también un incremento en la secreción intestinal. Algunos pacientes, principalmente aquellos con diabetes secundaria, pueden cursar con insuficiencia pancreática exocrina causante de malabsorción. Es posible que algunos factores concomitantes desempeñen un papel importante en el desarrollo de diarrea crónica en casos seleccionados, como la malabsorción de ácidos biliares, la intolerancia a la lactosa o sorbitol y la enteropatía por gluten. El diagnóstico debe ir encaminado a estudiar en forma ordenada y sistemática el posible papel de los agentes etiológicos antes señalados. El examen de las heces en busca de parásitos y grasa es una de las primeras pruebas, por costo y accesibilidad. Los exámenes generales, como hemoglobina, presencia de macrocitosis, hipoalbuminemia, defectos de coagulación o en los niveles de colesterol, pueden orientar a la presencia de malabsorción. Es importante investigar la posibilidad de sobrepoblación bacteriana mediante prueba de hidrógeno espirado o cultivo cuantitativo del líquido aspirado en el duodeno. La administración de un tratamiento empírico con antibióticos no absorbibles podría estar justificada en casos con alta sospecha, pero es preferible siempre documentar el trastorno cuando sea posible.

La colonoscopia con toma de biopsias aun en presencia de mucosa normal se justifica en todos aquellos casos de diarrea crónica por la posibilidad de detectar colitis microscópica. La manometría anorrectal proporciona información invaluable en los enfermos con incontinencia. La realización de enteroscopia, pruebas de funcionamiento pancreático y pruebas para investigar la coexistencia de enfermedad celiaca se reservan para casos seleccionados. El tratamiento se debe orientar a corregir los trastornos hidroelectrolíticos y deficiencias nutricionales causados por la diarrea, eliminar los factores involucrados y controlar la diarrea. Los pacientes con sobrepoblación bacteriana deben recibir antibióticos no absorbibles y las tetraciclinas son las más empleadas con más frecuencia. Aunque no hay un acuerdo general en la forma como éstos se deben administrar, por lo general se prefiere usar cursos cortos, antimicrobianos no absorbibles, con rotación frecuente para disminuir al máximo la resistencia bacteriana y los efectos secundarios. La coexistencia de insuficiencia pancreática requiere la administración de enzimas digestivas, lo mismo que la enteropatía por gluten exige dietas libres de esta sustancia. El uso de antidiarreicos como la loperamida, la codeína y el difenoxilato con atropina es muy común y efectivo en la práctica, aunque se carece de estudios bien diseñados que avalen su empleo. El tratamiento de la incontinencia fecal es un reto para el médico y una necesidad imperiosa para el enfermo, pues es una de las manifestaciones clínicas que deterioran más la calidad de vida. Cada caso debe ser evaluado en forma individual, pero puede ser útil el empleo de biorretroalimentación, siempre combinada con medidas que incrementen la consistencia de las heces.

## Enfermedades tiroideas

La acción de las hormonas tiroideas en la motilidad del aparato digestivo ha sido ampliamente estudiada. La enfermedad de Hashimoto, la causa más común de hipotiroidismo, puede asociarse a trastornos motores esofágicos que se manifiesten como disfagia o pirosis. También puede presentarse disfagia en relación a la presencia de bocio. El retraso en el vaciamiento gástrico

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede manifestarse como dispepsia, náusea o vómito. También se observa alteración del sentido del gusto, gastritis atrófica con anemia perniciosa secundaria y raras veces ascitis en pacientes con mixedema. La distensión abdominal, el exceso de gas y la flatulencia pueden deberse a la sobrepoblación bacteriana secundaria a trastornos motores intestinales. La manifestación digestiva más frecuente del hipotiroidismo es el estreñimiento. El tratamiento de estas alteraciones consiste en la sustitución hormonal adecuada, aunque a menudo se requiere manejo sintomático crónico para aliviar el estreñimiento.

La manifestación más común del hipertiroidismo es la diarrea por incremento en la motilidad gastrointestinal, que conduce a hiperdefecación y pérdida de peso aunque no suele estar presente la malabsorción. El adelgazamiento generalizado de estos enfermos es frecuente, aunque en muchas ocasiones se observa hiperfagia. El hígado es el órgano usualmente más afectado tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo, aunque por lo general conserva su función.

## Enfermedades de las glándulas paratiroides

El hiperparatiroidismo es un padecimiento con un amplio espectro de presentaciones clínicas que van desde el sujeto asintomático hasta el enfermo en plena crisis paratiroidea. Debido a las alteraciones que produce en el metabolismo del calcio, sus principales formas de presentación sintomática son la nefrolitiasis y la enfermedad ósea secundaria. En el aparato digestivo es frecuente observar enfermedad ulcerosa péptica, producto de la estimulación en la secreción de gastrina, estreñimiento y pancreatitis. La hipercalcemia es una causa poco frecuente de pancreatitis aguda y la incidencia de pancreatitis en pacientes con hiperparatiroidismo es baja, e incluso similar a la de la población normal. Se cree que se debe a depósitos de calcio en los ductos de la glándula, así como a activación del tripsinógeno en tripsina por acción del calcio. El curso, el pronóstico y el tratamiento de la pancreatitis son similares a los de otras etiologías.

## Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica que se ha convertido en una pandemia en los últimos años. Es un problema de salud pública en muchos países, incluyendo México, debido a que incrementa el riesgo de enfermedades crónicas y muerte temprana. La obesidad se puede definir de manera simple como el exceso de grasa corporal. Aunque es un padecimiento cuyas consecuencias se pueden reflejar en prácticamente todos los aparatos y sistemas del ser humano, la obesidad tiene especial interés en la gastroenterología, por su papel en el desarrollo de enfermedad hepática, colelitiasis y pancreatitis. También se ha encontrado asociación de la obesidad con la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el desarrollo de neoplasias.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de litiasis vesicular, y el riesgo se incrementa en forma notable en mujeres, multíparas y mayores de 40 años de edad. Este riesgo se incrementa en forma proporcional al IMC y aun comparando a sujetos con el mismo IMC, el riesgo es menor en los hombres. De manera paradójica, el riesgo de desarrollar cálculos de nueva formación es especialmente elevado en obesos que pierden peso, sobre todo en forma rápida. Esto se debe a una mayor concentración de colesterol y una menor contractilidad de la vesícula, lo que favorece la nucleación. El tratamiento profiláctico con ácido ursodesoxicólico puede ser una medida efectiva para prevenir esta complicación en pacientes que se someten a dietas de reducción, mientras que la colecistectomía forma parte complementaria de la cirugía bariátrica. La colecistectomía profiláctica en diabéticos asintomáticos en quienes la colelitiasis es un hallazgo incidental no está justificada.

A pesar de la mayor prevalencia de colelitiasis no se ha demostrado que los pacientes obesos presenten pancreatitis con mayor frecuencia. Lo que se ha informado en forma recurrente es que aquellos enfermos obesos con pancreatitis desarrollan más complicaciones y mayor mortalidad en comparación con controles. El riesgo de complicaciones infecciosas, respiratorias y muerte es alto. Es posible que esto se deba a la mayor cantidad de grasa peripancreática y necrosis en estos enfermos.

La obesidad se asocia a un espectro amplio de alteraciones hepáticas que actualmente se engloban en la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA). Este padecimiento abarca un amplio espectro de manifestaciones que van desde la elevación asintomática de transaminasas hasta esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. La prevalencia real de los diferentes estadios de esta enfermedad se desconoce, pero 30% de los pacientes obesos con elevación de aminotransferasas aunque sin datos clínicos de insuficiencia hepática tienen fibrosis y 10% tienen cirrosis.

Diversos estudios sugieren que 75% de los pacientes obesos tienen esteatosis, 20% esteatohepatitis, 10% fibrosis y 2% cirrosis.

Aun cuando se han definido con claridad las diferentes manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas de la EHNA, su historia natural se desconoce. Muchos pacientes se encuentran asintomáticos o manifiestan molestias inespecíficas como fatiga, astenia o malestar abdominal. La hepatomegalia se detecta en tres de cada cuatro pacientes con EHNA, pero también es un hallazgo común en los obesos en general. La relación de transaminasas glutámico oxalacética:glutámico pirúvica es menor que la unidad, lo que marca una diferencia con la esteatosis alcohólica. Muchos pacientes presentan además hiperlipidemia e hiperglucemia, pero su presencia no es necesaria para el desarrollo de EHNA. La coexistencia de hepatitis C y el consumo de alcohol incrementan el riesgo de cirrosis en pacientes con EHNA. El ultrasonido es una prueba sensible para detectar la infiltración grasa en el hígado, mientras que la tomografía computarizada es más específica y costosa. La única prueba que permite confirmar o descartar la presencia de EHNA así como el grado de inflamación y fibrosis es la biopsia. La obtención de tejido hepático para análisis histopatológico sólo se recomienda cuando la información que proporcione modificará la conducta terapéutica (figura 56–2).

No existe hasta la fecha ningún tratamiento efectivo que permita corregir la esteatohepatitis y modifique la historia natural de la EHNA. La disminución de peso es recomendable por razones de salud general y, aunque ha demostrado mejorar los parámetros bioquímicos e histológicos en algunos enfermos, también ha inducido mayor inflamación cuando la reducción es súbita.

Existe evidencia epidemiológica, endoscópica y fisiopatológica que documenta la relación entre la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de esofagitis erosiva (figura 56–3) y se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de esófago de Barrett. El incremento en la presión intraabdominal es el factor que se ha sugerido como causante de regurgitaciones ácidas en estos enfermos.

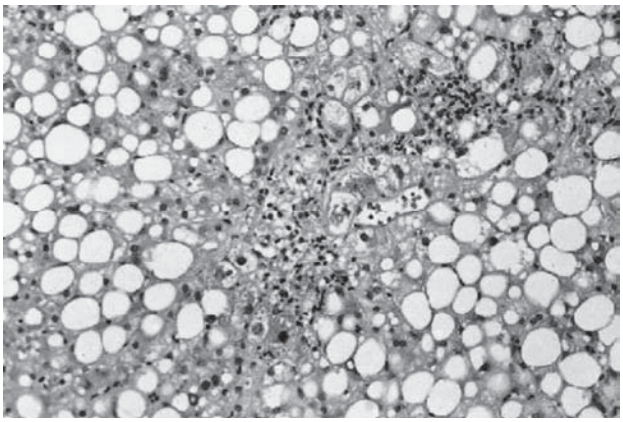


**Figura 56–2.** Imagen histopatológica de la esteatohepatitis.

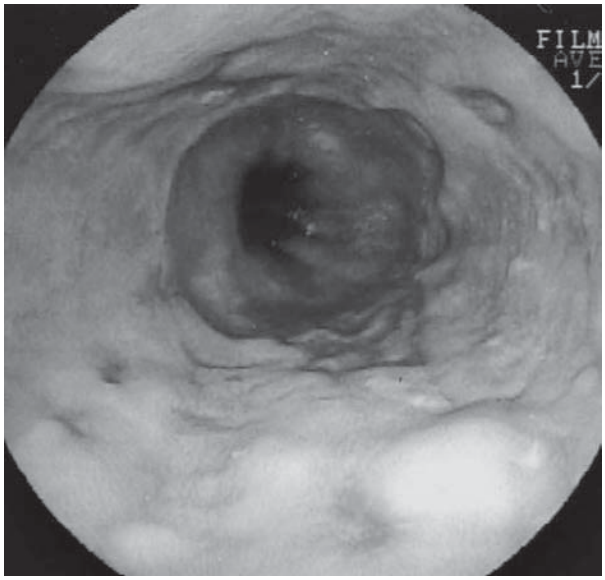



**Figura 56–3.** Esofagitis erosiva grado C de la clasificación de los Ángeles detectada en un paciente obeso.

## MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas son entidades sistémicas en las que el tracto gastrointestinal puede verse afectado de diversas formas. Es importante considerar que el compromiso gastrointestinal puede ser la primera manifestación de una enfermedad reumática, por lo cual es de suma importancia hacer un interrogatorio y una exploración física completa del paciente que tenga algún signo o síntoma gastrointestinal, a fin de poder identificar una posible etiología autoinmunitaria y su posible asociación con afección en otros sistemas (cuadro 56–1).

### Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por compromiso multiorgánico con alteraciones en la regulación de la apoptosis celular, la expresión de ciertos autoanticuerpos, deficiencias en proteínas del complemento, todo en ello en pacientes expuestos a factores ambienta-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 56–1. Manifestaciones gastrointestinales por región anatómica y enfermedad reumática asociada**

| Región anatómica | Anormalidad | Enfermedad reumática asociada |
|---|---|---|
| Boca | Úlceras orales | Lupus eritematoso |
| | | Enfermedad de Wegener |
| | | Enfermedad de Behçet |
| Faringe | Trastornos de la deglución | Esclerosis sistémica |
| | | Lupus eritematoso sistémico |
| | | Dermatopolimiositis |
| | | Síndrome de Sjögren |
| Esófago | Trastornos de la deglución | Lupus eritematoso |
| | | Síndrome de Sjögren |
| | | Dermatomiositis |
| | | Esclerosis sistémica progresiva |
| Esófago | Reflujo gastroesofágico | Esclerosis sistémica progresiva |
| | | Dermatomiositis |
| | | Lupus eritematoso sistémico |
| | | Síndrome de Sjögren |
| Estómago | Gastritis atrófica | Síndrome de Sjögren |
| Estómago | Estómago retencionista | Esclerosis sistémica progresiva |
| Estómago | Sangrado por telangiectasias | Esclerosis sistémica progresiva |
| Intestino delgado | Trastorno de la motilidad | Esclerosis sistémica progresiva |
| | | Síndrome de Sjögren |
| Intestino delgado | Síndrome de malabsorción intestinal | Esclerosis sistémica progresiva |
| Intestino grueso | Diverticulosis | Dermatomiositis y polimiositis |
| Intestino grueso | Trastornos de motilidad | Esclerosis sistémica progresiva |
| | | Síndrome de Sjögren |
| Intestino grueso | Colitis linfocítica | Espondilitis anquilosante |
| | | Espondiloartropatías |
| Intestino grueso y delgado | Adenitis mesentérica | Lupus eritematoso sistémico |
| Intestino grueso y delgado | Vasculitis | Lupus eritematoso sistémico |
| | | Poliarteritis nodosa |
| Intestino grueso y delgado | Trombosis mesentérica | Síndrome antifosfolípidos |
| Afección anal | Ulceraciones | Lupus eritematoso sistémico |
| | | Enfermedad de Behçet |
| Páncreas | Pancreatitis | Esclerosis sistémica progresiva |
| | | Lupus eritematoso sistémico |
| | | Poliarteritis nodosa |
| Hígado | Hepatitis | Lupus eritematoso sistémico |
| | | Síndrome de Sjögren |
| Hígado | Cirrosis biliar primaria y fenómeno de fibrosis hepática | Esclerosis sistémica progresiva |

les y con predisposición genética. El sistema digestivo no está exento de la afección en esta enfermedad, que ocurre entre 25 y 40% de los pacientes. Las manifestaciones gastrointestinales de LES incluyen úlceras orales, disfagia, anorexia, vómito, dolor abdominal, serositis abdominal, vasculitis intestinal o pancreatitis, enteropatías perdedoras de proteínas, y adenitis mesentérica, entre otras.

Las úlceras orales son indoloras, se presentan a nivel del paladar y están asociadas con mayor actividad del LES; deben diferenciarse de otras enfermedades como el pénfigo y la enfermedad de Behçet. El tratamiento es sintomático.

Entre 2 y 35% de los pacientes tienen sintomatología asociada con afección esofágica, siendo la disfagia la manifestación clínica más frecuente de los trastornos de la motilidad esofágica (como la hipomotilidad) que se asocian a menudo en pacientes con LES que cursan con fenómeno de Raynaud y anticuerpos antirribonucleoproteína positivos, esto aparentemente como una forma de sobreposición de escleroderma con LES o bien como una manifestación clínica de eventos de vasculitis que

afectan los plexos de Auerbach. Sin embargo, las manifestaciones esofágicas deben ser investigadas a fin de descartar la presencia de otras entidades asociadas al propio padecimiento autoinmunitario, o bien a complicaciones por el tratamiento de los pacientes, como sería la candidiasis esofágica, que puede ocurrir en pacientes con uso de corticosteroides, la afección esofágica por el uso de antiinflamatorios no esteroideos y la existencia de estenosis esofágica, esofagitis o espasmo esofágico secundario a la presencia de reflujo gastroesofágico. El diagnóstico deberá encaminarse a demostrar una anormalidad anatómica o funcional mediante la realización de estudios de endoscopia, manometría y la medición del pH esofágico en casos seleccionados. El tratamiento de la afección esofágica es similar al establecido para pacientes sin LES y se emplean inhibidores de la bomba de protones asociados o no a procinéticos.

Se ha demostrado que la enteritis es la etiología más frecuente de dolor abdominal agudo en pacientes con LES. Los pacientes responden de manera adecuada a dosis altas de corticosteroides sin realización de cirugía, pero los estudios de laboratorio y gabinete no son capaces de diferenciar entre el dolor abdominal secundario a enteritis de aquel dolor abdominal no asociado a esta entidad. Sin embargo, es importante diferenciar a aquellos pacientes que cursan con vasculitis de aquellos con perforación intestinal en quienes la opción de una cirugía puede ser importante para la resolución del problema. Nunca se debe menospreciar el dolor abdominal agudo en pacientes con LES y se debe considerar que esta enfermedad autoinmunitaria es un gran mimetizador de otros padecimiento que cursan con dolor abdominal. Algunas veces es difícil diferenciar entre un evento de vasculitis mesentérica en lupus y una afección vascular mesentérica secundaria a anticuerpos antifosfolípidos, sobre todo en pacientes en condiciones graves que no permiten la realización de una biopsia intestinal ni un estudio contrastado de imagen (arteriografía o tomografía computarizada), lo que es importante, ya que la terapéutica empleada en ambos puede diferir considerablemente: en el caso de vasculitis es con citotóxicos y esteroides, mientras que en el caso del síndrome antifosfolípidos es con anticoagulación completa.

Asimismo, el dolor abdominal subagudo es la forma más frecuente de afección dolorosa abdominal en los pacientes con LES, y es muy importante descartar la presencia de vasculitis mesentérica debido a su alta mortalidad, considerando sobre todo que este evento se presenta asociado con otras manifestaciones importantes de actividad del LES en otros órganos y sistemas. La tomografía computarizada ayuda de manera importante al diagnóstico de la etiología del evento doloroso.

Existen otras formas menos frecuentes de afección gastrointestinal en los pacientes con LES, como la presencia de serositis con adherencias secundarias, episodios de seudoobstrucción, ulceraciones rectales, adenitis mesentérica con isquemia y necrosis intestinal. Todas las manifestaciones agudas del LES se asocian frecuentemente con mayor actividad de la enfermedad reumática.

Se ha informado de la afección hepática en 39 a 50% de los pacientes con LES, siendo variables las manifestaciones clínicas de esta afección: hepatomegalia, ictericia, datos clínicos y de laboratorio compatibles con hepatitis granulomatosa, esteatosis hepática y hepatitis autoinmunitaria. Estas formas están relacionadas con el grado de actividad de la enfermedad.

## Síndrome de Sjögren (SS)

Es una enfermedad autoinmunitaria común que tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas, siendo las de mayor prevalencia la afección de glándulas lagrimales, salivales, xerostomía, queratoconjuntivitis y el crecimiento parotídeo. El SS puede ser primario o secundario a otras enfermedades autoinmunitarias. La etiopatogenia de la enfermedad se caracteriza por inflamación linfocítica crónica, compromiso de la función y finalmente destrucción de las glándulas salivales y lagrimales. Hallazgos recientes en la patogénesis del SS resultan en una serie de factores inmunogenéticos, hormonales y microbianos que contribuyen a la presencia de alteraciones linfocíticas, entre las que se incluye la formación de centros germinales ectópicos con alteraciones de la señalización celular en el linfocito, lo cual contribuye también a la mayor incidencia de linfomas en estos pacientes. Su diagnóstico se puede hacer a través de biopsia de glándulas salivales menores, gammagrama de glándulas parotídeas o sialografía.

La disfagia es una de las alteraciones gastrointestinales más comunes en el SS, lo cual es secundario a la falta de saliva y a trastornos de la motilidad esofágica. Para establecer un diagnóstico de certeza se debe realizar estudios funcionales y estructurales, como manometría esofágica, endoscopia o esofagograma. Los linfomas en estos pacientes pueden ubicarse a nivel mediastinal y con ello ocasionar compresión esofágica. La esofagitis por *Candida* también se puede presentar en asociación con el uso de corticosteroides. El tratamiento está dirigido a la inducción de la secreción salival o al uso de suplementos de saliva, así como al mejoramiento de la motilidad esofágica, como en el caso de pacientes sin SS.

Estos pacientes presentan síntomas inespecíficos, como náusea, dolor abdominal y dispepsia, frecuente-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mente asociados a la presencia de gastritis atrófica ocasionada por un infiltrado celular a expensas de linfocitos CD4+ (similar a lo encontrado en biopsias glandulares); por ello pueden cursar con aclorhidria, hipopepsinogenia, hipergastrinemia, anticuerpos anticélulas parietales y bajos niveles de vitamina B, y en raras ocasiones con anemia perniciosa. Existe una clara asociación entre SS y anormalidades hepáticas que puede evidenciarse por la presencia de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en la mitad de los enfermos, así como su asociación con cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria y esteatohepatitis no alcohólica.

Los pacientes con cirrosis biliar primaria muestran un aumento en la prevalencia de *sicca*, observándose esta asociación en 47 a 100% de ellos. Es importante considerar en estos pacientes la posibilidad de toxicidad farmacológica por tratamiento establecido (p. ej., metotrexato o antiinflamatorios), por neoplasia con afección sistémica (p. ej., linfoma) o bien por asociación con infección por el virus de la hepatitis C o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Se ha informado esporádicamente de pancreatitis aguda, siendo su presentación subclínica la observada más a menudo, y sólo detectada mediante la presencia de hiperamilasemia hasta en 25% de los casos de pacientes con SS. El diagnóstico y el tratamiento de esta entidad son similares a los establecidos para pacientes con pancreatitis sin SS. Los tratamientos en esta enfermedad están divididos en:

a. Agentes tópicos para reemplazar la deficiencia de secreciones (lágrimas artificiales, saliva artificial, gel vaginal, etc.).
b. Estimulación farmacológica de receptores muscarínicos (pilocarpina, cevimeline) para incrementar las secreciones acuosas.
c. Reducción de la inflamación tópica (ciclosporina tópica o corticosteroides para el ojo, fluoruros y pastas dentales antibacterianas para la boca).
d. Modificación de la respuesta inmunitaria de manera similar que el LES (drogas antimaláricas, corticosteroides, alfainterferón, metotrexato, ciclofosfamida).

## Esclerodermia

Es una enfermedad sistémica caracterizada por un proceso crónico de fibrosis vascular, con depósitos importantes de colágena y afección secundaria de la función, además de mostrar una respuesta vascular anormal a estímulos neurohumorales. Más de 75% de los pacientes con esclerodermia tienen algún grado de afección del sistema gastrointestinal, y una importante proporción tienen síntomas. El involucro gastrointestinal es común y frecuente en la forma difusa de la esclerosis sistémica, y poco frecuente en la forma localizada de la esclerosis sistémica. La afección puede ocurrir en toda la extensión del tracto digestivo y sus órganos anexos.

En la patogénesis de esta afección hay anormalidades de la microvasculatura, de la respuesta del sistema nervioso autónomo y del sistema inmunitario que promueven la fibrosis de los tejidos (cuadro 56–2). Las alteraciones y anormalidades del tracto gastrointestinal consisten en fibrosis de la pared intestinal y atrofia de músculo liso. En general no existen anormalidades de las vellosidades intestinales ni del epitelio intestinal.

A nivel de la boca se observa alteración de la movilidad de la lengua con compromiso de la masticación y de la deglución, lo que puede causar neumonías por aspiración. El compromiso esofágico puede demostrarse en casi todos los pacientes como reflujo gastroesofágico, estenosis secundaria a fibrosis o esofagitis péptica, que se manifiestan como pirosis, disfagia y en ocasiones franca regurgitación. La manometría se caracteriza por ausencia o disminución del peristaltismo a nivel de los dos tercios inferiores del esófago, y con disminución en el tono del esfínter esofágico inferior. El esofagograma con bario tiene una baja sensibilidad y especificidad para detectar trastornos motores. La endoscopia puede considerarse en aquellos casos en los cuales existan datos francos de esofagitis, y se requiere biopsia para descartar esófago de Barrett o bien existe estenosis impor-

**Cuadro 56–2. Etiopatogenia de la afección gastrointestinal en esclerodermia**

| Sitio de afección | Mecanismo anormal |
|---|---|
| Anormalidades del endotelio y músculo liso vascular | Proliferación de células del endotelio y músculo liso vascular, con respuesta anormalmente incrementada a mediadores neurohumorales |
| Sistema nervioso autónomo | Alteraciones en la función de ciertos mediadores, como acetilcolina, norepinefrina, bradicininas, endotelinas y óxido nítrico |
| Sistema inmunitario | Inducción de citocinas que promueven un estado inflamatorio |
| | Proliferación y activación de fibroblastos que inducen fibrosis |

tante de la luz esofágica que requiera dilataciones. Se recomienda el uso de inhibidores de bomba de protones en el caso de reflujo, evitar al máximo sustancias o alimentos que relajen aún más el tono del esfínter esofágico inferior, no tener dietas abundantes antes de recostarse el paciente y además tratar la enfermedad reumática de base.

A nivel del estómago puede presentarse gastroparesia con presencia de datos clínicos de estómago retencionista (vómito, distensión, dolor abdominal, etc.) y en ocasiones sangrado gastrointestinal secundario a la presencia de telangiectasias. El estudio de elección para evaluar la motilidad gástrica es el de vaciamiento gástrico con radionúclido y la endoscopia para el caso de hemorragia gástrica, que además puede ser un método terapéutico.

Casi la mitad de los pacientes tienen afección a nivel del intestino delgado mostrando fibrosis y afección de los plexos mioentéricos, con respuesta anormal a estímulos neurohumorales; esto se manifiesta clínicamente por síndrome de mala absorción intestinal con diarrea, avitaminosis y desnutrición, proliferación bacteriana anormal, seudoobstrucción y episodios alternos de diarrea con estreñimiento. Existen otras manifestaciones clínicas menos comunes, como perforación intestinal por isquemia, neumatosis intestinal y vólvulos intestinales, en las que el tratamiento va encaminado a resolver las complicaciones. A nivel del colon puede haber afección de la motilidad con tendencia a la formación de divertículos y anormalidades en la función del esfínter anal interno.

Una tercera parte de los pacientes con esclerodermia presentan elevación de la gammaglutamil–transpetidasa o de la fosfatasa alcalina, y una proporción menor de ellos tienen elevación de las transaminasas, aunque la hepatopatía clínicamente significativa es poco frecuente. La afección hepática caracterizada por fibrosis periportal, infiltración grasa y necrosis focal es muy rara.

### Dermatopolimiositis (DPM) y otras enfermedades autoinmunitarias

Varias formas de vasculitis pueden afectar el aparato digestivo, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la púrpura de Henoch–Schönlein, la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churg–Strauss, la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica, la feabitis linfocítica enterocólica y la enfermedad de Behçet. Las vasculitis tienen una presentación inespecífica en el aparato digestivo y con frecuencia no son consideradas en el diagnóstico diferencial debido a su baja prevalencia. Sin embargo, cuando involucran a vasos de grueso calibre pueden causar complicaciones potencialmente mortales, como perforación o isquemia. La enfermedad de Wegener puede producir ulceraciones con necrosis en el paladar y perforación palatina, mientras que la enfermedad de Behçet puede manifestarse como ulceraciones orales, anales y genitales. El diagnóstico requiere con frecuencia un alto índice de sospecha y la correlación de los hallazgos patológicos con estudios especiales complementarios.

La disfagia es la principal forma de afección gastrointestinal en DPM, la cual es secundaria a afección del músculo estriado del tercio proximal del esófago y de la hipofaringe. Los pacientes presentan reflujo gastroesofágico con broncoaspiración secundaria. Existe una importante correlación entre la actividad de la enfermedad y el estudio de manometría. El tratamiento va encaminado a disminuir la actividad inflamatoria a nivel muscular con inmunomoduladores, citotóxicos y corticosteroides, además de medidas dietéticas. La realización de gastrostomía puede ser necesaria debido a la franca y total incapacidad para deglutir.

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades que cursan con afección de la columna y de las articulaciones sacroiliacas. Se manifiestan como dolor de tipo inflamatorio en la parte baja de la espalda, que se incrementa en el reposo y mejora con el movimiento; pueden cursar con síntomas digestivos caracterizados por episodios de meteorismo, dolor abdominal, trastornos en el número de evacuaciones así como de las características de las heces. Estos trastornos gastrointestinales se han asociado a la presencia de colitis linfocítica, colitis ulcerativa crónica inespecífica o alguna otra forma de trastorno inflamatorio intestinal.

## ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Es innegable la asociación entre el sistema nervioso y el aparato digestivo. Los trastornos digestivos pueden ser la primera manifestación de una neuropatía o ser el resultado de un daño cerebral irreversible. Su evaluación, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación requieren un alto grado de sospecha y un enfoque multidisciplinario, con entendimiento de la fisiopatología básica de la enfermedad que permita ofrecer metas alcanzables para el paciente y su familia. Cabe señalar que muchos pacientes neurológicos tienen múltiples factores exter-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nos que incrementan el riesgo de trastornos digestivos, sobre todo de índole farmacológica, sin mencionar que la edad avanzada y la inactividad física ensombrecen el pronóstico general de los enfermos.

## Enfermedad cerebrovascular

El infarto cerebral es la causa más común de disfagia neurogénica y más de la mitad de estos pacientes la tienen, aunque es temporal en muchos de ellos. Luego de los primeros 30 días de ocurrido el evento sólo 2% de los pacientes persisten con disfagia. Este síntoma se presenta tanto en infartos unilaterales como en los bilaterales, aunque en estos últimos es de mayor gravedad. También es común en infartos del tallo cerebral, donde la aspiración ocurre con frecuencia, aunque es más común en el grupo de infartos derechos.

No hay estudios que demuestren la asociación directa entre el infarto cerebral y el estreñimiento; sin embargo, se ha observado que ocurre con alta frecuencia en pacientes hospitalizados por un evento agudo. Algunas explicaciones para esta observación residen en que los pacientes son ancianos, a menudo tratados con múltiples fármacos (diuréticos, antihipertensivos, antipsicóticos, aluminio–magnesio, anticolinérgicos, anticonvulsivos y analgésicos opioides), deshidratados e inmóviles. Las lesiones que dañan el centro defecatorio pontino pueden interrumpir los componentes secuenciales de la defecación (componentes simpático y parasimpático), alterando la coordinación entre la peristalsis y la relajación del piso pélvico y el esfínter anal externo.

## Enfermedad de Parkinson

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la enfermedad de Parkinson, afectando virtualmente todo el tracto gastrointestinal, y son las manifestaciones no motoras más frecuentes de esta enfermedad. En la enfermedad de Parkinson el núcleo ambiguo se respeta, pero no el núcleo tegmental pedúnculo–pontino y el núcleo dorsal motor del vago. Este daño hace que la musculatura oral, faríngea y esofágica se contraiga de manera descoordinada, manifestándose como disfagia. Se han encontrado también algunos cuerpos de Lewy en el plexo mientérico esofágico, lo que hace pensar que al menos algunos pacientes tienen disfagia por daño directo al sistema nervioso entérico. Estas alteraciones en la motilidad también se observan en porciones distales del tracto gastrointestinal, ya que la inervación principal es autonómica y entérica en estómago, intestino y colon proximal, en donde también se han observado cuerpos de Lewy mientéricos.

La pérdida de peso en estos pacientes es el resultado de la escasa ingesta calórica y el alto gasto energético. Muchos pacientes tienen déficit olfatorio y reducción consecuente del sentido del gusto; comen más despacio, sin que esto explique totalmente la mala alimentación, ya que la malabsorción no parece ser manifestación frecuente de la enfermedad de Parkinson. Se ha postulado el papel de la dopamina en la pérdida ponderal, ya que ésta es una sustancia neurotransmisora que inhibe varios sistemas, entre ellos el del apetito. Los obesos tienen menor disponibilidad en el cuerpo estriado de receptor D2 de dopamina y, de hecho, los antagonistas de dopamina inducen aumento de peso. Aun con todos estos datos, la explicación definitiva de la pérdida de peso en pacientes con Parkinson sigue sin ser descubierta.

La sialorrea se observa en 78% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, resultado de una deglución deficiente e infrecuente, ya que la producción de saliva está disminuida. Este síntoma ocasiona problemas sociales importantes a los pacientes. Los anticolinérgicos son útiles, pero pueden favorecer constipación, retención urinaria y trastornos cognoscitivos. La inyección intraparotídea de toxina botulínica A se ha utilizado con éxito, pero el riesgo de disfagia por debilidad de músculos faríngeos constituye un riesgo latente que ha limitado su papel en la terapéutica de estos enfermos.

La disfagia es muy frecuente ya que de 75 a 97% de los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran alguna anormalidad en la deglución. La disfagia es mayor conforme la enfermedad avanza, pero puede ser el síntoma inicial. Ambas fases, oral y faríngea, están alteradas y se ven favorecidas por la debilidad de las estructuras de la laringe (figura 56–4), ocasionando reflujo repetitivo de la valécula y de los senos piriformes a la cavidad oral. Hasta 56% de los pacientes tienen aspiración y 33% aspiración asintomática, lo que incrementa el riesgo mortal de desarrollar complicaciones pulmonares graves. El tratamiento con agentes terapéuticos para la enfermedad de Parkinson mejora este síntoma hasta en la mitad de los pacientes. La disfagia esofágica también es frecuente. Los pacientes muestran tránsito esofágico lento, espasmos segmentarios, contracciones espontáneas múltiples, aperistalsis, dilatación esofágica y disminución de la presión del esfínter esofágico inferior por este motivo, además de disfagia, los pacientes presentan síntomas clásicos de reflujo gastroesofágico. Estos pacientes también desarrollan gastroparesia con síntomas como malestar intestinal, saciedad temprana, náusea y pérdida de peso. Finalmente, el estreñimiento

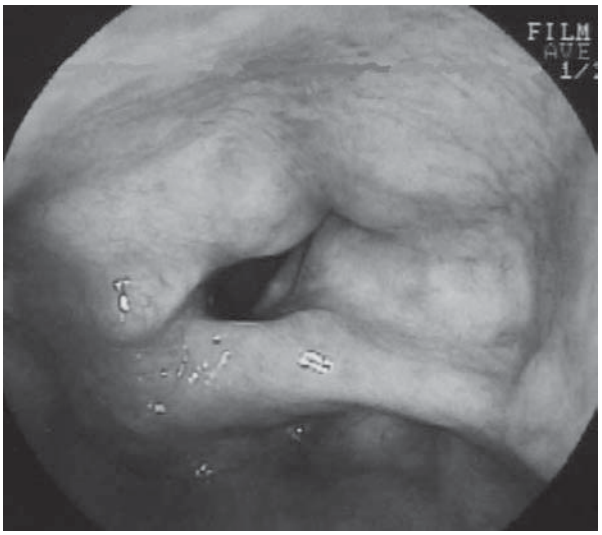



**Figura 56–4.** Laringomalacia que condiciona el colapso de las estructuras de protección de la vía aérea.

es otro de los síntomas característicos de la enfermedad y se observa hasta en 20% de los pacientes; de hecho, se ha asociado a la frecuencia de movimientos intestinales como factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Parkinson, como si este síntoma fuera una manifestación temprana del proceso patológico. La disfunción defecatoria de estos pacientes se caracteriza por esfuerzo excesivo, con dolor y sensación de evacuación incompleta, debido a incoordinación de los músculos de la continencia fecal.

## Esclerosis múltiple (EM)

La disfunción intestinal en la EM se manifiesta como estreñimiento y evacuación rectal deficiente por espasticidad de la musculatura del piso pélvico, diarrea e incontinencia (aunque esta última no es frecuente). Se ha evidenciado una alteración en las señales neurointestinales en los pacientes con EM, en particular en quienes tienen involucro medular. El tratamiento es muy problemático. Una combinación de dieta y ablandadores de heces, estimulantes peristálticos, incremento en la ingesta de agua y fibra puede mejorar los síntomas. La alteración digestiva es multifactorial y es resultante de múltiples medicamentos (anticolinérgicos, antidepresivos, calcio y diuréticos), pobre ingesta de líquidos, sedentarismo, espasticidad del piso pélvico, musculatura abdominal débil y reflejo gastrocólico disminuido. La reducción en inhibición neuronal puede ocasionar urgencia y en ocasiones incontinencia, por hiperexcitabilidad de la pared abdominal.

## Trastornos motores

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la más frecuente de las enfermedades degenerativas de neurona motora. La disfagia es prominente cuando el involucro es bulbar. El paciente tiene una fase oral de deglución prolongada con propulsión lingual repetitiva, que lo fuerza a adoptar posturas cambiantes de la cabeza para facilitar la deglución. La gastrostomía endoscópica ofrece el beneficio de una vía de alimentación e hidratación inmediata y ha demostrado incrementar la sobrevida en los enfermos con disfagia. La sialorrea resulta de la debilidad de músculos faciales y por la deglución reducida y se trata de la misma forma que en la enfermedad de Parkinson (anticolinérgicos, toxina botulínica y neurectomía transtimpánica). El estreñimiento no resulta de la enfermedad sino de la inmovilidad, la deshidratación y el uso de anticolinérgicos.

El síndrome de Guillain–Barré es la causa más común de parálisis flácida generalizada. La disfagia ocurre hasta en 50% de los pacientes, coincide con parálisis facial y debilidad de los músculos flexores del cuello. Una variante del síndrome de Guillain–Barré es la pandisautonomía aguda, que se caracteriza por dolor, vómito y estreñimiento, retención urinaria y trastornos vasomotores.

La miastenia *gravis* es la enfermedad más común de la unión neuromuscular y el prototipo de enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por debilidad de músculos voluntarios, en particular los oculares extrínsecos, faciales y faríngeos. Se puede presentar en forma inicial como una debilidad progresiva a la masticación, por lo que debe interrogarse intencionadamente. La disfagia resulta de la debilidad de la musculatura laríngea, faríngea y facial, con alteración en fases oral y faríngea. Hay reportes de disfunción autonómica relacionada con esta enfermedad, donde se observa gastroparesia y trastornos de la motilidad intestinal, en especial en los casos asociados a timoma.

## Enfermedad muscular primaria

En polimiositis y dermatomiositis, la disfagia se debe a un defecto en la orofaringe, con retención de materia en la valécula y aspiración. La peristalsis es defectuosa en el esófago superior y hay falla en la relajación del músculo cricofaríngeo. Existe también un vaciamiento gástrico anormal, aunque en la mayoría de los enfermos no se manifiesta clínicamente. En los pacientes con distrofia miotónica se han observado varios trastornos digestivos asociados a alteraciones de la motilidad, como

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contracción faríngea y esofágica anormales, dilatación gástrica y peristalsis disminuida, dilatación del intestino delgado, megacolon y contracciones del esfínter anal anormales. En ellos son característicos la diarrea, el dolor cólico intestinal y el megacolon. Una contracción anormal y sostenida de los esfínteres anales interno y externo da lugar a una seudoobstrucción intestinal, en donde se sugiere que la atrofia y la fibrosis del músculo liso son los mecanismos causales.

### Demencia

En esta enfermedad puede presentarse una conducta desinhibida (como micción o defecación) en lugares que no están determinados para ese fin; el paciente puede encontrarse postrado en cama y eso facilitar el estreñimiento. Algunos pacientes con demencia asociada a Parkinson o con demencia vascular muestran también trastornos de la deglución y corren un riesgo especial de sufrir broncoaspiración. En la demencia con cuerpos de Lewy la disfunción autonómica es parte fundamental del cuadro clínico y, de hecho, soporta el diagnóstico presentando hipotensión ortostática, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, estreñimiento y boca seca.

## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

### Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es la principal enfermedad cardiovascular en sus diferentes presentaciones, desde los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), angina inestable de reciente inicio, de patrón cambiante o progresivo, posinfarto o en reposo, hasta infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST o infarto del miocardio con elevación del segmento ST. En todas estas entidades las manifestaciones clínicas son muy variables y van desde los síntomas típicos de la angina de pecho hasta infartos del miocardio "silenciosos", pasando por un amplio espectro de síntomas entre los que destacan manifestaciones que pueden llegar a sugerir patología gastrointestinal.

La isquemia miocárdica aguda puede manifestarse exclusivamente por sensación de pirosis o ardor retroesternal, así como por dolor epigástrico que puede ser intenso, acompañado de náuseas, vómito o ambos; aunque típicamente se acompaña de descarga adrenérgica importante, en ocasiones ésta puede no estar presente. Esta presentación es más frecuente en mujeres, en pacientes con diabetes mellitus y en los ancianos, así como en pacientes que ya hayan presentado insuficiencia cardiaca. El malestar precordial secundario a isquemia miocárdica se describe típicamente como opresión, constricción o sensación de "aplastamiento", pero también puede manifestarse a menudo como pirosis o "indigestión en el pecho", e incluso en ocasiones puede aliviarse luego de eructar.

Así las cosas, es de extrema importancia sospechar la posibilidad de que esté ocurriendo un SICA, sobre todo cuando las manifestaciones atípicas (dolor abdominal, náuseas, vómito, sensación de indigestión inexplicable o eructos) se presenten en pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores, a saber: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo, así como con historia familiar de cardiopatía isquémica, y que se acompañen de descarga adrenérgica, la cual es una manifestación frecuente en condiciones que potencialmente pongan en peligro la vida. Si estas condiciones ocurren en pacientes que tienen más probabilidades de cursar con manifestaciones atípicas (como mujeres, ancianos y diabéticos), hay que actuar con rapidez y celeridad para establecer un diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento lo antes posible. Es importante realizar un examen físico cuidadoso en busca de marcadores de riesgo cardiovascular, como bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión arterial, ruidos cardiacos anormales, estertores pulmonares, soplo de insuficiencia mitral, evidencia de enfermedad arterial periférica (soplos carotídeos, pulsos periféricos disminuidos o asimétricos, cambios de insuficiencia arterial periférica crónica). Se debe ordenar un electrocardiograma de 12 derivaciones para buscar cambios en el segmento ST, onda T, bloqueos de rama, extrasístoles ventriculares, periodos de taquicardia ventricular u otras alteraciones del ritmo cardiaco. También se deben medir marcadores de daño miocárdico agudo como troponinas o mioglobina, que predicen alto riesgo, a fin de tomar las medidas apropiadas a la brevedad posible e indicar terapias de reperfusión miocárdica farmacológica (fibrinólisis) o mecánica (intervención coronaria percutánea primaria.

### Insuficiencia cardiaca

Otro de los grandes problemas de salud pública a nivel mundial es el síndrome de insuficiencia cardiaca (IC), condición de creciente prevalencia e incidencia, que afecta predominantemente a la población de mayor

edad. A pesar de los grandes avances en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, los casos de IC van en aumento. Esto se debe sobre todo al incremento en la expectativa de vida de pacientes con cardiopatía isquémica, valvular y congénita. Muchos de estos pacientes viven etapas más avanzadas de su cardiopatía, por lo que eventualmente podrían evolucionar a IC. La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo que puede resultar de trastornos estructurales o funcionales del corazón que deterioran la capacidad de los ventrículos para llenarse o para expulsar la sangre. No existe un factor individual, sino múltiples factores complejos, interrelacionados y que comprenden alteraciones neurohormonales, energéticas, genéticas, hemodinámicas y no hemodinámicas que conducen a la progresión de la insuficiencia cardiaca. La retención de sodio y agua en respuesta a la disminución del gasto cardiaco y la consiguiente disminución de presión de distensión al lecho arterial se manifiestan como hepatomegalia, esplenomegalia y edema de asas intestinales, que a la postre contribuirá a la mala absorción de nutrientes, a su vez favorecida por el bajo gasto al lecho mesentérico y que será de mayor o menor magnitud en relación con el deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, lo que conduce a pérdida del apetito, desnutrición crónica, hipoproteinemia y mayor retención de líquidos. La distensión de vísceras abdominales y la ascitis que en etapas avanzadas se desarrolla son responsables del dolor abdominal manifestado por los enfermos, aunque tal dolor puede también ser secundario a isquemia intestinal por bajo gasto cardiaco, o por embolismo sistémico en pacientes con grados avanzados de daño miocárdico.

En estos casos es de vital importancia detectar la causa precipitante o el origen de la IC, para indicar el tratamiento más apropiado que se encaminará a reducir la sobrecarga de volumen circulante con diuréticos, restaurar el equilibrio neurohormonal con betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de aldosterona, y en caso necesario utilizar inotrópicos como digoxina o dobutamina. Las manifestaciones gastrointestinales suelen mejorar al incrementar el gasto cardiaco y restaurar el equilibrio del volumen circulante en tanto se realiza el tratamiento definitivo en cada caso, que podrá ser revascularización miocárdica, reparación de defectos congénitos o cambios valvulares, entre otros procedimientos correctivos.

## Endocarditis infecciosa

Otra entidad cardiovascular menos frecuente es la endocarditis infecciosa (EI), que puede ocurrir en válvulas nativas, en prótesis valvulares o en alguna de las distintas cavidades del corazón. Su manifestación principal es la fiebre y habitualmente se diagnostica mediante ecocardiografía y la identificación del germen causal. La EI se manifiesta de preferencia con signos de disfunción cardiaca que varían según la válvula o región donde se asienten las vegetaciones. Las manifestaciones gastrointestinales (cuando ocurren) se deben a una complicación de la entidad, fundamentalmente por embolismo sistémico, que puede afectar hígado, bazo, arterias mesentéricas, iliacas o riñón con las manifestaciones clínicas esperadas en cada caso en particular.

De acuerdo con un estudio danés que incluyó 10 años de experiencia en EI por *Staphylococcus aureus*, la mayoría de los pacientes tenían síntomas inespecíficos e incluso estaban asintomáticos, destacando la fiebre y los síntomas gastrointestinales, relativamente comunes. De cada 10 pacientes 1 manifestó dolor abdominal, por lo que muchos fueron admitidos a servicios de cirugía. Otro estudio epidemiológico reportó síntomas gastrointestinales diversos en 22% de los casos y náuseas en 18%.

Lo anterior resalta la importancia de realizar un examen físico cuidadoso en pacientes con fiebre y dolor abdominal en busca de otras alteraciones, como datos de falla cardiaca, soplos cardiacos o evidencia de embolismo sistémico, que orienten a sospechar el diagnóstico y solicitar los estudios complementarios cuanto antes, a fin de iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y complementar la terapia con cirugía cardiaca cuando esté indicada.

## Valvulopatías

Otro gran grupo de enfermedades cardiovasculares son las afecciones valvulares, que en el medio mexicano y hasta hace algunas décadas eran predominantemente de etiología reumática y hoy en día lo son, mas de origen degenerativo. Por fortuna ya es poco común ver a pacientes con gran cardiomegalia, secundaria a lesión valvular mitral, aórtica o tricuspídea con gran repercusión hemodinámica, hipertensión arterial pulmonar grave, sobrecarga de cavidades derechas, gran congestión venosa sistémica, edema de extremidades, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y el circulo vicioso antes descrito en el síndrome de IC, que conduce a malabsorción intestinal, desnutrición y que eventualmente evoluciona a la denominada caquexia cardiaca.

En estos casos las manifestaciones gastrointestinales principales son: dolor abdominal, distensión por ascitis y grandes crecimientos de hígado y bazo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las complicaciones hepáticas son comunes y pueden ocurrir en forma secundaria a la congestión venosa pasiva crónica y persistente y a la disminución del gasto cardiaco debido a la cardiopatía subyacente, pero también como resultado de una cirugía cardiaca paliativa, transfusiones o en relación a hepatitis por los fármacos empleados. En ocasiones la congestión hepática crónica causa trastornos funcionales del hígado que se manifiestan como discreta elevación de las transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, y discreta prolongación de los tiempos de coagulación. Estas alteraciones, que suelen ser inespecíficas, habitualmente se revierten cuando se compensa la insuficiencia cardiaca. Cuando la congestión hepática es importante y persiste por largo tiempo puede producir áreas de fibrosis que han dado pie al término de *cirrosis cardiaca*.

## Padecimientos diversos y efecto de la farmacoterapia

Las cardiopatías congénitas son otro escenario en el que ocasionalmente se ve grados avanzados de IC con gran repercusión sistémica. Se ha informado de casos de IC en los que se demuestra una excesiva pérdida de proteínas dentro del tracto gastrointestinal, principalmente en pacientes con pericarditis constrictiva aunque también en pacientes con estenosis pulmonar congénita, insuficiencia tricuspídea, síndrome carcinoide, comunicación interauricular, así como después de cirugías para reparar cardiopatías congénitas complejas, como el procedimiento de Fontan.

Las arritmias cardiacas constituyen otro grupo de afecciones cardiovasculares que pueden llegar a tener repercusión sistémica. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente y es responsable de un importante número de casos de isquemia mesentérica o colitis isquémica que se manifiestan como dolor abdominal inespecífico, angina intestinal, hemorragia de tubo digestivo o francos cuadros de abdomen agudo, dependiendo de la gravedad y del tiempo de instalación de la isquemia. Aproximadamente un tercio de los eventos de isquemia mesentérica aguda se deben a émbolos arteriales como consecuencia de FA cuyo origen más común es la aurícula izquierda. La isquemia intestinal también se encuentra en otros tipos de cardiopatías como las valvulares, en pacientes con daño miocárdico grave, con áreas de discinesia, aneurisma en el ventrículo izquierdo y formación de trombos intracavitarios, así como en casos de hipoperfusión sistémica como el estado de choque.

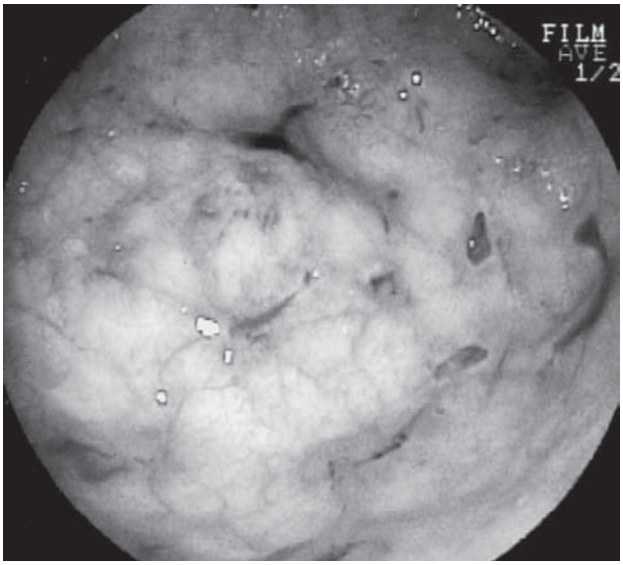



**Figura 56–5.** Erosiones y múltiples úlceras antrales secundarias al empleo de ácido acetilsalicílico.

Finalmente, es importante hacer mención de las manifestaciones gastrointestinales que ocurren en pacientes con patología cardiovascular y que son producto de la acción de fármacos específicos. Medicamentos como el ácido acetil–salicílico (figura 56–5), tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel), antagonistas de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa y los fibrinolíticos (estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno) se emplean en forma simultánea para tratar eventos agudos complejos con presencia de trombos en las arterias coronarias, lo que hace posible una hemorragia. Se recomienda proteger a estos enfermos con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Sin embargo, algunos estudios han sugerido que el uso concomitante de clopidogrel e IBP puede estar asociado a un incremento de eventos cardiovasculares e infarto del miocardio debido a que las interacciones entre estos fármacos afectan la función protectora sobre el corazón. Este riesgo potencial ha generado controversia y múltiples investigaciones orientadas a aclarar la posible relación, muchas de ellas aún en desarrollo. La evidencia disponible hasta el momento demuestra que esta asociación no afecta la mortalidad, y no existen razones para limitar el empleo de los IBP en pacientes con indicación precisa para su uso. Se han publicado diversas revisiones críticas sobre el tema que destacan la importancia de la correcta indicación y uso de IBP, así como la detección de factores de riesgo potenciales.

Una vez que los enfermos salen de los cuadros de isquemia aguda requieren, en la mayoría de los casos, múltiples fármacos, como IECA, betabloqueadores, es-

tatinas, nitratos o antiplaquetarios (AAS, clopidogrel), además del tratamiento de toda patología coexistente. Esta polifarmacia a menudo se ve acompañada de episodios clínicos de gastritis que en ocasiones llegan también hasta la hemorragia digestiva. Los síntomas gastrointestinales en estos casos pueden llegar a ser muy intensos, mermar la calidad de vida y modificar la mortalidad de los pacientes en forma significativa, y en ocasiones suelen ser difíciles de tratar, sobre todo en casos en los que la farmacoterapia cardiovascular es de extrema importancia y no es posible descontinuarla.

## INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y DEL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Las manifestaciones gastrointestinales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son múltiples y por lo general se deben al deterioro progresivo de la inmunidad que incrementa la frecuencia de las afecciones gastrointestinales. En estos enfermos se deben investigar todos los síntomas y efectuar los estudios específicos que permitan detectar las infecciones y los tumores que susceptibles de ser tratados. Son frecuentes las infecciones múltiples, pero es importante diferenciar entre patógenos verdaderos y colonización secundaria, para dar el tratamiento oportuno a fin de disminuir los síntomas y preservar la función.

### Diarrea

Es el síntoma más común en pacientes con SIDA. Antes del uso de antirretrovirales efectivos la diarrea crónica era la manifestación clínica que permitía detectar una importante proporción de nuevos casos de SIDA por los Centros para el Control de Enfermedades de EUA; afecta a 40 a 80% de los pacientes con infección por VIH no tratados con antirretrovirales. El uso de fármacos antivirales altamente efectivos ha logrado disminuir en forma sustancial la presencia de diarrea en estos enfermos. La prevalencia es variable y se ha informado de 1 a 14%, y su variación depende de las definiciones utilizadas y de la población estudiada. Predomina en los hombres homosexuales cuando las cuentas de CD4 son bajas; cuando se califica como grave por la frecuencia y duración del síntoma se informa en sólo 3% de los pacientes.

**Cuadro 56–3. Etiología de la diarrea en pacientes con SIDA**

| | Agente causal |
|---|---|
| Protozoarios | *Blastocistis homonins*, *Cryptosporidium, Microsporidium, Isospora belli, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Leishmania donovani, Cyclospora* sp. |
| Bacterias | *Mycobacterium avium* intracelular, *Salmonella, Shigella, Campylobacter* sp., *Escherichia coli, Clostridium difficile, Vibrio* sp. |
| Virus | Citomegalovirus, herpes simple, rotavirus, adenovirus, VIH |
| Hongos | *Candida albicans, Hystoplasma capsulatum, Coccidioidomicosis* |
| Neoplasias | Linfoma, sarcoma de Kaposi |
| Otros | Sobrepoblación bacteriana, enteropatía por SIDA, insuficiencia pancreática (inhibidores de proteasa) |

Las causas de diarrea en el paciente con SIDA son múltiples y no sólo se restringen a la presencia de agentes infecciosos. Los agentes etiológicos más frecuentes se muestran en el cuadro 56–3. Los medicamentos también pueden causar diarrea en los pacientes con enfermedad reciente por VIH, principalmente los inhibidores de proteasas. En la historia clínica de estos pacientes también debe investigarse la intolerancia a la lactosa, alimentos con sorbitol, el consumo de laxantes y otros medicamentos.

En el estudio de estos pacientes se debe considerar las repercusiones sistémicas que ha generado la diarrea crónica en el paciente, por lo que se debe solicitar electrólitos séricos, albúmina, oligoelementos y micronutrientes a fin de dar el soporte necesario. En el estudio de las evacuaciones es conveniente incluir al menos tres muestras seriadas para huevos y parásitos, así como coprocultivos para bacterias entéricas, sobre todo en casos de diarrea sanguinolenta, así como investigar la toxina del *Clostridium difficile* si se emplearon antibióticos. En aquellos casos con mayor inmunocompromiso, diarrea persistente o cuadros febriles se justifica realizar un estudio más profundo. Es recomendable efectuar colonoscopias con biopsias de las lesiones, del íleon terminal o al azar si la mucosa es normal en búsqueda de *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, microsporidiasis o linfoma. Si este estudio es normal se puede requerir endoscopia del aparato digestivo proximal con aspirado del líquido intestinal, para investigar protozoarios o sobrepoblación bacteriana además de biopsia intestinal. Más de la mitad de los pacientes con infección por VIH y diarrea crónica no tienen un agente causal fácilmente

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

identificable, pero esta proporción puede disminuir con un estudio ordenado y sistemático de cada caso. Además de los antiparasitarios, antimicrobianos y otras medidas específicas, se ha empleado medicamentos como el octreótide, enzimas pancreáticas, resinas absorbentes y agentes antimotilidad, pero la evidencia que sustenta su empleo es débil.

## Pérdida de peso

Éste es un problema frecuente en el SIDA que incluso tiene valor pronóstico por sí mismo, pues si la disminución es mayor de 66% del peso ideal, la mortalidad es de 100% a corto plazo. La disminución de peso puede originarse por el déficit calórico causado a su vez por anorexia, náusea y vómito, fatiga, factores psicológicos y económicos, alteraciones mentales y medicamentos. También puede deberse a las alteraciones metabólicas por incremento de la utilización de calorías por infecciones oportunistas. El déficit calórico y la disminución de peso pueden producir odinofagia, disfagia, anorexia, hipogeúsia (disminución del gusto), saciedad temprana, náusea, vómito, diarrea, fiebre, fatiga, apatía y depresión. Tienen malabsorción y requieren nutrición suplementaria 68% de estos pacientes.

En ausencia de infección el aporte de proteínas debe ser de al menos 1 a 1.2 g/kg, además de multivitaminas. Los estimulantes del apetito (como el acetato de megestrol) son útiles en casos seleccionados. Los pacientes con diarrea y malabsorción en quienes sea difícil mantener una ingesta de grasas que ofrezca las calorías necesarias se benefician con suplementos que contengan triglicéridos de cadena media. Si la alimentación oral no es suficiente para revertir la disminución de peso, se debe iniciar alimentación enteral a través de sonda nasoenteral o por gastrostomía percutánea endoscópica (figura 56–6). La nutrición parenteral se reserva para la disfunción intestinal severa, como la diarrea secretora de gran volumen.

## Disfagia y odinofagia

Son síntomas frecuentes en los pacientes con infección por VIH, ya que se han detectado en 1 de cada 3 pacientes en algún momento a lo largo de la enfermedad. La incidencia de estos malestares se incrementa con la progresión de la inmunodeficiencia y son poco frecuentes cuando la cuenta de linfocitos CD4 > 200/mm$^3$. La candidiasis y la infección por el herpes virus se presentan en pacientes con cuentas de CD4 menores de 200/mm$^3$ y el CMV con cifras menores de 100/mm$^3$. La causa más común es la esofagitis por *Candida* (figura 56–7), asociada o no a alguna otra infección como citomegalovirus, herpes virus o *Mycobacterium avium* intracelular, pero la esofagitis no siempre es sintomática. Otras causas de disfagia son la úlcera idiopática, el sarcoma de Kaposi, el linfoma y la enfermedad por reflujo independiente de la infección por el VIH. Se ha demostrado que también hay alteraciones en la motilidad esofágica que no necesariamente están asociadas a infecciones esofágicas en estos pacientes.



**Figura 56–6.** Sonda de gastrostomía con extensión yeyunal empleada para alimentación enteral de pacientes con déficit neurológico.

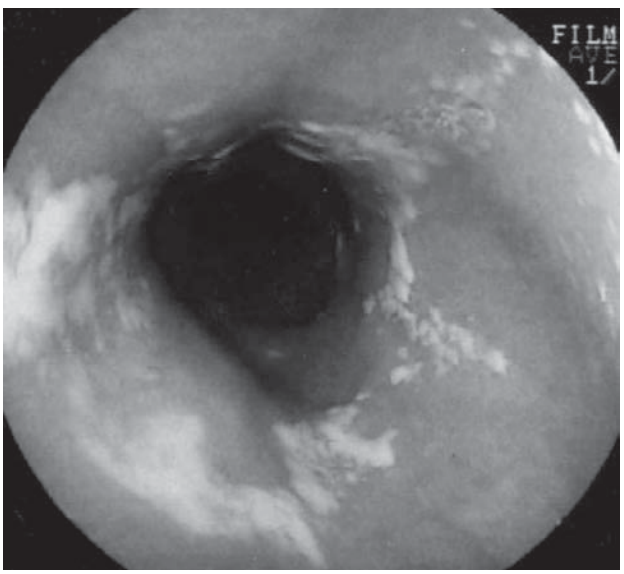



**Figura 56–7**. Candidiasis esofágica.

La historia clínica y la exploración física no son suficientes para determinar la posible causa de las molestias esofágicas. La endoscopia con toma de biopsias es el mejor método para establecer el diagnóstico etiológico. En el caso específico donde se sospeche de úlcera idiopática se recomienda efectuar seis biopsias para identificar coinfecciones. Debido a lo frecuente de la candidiasis como causa de la disfagia y la odinofagia se puede iniciar el tratamiento en forma empírica con fluconazol. La esofagitis refractaria es un problema creciente debido a la resistencia al fluconazol y debe tratarse con itraconazol, voriconazol, posaconazol y las nuevas equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina). El tratamiento del herpes se establece con aciclovir y foscarnet en caso de resistencia. El citomegalovirus se trata con ganciclovir durante dos o tres semanas.

## Dolor abdominal

El dolor abdominal siempre debe ser considerado como una manifestación de un problema grave potencial en estos enfermos. La frecuencia de dolor abdominal se desconoce y las causas son múltiples.

Lesiones gástricas como inflamación de la mucosa, úlceras focales con o sin obstrucción al vaciamiento pueden ser causadas por CMV, *Cryptosporidium* y *Mycobacterium avium.* La presencia de masas en el estómago debe hacer pensar en linfoma como primera opción. La enteritis infecciosa puede causar dolor intermitente o agudo que con frecuencia se acompaña de diarrea y puede ser causada por CMV, *Cryptosporidium* y *Mycobacterium avium.* La mayor intensidad y la duración del dolor pueden deberse a obstrucción y perforación aguda. Se puede observar colitis con perforación debida a *Salmonella,* herpes y CMV. Los linfomas y el sarcoma de Kaposi pueden causar intususcepción con obstrucción secundaria. Los linfomas, el sarcoma de Kaposi y el *Cryptosporidium* son causas reconocidas de apendicitis. La proctitis puede ser causada por herpes o por CMV.

La pancreatitis es otra causa de dolor que se observa con frecuencia en pacientes con SIDA. Puede ser causada por acción directa del virus en el parénquima pancreático, pero la causa más frecuente en el SIDA son medicamentos en el tratamiento de infecciones oportunistas, como pentamidina, didanosina y trimetoprim–sulfametoxazol. El curso clínico es similar al de los pacientes sin SIDA y su evolución se correlaciona bien con índices pronósticos.

El abordaje diagnóstico del dolor abdominal en pacientes con SIDA es igual al de otros enfermos sin esta infección. El ultrasonido y la tomografía computarizada del abdomen son útiles cuando se practican en forma temprana para identificar alteraciones difíciles de sospechar en forma clínica, como edema vesicular, intestinal o peritoneal, lesiones hepáticas, dilatación de los conductos biliares y adenopatías. La paracentesis es un procedimiento seguro en pacientes infectados por VIH y puede proporcionar elementos de diagnóstico en una buena proporción de los casos. Cuando se considere necesario, en especial ante la sospecha de perforación, es muy importante iniciar el tratamiento antibiótico cuanto antes.

Debe evitarse en lo posible el tratamiento quirúrgico con resecciones extensas debido a la alta morbimortalidad; la laparoscopia tiene menos riesgo. Se recomienda obtener biopsias cuando se necesite efectuar alguno de estos procedimientos. La elevación de amilasa y lipasa es un hallazgo común en pancreatitis por fármacos, así como la infecciosa, en estos pacientes, excepto cuando los enfermos tienen pancreatitis crónica.

## Enfermedades anorrectales

Las alteraciones anorrectales predominan en los hombres homosexuales aunque no tengan SIDA, pero la frecuencia es mayor si la infección por VIH es avanzada. En estos pacientes son más frecuentes los abscesos perirrectales, las fístulas y la proctitis infecciosa. El linfoma, las úlceras por tuberculosis y la histoplasmosis también son comunes. El carcinoma anorrectal, relacionado con la infección crónica con herpes o papilomavirus, es más frecuente que en la población general. La prevalencia y distribución de la patología anorrectal en pacientes con infección por VIH no ha sido alterada por la introducción de terapia antirretroviral. Las lesiones anorrectales más frecuentes se enumeran en el cuadro 56–4.

Es frecuente observar que además de las molestias anorrectales como dolor, tenesmo y rectorragia, con frecuencia se agregan síntomas generales como pérdida de peso significativa e involuntaria, fiebre y diaforesis profusa. En la exploración física cuidadosa es posible detectar nódulos linfáticos, masas y fisuras. Todos los pacientes con SIDA y síntomas proctológicos deben ser sometidos a anoscopia y rectosigmoidoscopia, de preferencia flexible, con toma de biopsias aunque la apariencia macroscópica sea normal, pues no es posible descartar a simple vista la posibilidad de displasias. La infección por VIH es un factor de alto riesgo para el desarrollo de carcinoma anorrectal independientemente de las prácticas sexuales de los enfermos afectados, y la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Cuadro 56–4. Agentes causales más frecuentes de las enfermedades anorrectales en pacientes con VIH–SIDA**

| Infecciones | Neoplasias | Misceláneos |
|---|---|---|
| **Bacterias:** | Linfoma | Condiloma acuminado |
| *Chlamydia trachomatis* | Sarcoma de Kaposi | Úlcera idiopática |
| Linfogranuloma venéreo | Carcinoma de células escamosas | Absceso perirrectal |
| *Neisseria gonorrhoeae* | Carcinoma cloacogénico | Fístula |
| *Shigella flexneri* | | |
| *Mycobacterium tuberculosis* | | |
| **Virus:** | | |
| Herpes simple | | |
| Citomegalovirus | | |
| **Hongos** | | |
| *Candida albicans* | | |
| *Histoplasma capsulatum* | | |
| **Protozoarios:** | | |
| *Entamoeba histolytica* | | |
| *Leishmania donovanii* | | |

respuesta al tratamiento quirúrgico se ve afectada por el estado de la infección.

## Hemorragia gastrointestinal

Aunque es poco frecuente, la hemorragia gastrointestinal reduce la sobrevida de los pacientes con SIDA. Las causas incluyen no sólo las infecciones oportunistas o neoplasias como el sarcoma de Kaposi y el linfoma, sino también la úlcera péptica, las varices esofágicas por hipertensión portal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad diverticular y los pólipos colónicos. La frecuencia de tales padecimientos en estos enfermos es igual que en la población general.

La vasculitis causada por el citomegalovirus produce isquemia e infartos y es más común en el colon y en el íleon distal, aunque pocas veces desarrolla pancolitis. La infección por herpes virus en etapas tardías de la enfermedad puede ulcerar la mucosa esofágica. La criptosporidiosis causa diarrea y algunas veces hematoquecia, al igual que las enteritis por *Salmonella, Shigella* o *Campylobacter,* donde la diarrea es acuosa y, a veces, con sangre macroscópica. Otra infección asociada con hemorragia es la amibiasis.

Al igual que en los pacientes sin SIDA, la endoscopia es necesaria para definir la causa y la severidad de la hemorragia proximal, e intentar algún procedimiento terapéutico local (inyección de esclerosante, termocoagulación, aplicación de clips) para evitar en lo posible un tratamiento quirúrgico. Se prefiere tomar biopsias después de que ceda la hemorragia.

## Tumores gastrointestinales

Desde los primeros informes de la asociación entre la infección por VIH–SIDA y la aparición de neoplasias ha habido cambios muy importantes. El sarcoma de Kaposi, los linfomas no Hodgkin y el cáncer cervical fueron clasificados como neoplasias que definían al SIDA. En la era de la nueva terapia antirretroviral se ha observado un incremento de neoplasias que no definen al SIDA, como el linfoma de Hodgkin, el cáncer pulmonar, el hepatocarcinoma y el cáncer anal.

El sarcoma de Kaposi es la segunda neoplasia más frecuente asociada con la infección por VIH. La localización extraintestinal (piel, ganglios) no predice la afección gastrointestinal, pero en general cuando hay lesiones cutáneas extensas es común la afección en el aparato digestivo. Por lo general las lesiones son pequeñas, pero pueden producir una masa de mayor volumen que curse asintomática por largos periodos. Cuando por fin se manifiesta lo hace con datos clínicos como hemorragia, malabsorción o enteropatía perdedora de proteínas. Las lesiones hepáticas periportales pueden causar ictericia obstructiva.

El linfoma no Hodgkin puede ubicarse en el tracto gastrointestinal o en el hepatobiliar, con localización única o múltiple y con síntomas variados. A veces produce hemorragia, dolor abdominal, diarrea, obstrucción o perforación intestinal, fiebre, colestasis, o puede confundirse con una fístula rectal benigna. Los estudios endoscópicos y los radiológicos contrastados son los indicados para diagnosticar la afección luminar, y la tomografía y el ultrasonido son mejores para las lesiones hepatobiliares. El tratamiento es un reto, porque la inmunosupresión originada por la quimioterapia favorece las infecciones oportunistas y la perforación por lisis.

## Manifestaciones hepatobiliares

La introducción de la terapia antirretroviral combinada efectiva ha hecho que la infección por VIH sea una en-

fermedad crónica. La reducción sustancial en el número de muertes relacionadas con SIDA se ha visto acompañada de un aumento de la morbilidad relacionada con el hígado y la mortalidad debidas a la coinfección con hepatitis B crónica y el virus C. También se ha observado un aumento en la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica y en la hepatotoxicidad inducida por fármacos, junto con el desarrollo del carcinoma hepatocelular en individuos con infección por VIH. Muchos pacientes infectados por VIH pueden desarrollar hepatomegalia, ictericia o alteraciones en la función hepática en algún momento de su enfermedad, pero pocas veces aquéllas son causa de muerte. El *Mycobacterium avium* es el oportunista más común causante de manifestaciones hepatobiliares. Otras infecciones menos frecuentes son las ocasionadas por criptococo, histoplasma, *Candida* y *Pneumocystis carinii*. El sarcoma de Kaposi y el linfoma diseminado pueden afectar al hígado.

El VIH afecta directamente al hígado y puede agravar el pronóstico cuando coincide con los virus de hepatitis B o C; las manifestaciones clínicas y el pronóstico empeoran debido a que la posibilidad de depuración viral disminuye. La respuesta a la inmunización para virus B es pobre en los pacientes con inmunosupresión por VIH, lo que obliga a modificar los esquemas de inmunización. La posibilidad de curación se ve limitada en parte por la resistencia a antivirales como interferón y lamivudina, además de que aumenta la replicación viral. Por otro lado, el éxito relativo del trasplante hepático en aquellos con infección por VIH en comparación con sujetos no infectados sigue siendo punto de debate.

Otras manifestaciones biliares son la colecistitis acalculosa, la colangitis esclerosante y la estenosis de la papila biliar, que pueden relacionarse con infecciones por *Cryptosporidium* o CMV. El diagnóstico se confirma mediante tomografía computarizada o colangiografía trasendoscópica, pruebas de función hepática e histología, aunque es controvertido el efectuar una biopsia.

## CONCLUSIONES

El aparato digestivo se puede ver afectado de diferentes formas por la presencia de múltiples enfermedades sistémicas e incluso por los tratamientos empleados en ellas. Es importante conocer las diferentes afecciones para incidir en la pronta recuperación de estos enfermos.

## REFERENCIAS


1. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H *et al.:* Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421–428.
2. Abbott RD, Petrovitch H, White LR *et al.:* Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456–462.
3. Abraham S, Begum S, Isemberg D: Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 123–129.
4. Abraham S, Begum S, Isemberg D: Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 123–129.
5. Ahn E, Luk A, Chetty R, Butany J: Vasculitides of the gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 2009;26:77–88.
6. Akeson A, Wolheim FA: Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderm. *Br J Rheumatol* 1989;28:281–286.
7. Amit G, Stalnikowicz R, Ostrovsky Y, Prus D, Eliakim R: Rectal ulcers: a rare gastrointestinal manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 1999;29: 200–202.
8. Anand G, Katz PO: Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:39–46.
9. Asrani SK, Asrani NS, Freese DK *et al.:* Congenital heart disease and the liver. *Hepatology* 2012 (en prensa).
10. Bagheri H, Damase Michel C, Lapeyre Mestre M *et al.:* A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:213–215.
11. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA: Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA* 1980;243:246–247.
12. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G: Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008;68:925–947.
13. Brar HS, Gottesman L, Surawicz C: Anorectal pathology in AIDS. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:913–931.
14. Brex PA, Ciccerelli O, O'Riorda JI *et al.:* A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158–164.
15. Buck AC, Serebro LH, Quinet RJ: Subacute abdominal pain requiring hospitalization in a systemic lupus erythematosus patient: a retrospective analysis and review of the literature. *Lupus* 2001;10:491–495.
16. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP *et al.:* GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:604–611.
17. Cáceres W, Cruz AM, Díaz MV: AIDS–related malignancies: revisited. *P R Health Sci J* 2010;29:70–75.
18. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ: Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocar-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283:3223–3229.
19. Carmona SR, Carrera AMA, Pérez ARM: Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios de síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2011;76:39–45.
20. Cangemi JR, Picco MF: Intestinal ischemia in the elderly. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:527–540.
21. Castell JA, Johnston BT, Colcher A *et al.:* Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:361–364.
22. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M: Diabetic gastroparesis–backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):46–57.
23. Chalasani N, Wilcox CM: Gastrointestinal hemorrhage in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13:343–346.
24. Cheung J, Rajala J, Moroz D, Zhu Q, Stamm M *et al.:* Acetylsalicylic acid use in patients with acute myocardial infarction and peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23:619–623.
25. Cloud LJ, Greene JG: Gastrointestinal features of Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:379–384.
26. Cooper C, Kanters S, Klein M *et al.:* Liver transplant outcomes in HIV–infected patients: a systematic review and meta–analysis with synthetic cohort. *AIDS* 2011;25:777–786.
27. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B: Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol* 2009;15:2834–2838.
28. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED: Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus–infected patients: a review. *Am J Med* 1999;107:78–84.
29. De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, van Gaal LF: Current concepts in gastric motility in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:113–130.
30. DeSantis ER, Huang S: Botulinum toxin type A for treatment of refractory gastroparesis. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2237–2240.
31. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH *et al.:* Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
32. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH *et al.:* Five to fifteen year follow–up after Fontan operation. *Circulation* 1992;85:469–496.
33. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R *et al.:* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population–based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817–824.
34. Ebert EC: The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:402–406.
35. Ebert EC: Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:25–30.
36. Ebert EC: Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:769–775.
37. El–Serag HB, Kvapil P, Hacken Bitar B, Kramer JR: Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1–6.
38. Feasey NA, Healey P, Gordon MA: Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV–positive patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 587–603.
39. Fox RI: Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2007–2016.
40. Golan TD: Lupus vasculitis: differential diagnosis with antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:18–24.
41. González RC, Heartfield W, Briggs B, Vukasin P, Beart RW: Anorectal pathology in HIV/AIDS–infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1483–1486.
42. Gould FK, Denning DW, Elliott TS: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67: 269–289.
43. Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K *et al.:* Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2011;8:268–275.
44. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T: New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:563–570.
45. Hogevik H, Olaison L, Andersson R *et al.:* Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5–year prospective study. *Medicine* 1995;74:324–339.
46. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K: Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011;377:1198–1209.
47. Kannel WB, Cupples LA, Gagnon DR: Incidence, precursors, and prognosis of unrecognized myocardial infarction. *Adv Cardiol* 1990;37:202–214.
48. Kashyap P, Farrugia G: Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59:1716–1726.
49. Kassan SS, Moutsopoulos HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164:1275–1284.
50. Kassan SS, Moutsopoulos HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164:1275–1284.
51. Kavsak PA, Worster A: For a rapid diagnosis of acute myocardial infarction, a sensitive troponin assay is needed in the near–patient testing setting. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:309–312.
52. Knox TA, Spiegelman D, Skinner SC, Gorbach S: Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3482–3489.
53. Koraæ M, Brmboliæ B, Salemoviæ D *et al.:* Diagnostic esophago–gastro–duodenoscopy (EGD) in patients with AIDS–related upper gastrointestinal abnormalities. *Hepatogastroenterology* 2009;56:1675–1678.
54. Kumar S: Swallowing and dysphagia in neurological disorders. *Rev Neurol Dis* 2010;7:19–27.
55. Kwok CS, Loke YK: Meta–analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:810–823.
56. Laheij RJ, van Rossum L, Jansen J, Verheugt F: Proton–pump inhibitor therapy for acetylsalicylic acid associated upper gastrointestinal symptoms: a randomized placebo–controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:109–115.

57. Larner AJ, Mathias CJ, Rossor MN: Autonomic failure preceding dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2000;247: 229–231.
58. Lariño NJ, Macías GF, Seijo RS, Iglesias GJ, Domínguez MJE: Pancreatitis and systemic lupus erythematosus. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:571–579.
59. Lazaris AC, Papanikolaou IS, Theodoropoulos GE, Petraki K, Davaris PS: Ischaemic necrosis of the rectum and sigmoid colon complicating systemic lupus erythematosus. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:191–194.
60. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS *et al.:* Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002;61:547–550.
61. Leslie WS, Urie A, Hooper J, Morrison CE: Delay in calling for help during myocardial infarction: reasons for the delay and subsequent pattern of accessing care. *Heart* 2000;36: 2056–2063.
62. Leughton JA, Valdovinos MA, Pemberton JH *et al.:* Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Dis Colon Rectum* 1993;368:182–185.
63. Leirisalo RM, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K: High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*1994;37:23–31.
64. Lynch JP III, Hoffman GS: Wegener's granulomatosis: controversies and current concepts. *Compr Ther* 1998;24: 421–440.
65. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE *et al.:* Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle–aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563–569.
66. McCarthy DM: Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:624–631.
67. Malnick S, Melzer E, Sokolowski N, Basevitz A: The involvement of the liver in systemic diseases. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:69–80.
68. Mariani G, Boni G, Barreca M, Bellini M, Fattori B *et al.:* Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004;45:1004–1028.
69. Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E *et al.:* AIDS–related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res* 2009;7:634–638.
70. Martínez J, Johnson CD, Sánchez PME, Robles DG, Pérez MM: Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta–analysis. *Pancreatology* 2006;6:206–209.
71. Micheli F: Enfermedad de Parkinson. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardal MM, Biller J (eds.): *Tratado de neurología clínica.* Buenos Aires, Panamericana, 2002:501–530.
72. Nwachukwu CE, Okebe JU: Antimotility agents for chronic diarrhoea in people with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD005644.
73. Mylonakis E, Calderwood SB: Medical progress: infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318–1330.
74. Navarro CG, Villarreal AMA, Esquivel VJA, Galarza DDA, Garza EMA: Manifestaciones reumatológicas en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Mex Reum* 2001;16:381–394.
75. Norton C, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J: Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:78–85.
76. Noseworthy J, Luccinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG: Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938–952.
77. Pfeiffer RF: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107–116.
78. Pinzani M: Pathophysiology of non–alcoholic steatohepatitis and basis for treatment. *Dig Dis* 2011;29:243–248.
79. Raines DL, López FA: *Clostridium difficile* infection in non–HIV–immunocompromised patients and in HIV–infected patients. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:344–350.
80. Ramírez MM, Peña AFF, Alarcón SD: Abnormal esophageal motility in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1976;3:63–69.
81. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V *et al.:* Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117–1123.
82. Robbins J: Swallowing in ALS and motor neuron disorders. *Neurol Clin* 1987;5:213–229.
83. Roder BL, Wandall DA, Frimodt Moller N *et al.:* Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10–year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462–469.
84. Rosekrans PC, de Rooy DJ, Bosman FT, Eulderink F, Cats A: Gastrointestinal telangiectasia as a cause of severe blood loss in systemic sclerosis. *Endoscopy* 1980;12:200–204.
85. Russell ML, Friesen D, Henderson RD, Hanna WM: Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Am J Med* 1992;93:143–150.
86. Sallam H, McNearney TA, Chen JD: Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:691–712.
87. Salem GI, Abdulrahman AA: Evaluation of liver function tests in scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2011 (en prensa).
88. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284–1291.
89. Sanyal AJ: AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705–1725.
90. Schvarcz E, Palmer M, Ingberg CM, Aman J, Berne C: Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long–term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13: 478–481.
91. Sheen E, Triadafilopoulos G: Adverse effects of long–term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:931–950.
92. Siller MJM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K: Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta–analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2624–2641.
93. Slaven EM, López F, Weintraub SL, Mena JC, Mallon WK: The AIDS patient with abdominal pain: a new challenge for the emergency physician. *Emerg Med Clin N Am* 2003;21:987–1015.
94. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J *et al.:* An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3206–3210.
95. Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bella V: Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci* 2011;304:44–48.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

96. Suazo BJ, Carmona SR, Robles DG, Milke GP, Vargas VF *et al.:* Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324–1328.
97. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ: A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:726–733.
98. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA: A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999;38:917–932.
99. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE *et al.:* Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;62:1804–1809.
100. Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–2121.
101. Tutuian R: Obesity and GERD: pathophysiology and effect of bariatric surgery. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:205–212.
102. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR: Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993;68:691–702.
103. Vázquez JA: Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)* 2010;2:89–101.
104. Vernino S: Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* 2001;88:187–192.
105. Wang GH, Volkow ND, Logan J *et al.:* Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354–357.
106. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M: Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1085–1089.
107. Wilcox CM, Saag MS: Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. *Gut* 2008;57:861–870.
108. Wright RS, Anderson JL, Adams CD *et al.:* 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non–ST–Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215–e367.
109. Wszolek ZK, Markopoulou K: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:94–101.
110. Yang YX, Metz DC: Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115–1127.
111. Zalazar A, Olmos M, Piskorz E *et al.:* Esophageal motility disorders in HIV patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:962–967.
112. Zhao J, Frøkjaer JB, Drewes AM, Ejskjaer N: Upper gastrointestinal sensory–motor dysfunction in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2006;12:2846–2857.
113. Zochodne DW: Autonomic involvement in Guillain–Barré syndrome: a review. *Muscle Nerve* 1994;17:1145–1155.

Capítulo 57

# Impacto de la obesidad en el aparato digestivo

*Raúl Bernal Reyes*

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es hoy en día uno de los mayores retos para la salud pública en prácticamente todo el mundo. Sin duda alguna el estilo de vida "moderna" ha favorecido en gran medida el incremento de sobrepeso y de obesidad, la cual se define como una enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa corporal que incrementa el riesgo de enfermedades y muerte prematura, y cuya letalidad depende en gran medida de otras variables conocidas, como la edad del sujeto, la edad de inicio, el sexo, la actividad física, las condiciones genéticas y otras enfermedades asociadas, pero sobre todo depende de la distribución corporal de la propia grasa, pues se ha observado que es mucho más nociva la grasa visceral que la grasa periférica.

En los últimos 30 años la población mundial ha mostrado un incremento notable del sobrepeso y la obesidad y con ello mayor morbimortalidad relacionada con algunas patologías asociadas, como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y neoplasias a diferentes niveles. En la actualidad se acepta ya que la obesidad y sus complicaciones son la primera causa de muerte en el mundo; aunados a esta elevada morbimortalidad se debe considerar el alto costo social, sanitario y económico, que no son mínimos. Hoy en día se calcula que en EUA mueren anualmente 300 000 personas por causas relacionadas con la obesidad, y se estima que los costos directos e indirectos rebasan los 100 000 millones de dólares. Según algunos autores el número de obesos a nivel mundial puede ascender a los 400 millones de personas. Solamente en EUA el porcentaje de adultos obesos se duplicó de 1960 a 2004, y en la actualidad se calcula que la obesidad afecta a 32% de su población total. En México el problema es aún mayor; para el año 2006 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición reveló que 70% de los adultos y 40% de los escolares tenían sobrepeso u obesidad, y a partir de 2011 se dice que México ocupa ya el primer lugar mundial en obesidad infantil.

Hay varias formas de medir el exceso de peso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Institutos Nacionales de Salud de EUA (NIH) recomiendan el uso del índice de masa corporal (IMC) por ser muy práctico y aplicable en la mayoría de la población.

Se calcula con la siguiente fórmula: IMC = $kg/m^2$. Sin embargo, en algunos casos excepcionales (como los fisicoculturistas) este índice puede ser engañoso, dado que la abundante masa muscular puede sustituir el peso de la grasa.

De acuerdo con la fórmula mencionada se considera que un índice de 18.5 a 24.99 es normal, de 25 a 29.99 es sobrepeso y de 30 o más es obesidad. Otro método utilizado con frecuencia, aunque menos preciso, es la medición de la circunferencia de la cintura, que en hombres debe ser menor de 102 cm y en mujeres no debe rebasar los 88 cm.

## FISIOPATOLOGÍA

Más allá de un inconveniente estético, el exceso de tejido adiposo tiene un papel relevante en el desarrollo de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muchas enfermedades, en particular cuando su distribución es central, pues se ha observado que la grasa abdominal (también llamada grasa visceral, a diferencia de la grasa periférica del tejido subcutáneo) posee mayores concentraciones de diversos agentes proinflamatorios como: TNF–α, IL–6 e IL–8, que son liberados a la circulación; además, este tejido es rico en macrófagos, que también contribuyen con la secreción de agentes proinflamatorios. Y por si fuera poco, la glucosa y la grasa aumentan el estrés oxidativo, todo lo cual favorece un estado inflamatorio sistémico y crónico en los obesos; estos hechos explican en parte muchas de las patologías asociadas con la obesidad.

La adiponectina y la resistina son dos adipocinas ampliamente estudiadas respecto a su relación con la obesidad; por ahora se sabe que la adiponectina desempeña un papel muy importante en el metabolismo de la glucosa y los lípidos por su potencial insulinosensibilizador; además tiene efecto antagónico al TNF–α, actúa como agente antioxidante e incluso se le han atribuido propiedades antineoplásicas, todo ello a favor de mantener la homeostasis. Por su parte, la resistina se produce entre otros tejidos en el adiposo y tiene algunos efectos opuestos a la adiponectina; pero lo más importante es que induce la expresión de potentes agentes proinflamatorios como IL–1b, IL–6, IL–8, IL–12, TNF–α y TLR–2. Así, todo parece indicar que mientras que la adiponectina tiene un efecto protector, la resistina tiene un efecto contrario e induce daño sistémico.

En una revisión reciente se analizó precisamente esta interesante interacción entre adiponectina y resistina en diferentes patologías gastrointestinales, y se concluyó que ambas guardan una relación inversa en los sujetos obesos, de tal forma que por un lado los niveles de adiponectina están disminuidos y por otro los de resistina están aumentados en dichos sujetos.

Entre las principales complicaciones de la obesidad están la diabetes, la hipertensión arterial y las neoplasias en diferentes órganos; estas complicaciones prácticamente involucran a todo el organismo y el aparato digestivo no es la excepción. Los síntomas digestivos en los pacientes con sobrepeso son frecuentes y muy variados, y las patologías que los explican son muy diversas. Recientemente se publicó un metaanálisis que revisó la bibliografía de 1950 a 2011 y se observó un franco predominio de algunos síntomas comunes en los pacientes con mayor IMC, como se muestra en el cuadro 57–1.

Desde hace mucho tiempo se sabe que algunas patologías digestivas se asocian con la obesidad, como es el caso de la colelitiasis; sin embargo, la evidencia actual sugiere que son muchas más las enfermedades digestivas que se asocian con el sobrepeso y la obesidad, y los síntomas gastrointestinales son muy frecuentes en quienes los padecen. De ahí el motivo de esta revisión (cuadro 57–2).

**Cuadro 57–1. Riesgo de síntomas digestivos más frecuentes en pacientes con sobrepeso y obesidad**

| Síntomas | OR | IC 95% |
|---|---|---|
| Dispepsia | 2.65 | 1.23 a 5.72 |
| Regurgitaciones | 1.89 | 1.7 a 2.09 |
| Diarrea | 1.45 | 1.26 a 1.64 |
| Pirosis | 1.74 | 1.49 a 2.04 |
| Vómito | 1.76 | 1.28 a 2.41 |
| Constipación | 1.32 | 1.03 a 1.71 |

Tomado de: Eslick GD.[10]

## ESÓFAGO

### Enfermedad por reflujo gastroesofágico

En los últimos años se ha venido acumulando evidencia epidemiológica respecto de la franca asociación que existe entre la obesidad y el aumento de la enfermedad

**Cuadro 57–2. Riesgo de enfermedades digestivas en pacientes obesos**

| | Incremento del riesgo en obesos (%) |
|---|---|
| **Esófago** | |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico | 50 a 100 |
| Esófago de Barrett | 200 |
| Carcinoma | 200 |
| **Vesícula** | |
| Litiasis | 300 |
| Cáncer | 40 a 80 |
| **Páncreas** | |
| Pancreatitis aguda grave | 30 a 50 |
| Cáncer | 35 a 85 |
| **Colon** | |
| Adenoma | 50 a 100 |
| Cáncer | 200 |
| **Hígado** | |
| Hígado graso no alcohólico | 200 a 400 |
| Complicaciones de hepatitis C crónica | 50 |
| Cirrosis | 30 a 50 |
| Hepatocarcinoma | 20 a 80 |

Tomado de: Foxx–Orenstein AE.[14]

por reflujo gastroesofágico (ERGE) y sus complicaciones; ambas entidades se han venido incrementando de manera paralela en los últimos 50 años. Algunos autores han demostrado que los síntomas de reflujo y las complicaciones de esta enfermedad son de 1.5 a 2.5 veces más frecuentes en personas con sobrepeso; por otra parte, se ha observado que los síntomas de reflujo y la esofagitis erosiva son más intensos en pacientes con sobrepeso, y que la frecuencia de esófago de Barrett es mayor en ellos. Un metaanálisis reciente reveló que la esofagitis erosiva y el adenocarcinoma de esófago son 1.76 y 2.02 veces más frecuentes, respectivamente, en personas con IMC > 25. A la par de estas observaciones se ha comprobado que los obesos que logran reducir significativamente su peso muestran mejoría de los síntomas y de las complicaciones del reflujo.

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) tienen un papel fundamental en la fisiopatología de la ERGE y recientemente se demostró que se incrementan a mayor IMC y favorecen la aparición de los síntomas. Son varios los factores que se combinan en el paciente con sobrepeso para acentuar en él los síntomas de reflujo; entre otros se mencionan:

a. Aumento de la presión intraabdominal.
b. Aumento del gradiente de presiones gastroesofágicas.
c. Aumento en la frecuencia de hernia hiatal.
d. Retraso del vaciamiento gástrico por comidas abundantes en grasa.
e. Aumento de las RTEEI.

Por otra parte, cuando se analizó a un grupo de obesos sometidos a cirugía bariátrica se observó que hasta 64% de ellos tenían pHmetría de 24 h con reflujo patológico, y que la frecuencia de pirosis, regurgitaciones ácidas, disfagia y asma fue mucho más frecuente en ellos que en los controles.

Así pues, la evidencia actual apoya cada vez más la asociación entre sobrepeso y ERGE, y varios autores han demostrado la utilidad de la reducción del peso corporal como medida inicial en estos casos.

### Cáncer de esófago

El cáncer de esófago ha mostrado un comportamiento epidemiológico muy interesante. A principios del siglo XX la variedad histológica más común del cáncer de esófago era el epidermoide; sin embargo, se observó que a partir de la segunda mitad del siglo se incrementó notablemente el número de obesos junto con la prevalencia de ERGE, y al mismo tiempo aumentaban significativamente los casos de adenocarcinoma de esófago, que es hoy la variedad histológica más común del cáncer esofágico. Lo anterior es muy significativo, dado que varios estudios han demostrado que dos de las condiciones predisponentes más reconocidas del adenocarcinoma de esófago son precisamente la ERGE y la obesidad, y que ambas (como ya se señaló) están estrechamente relacionadas. La evidencia es clara: el riesgo de adenocarcinoma de esófago en personas con IMC de 25 a 30 es de 1.52 y cuando es mayor de 30 el riesgo se incrementa a 2.78.

## ESTÓMAGO

Dispepsia
Algunos autores han sugerido que la obesidad puede estar relacionada con una mayor frecuencia de dispepsia. Sin embargo, no hay un consenso generalizado al respecto.

### Gastritis

Por otra parte, se ha observado que la incidencia de gastritis aumenta a mayor IMC, y algunos proponen ya la posibilidad de que exista un tipo de gastritis asociada a la obesidad.

### Cáncer de la unión esofagogástrica

Por su parte, es claro e inobjetable que el cáncer del cardias ocurre con mayor frecuencia en personas con sobrepeso y obesidad; así lo demuestra un metaanálisis que incluyó a 9 492 pacientes con cáncer gástrico en quienes el sobrepeso y la obesidad se comportaron como factores de riesgo con un OR de 1.22 y 1.52, respectivamente.

## VESÍCULA Y VÍAS BILIARES

### Enfermedad litiásica vesicular

Con toda certeza la asociación de obesidad y colelitiasis es de las más reconocidas. Desde hace mucho tiempo se

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

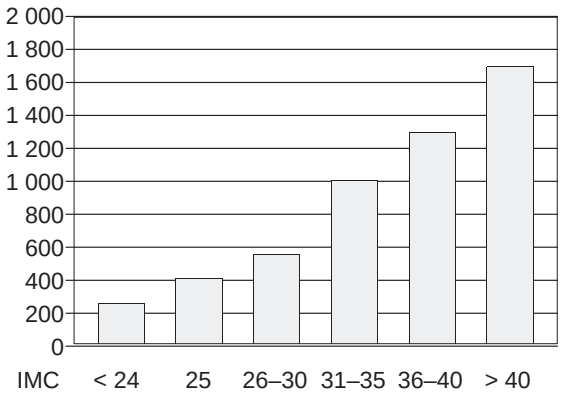



**Figura 57–1.** Correlación de colelitiasis sintomática e índice de masa corporal por 100 000 habitantes.

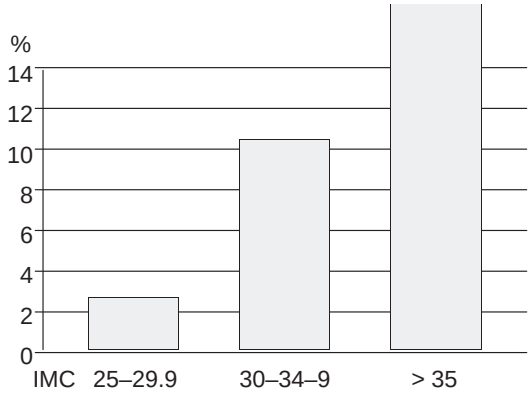



**Figura 57–2.** Índice de masa corporal y riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

ha considerado la obesidad como un factor de riesgo para colelitiasis sobre todo en mujeres, y la relación es directamente proporcional, como lo han demostrado varios autores; el riesgo de colelitiasis puede ser hasta siete veces mayor en mujeres con IMC > 45. Por otra parte, la rápida pérdida de peso también puede favorecer la formación de litos en la vesícula y su incidencia puede llegar hasta 35% en estos casos. De ahí que se recomiende que, independientemente del método que se utilice, la reducción de peso no debe exceder 1.5 kg por semana. Por otra parte, un metaanálisis de estudios prospectivos reveló que el riesgo de cáncer vesicular es mayor en mujeres que presentan un incremento de 5 kg/m$^2$ de superficie corporal, a diferencia de lo que se observa en hombres: 1.59, p = 0.04 y 1.09, p = 12 respectivamente (figura 57–1).

## PÁNCREAS

### Diabetes mellitus

La DM es la expresión clínica de la disfunción endocrina del páncreas y no hay duda de su asociación con el sobrepeso y la obesidad. En los últimos 20 años en EUA se ha registrado un incremento de 25% en la prevalencia de DM, lo cual se correlaciona paralelamente con el incremento en la prevalencia de obesidad. Se estima que hasta 80% de los casos de DM2 pueden deberse a la obesidad. El riesgo relativo de padecer DM2 se incrementa a mayor IMC, como lo muestra un amplio estudio realizado en EUA, y este riesgo disminuye cuando se reduce el IMC (figura 57–2).

### Pancreatitis

La pancreatitis aguda suele tener un curso mucho más grave y letal en los pacientes con obesidad, lo cual probablemente se relacione con la multipatología que suele acompañar a este tipo de enfermos. También se ha propuesto que la mayor cantidad y distribución predominantemente visceral del tejido graso favorece una mayor y más aparatosa necrosis grasa, y con ella un incremento notable de las complicaciones sistémicas.

### Cáncer de páncreas

Cuando se analizan las cifras y características de los casos con cáncer de páncreas se observa que parece existir una interesante asociación entre la baja actividad física, el sobrepeso y el cáncer de páncreas; en particular un IMC de 30 o más se ha relacionado con un riesgo mayor de desarrollar cáncer de páncreas (OR de 1.23); además, se menciona que en los pacientes obesos la aparición del tumor es más temprana y la sobrevida es menor.

## COLON

### Enfermedad diverticular

La constipación crónica ha sido mencionada por varios autores como una manifestación frecuente en los obesos, y a su vez se la considera un importante factor condicionante de la enfermedad diverticular del colon. Nuevamente, los estudios epidemiológicos han mostrado que hay cierta asociación entre obesidad y enferme-

dad diverticular del colon, como lo revela un estudio realizado en una cohorte de 50 000 sujetos con seguimiento de 18 años en la cual se observó que el riesgo de diverticulitis y sangrado es mayor en obesos, con RR 1.56 (95% CI 1.18 a 2.07) y 1.96 (95% CI 1.30 a 2.97), respectivamente.

### Cáncer de colon y adenomas

Debido a que la obesidad promueve un estado inflamatorio sistémico y que en tales condiciones se liberan múltiples agentes proinflamatorios, entre ellos la leptina, es interesante la observación de varios autores que han relacionado este agente en particular con algunos casos de pacientes con cáncer colorrectal y con los adenomas colónicos. Las observaciones epidemiológicas han demostrado que el riesgo de cáncer de colon es mayor en los pacientes obesos; así lo revelaron dos estudios de cohortes en los cuales se determinó un RR de 1.5 para el desarrollo de esta neoplasia. El riesgo de muerte también aumenta en los pacientes obesos con cáncer colorrectal.

### Microbioma

La composición microbiana intestinal de muchos pacientes obesos guarda algunos patrones característicos que hacen suponer que podría ser un factor predisponente para el aumento ponderal; por otra parte, se ha señalado que el paciente con cáncer colorrectal tiene también un microbioma muy particular. Es por eso que en la actualidad se está explorando la posibilidad de que el microbioma intestinal desempeñe un papel condicionante tanto de la obesidad como del carcinoma colorrectal. De encontrar sustento para esta teoría, los probióticos y los antibióticos podrían tener en el futuro un papel relevante en la prevención de ambos padecimientos.

## HÍGADO

### Hígado graso no alcohólico

El daño hepático asociado a la obesidad es hoy en día la enfermedad hepática más frecuente en EUA y en otros países desarrollados. Se sabe que puede tener una variedad de formas de presentación clínica que van desde la esteatosis hasta la cirrosis y en algunos casos hasta al hepatocarcinoma. A este espectro de formas clínicas se le considera como la expresión a nivel hepático del síndrome metabólico (SM). En México se estima que la prevalencia de hígado graso puede llegar a 14% y que la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) puede afectar a entre 4 y 10% de la población general.

La fisiopatología de esta enfermedad es compleja y aún hay muchos puntos por aclarar; sin embargo, se sabe que en condiciones normales el consumo de calorías produce en el hígado un aumento en la síntesis de triglicéridos, que son transportados como lipoproteínas al tejido adiposo corporal, donde son almacenados. Cuando por alguna razón esta función se altera, como ocurre cuando se desarrolla la resistencia a la insulina que es habitual en el SM, las grasas se acumulan en el hígado y se desarrolla la esteatosis, que es el paso inicial en el daño hepático relacionado con la obesidad, y que por sí sola produce disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y muerte celular. La mayoría de estos sujetos permanecerán sin cambio a lo largo del tiempo; sin embargo, hasta una cuarta parte de ellos pueden evolucionar y presentar lo que se conoce como "segundo golpe", en el cual ocurre la peroxidación de los lípidos y se acentúa el estrés oxidativo. Así la enfermedad progresa a EHNA, que es una condición más grave, en la cual al depósito anormal de grasa en los hepatocitos se le agrega inflamación, necrosis y cierto grado de fibrosis.

Una tercera parte de los pacientes con EHNA pueden evolucionar a la cirrosis en un periodo de 10 años; el resto pueden permanecer sin cambios e incluso algunos pueden mejorar. Entre quienes desarrollan cirrosis el riesgo de hepatocarcinoma o colangiocarcinoma es cercano a 1% por año.

Desde el punto de vista clínico estos pacientes tienen una obesidad de tipo central (androide) y SM; en ocasiones pueden presentar discreta hepatomegalia y manifestaciones clínicas de resistencia a la insulina, como acantosis *nigricans*, que es muy característica en los niños, o poliquistosis ovárica en las mujeres jóvenes. El laboratorio muestra mínima elevación de ALT, AST y algunas alteraciones características del SM, como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y bajos niveles de HDL. Los estudios de imagen pueden mostrar cambios indicativos de esteatosis, entre los que destaca lo que los radiólogos describen como "hígado brillante", con rangos de sensibilidad aceptables, aunque de menor especificidad. Algunas técnicas novedosas pueden ayudar a distinguir la presencia de fibrosis agregada, ya sea por medio de marcadores biológicos o mediante imágenes sofisticadas.[58,59] No obstante lo an-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

terior, hoy por hoy la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico y la clasificación del hígado graso no alcohólico (HGNA), con el inconveniente de ser un estudio invasivo que no está exento de riesgos.

Como ya se ha mencionado, las complicaciones más graves de los pacientes con HGNA son la cirrosis y el hepatocarcinoma, y de acuerdo con el resultado de un estudio de autopsias, los pacientes obesos tienen seis veces más riesgo de desarrollar cirrosis. Por otra parte, un metaanálisis reveló que el riesgo de cáncer hepático en pacientes con sobrepeso y obesidad es de 17 y 89% mayor que el habitual, respectivamente.

## CONCLUSIONES

La epidemia de obesidad ha impactado gravemente en la morbimortalidad de la población mundial y la demanda de atención es creciente, con el consecuente aumento significativo en los gastos en salud. El aparato digestivo, al igual que otros aparatos y sistemas, sufre las consecuencias de esta grave amenaza; prácticamente se afectan todos sus órganos y sus manifestaciones clínicas son muy variadas: las hay muy simples y otras son más complejas. Destaca con mucho la importancia que ha cobrado el daño a nivel hepático, donde se considera que la situación es crítica en virtud de que en la actualidad el HGNA es la hepatopatía más común en algunos países como EUA y de que su frecuencia se mantiene a la alza.

Es necesario que el gastroenterólogo se involucre de manera más decidida en la atención de estos pacientes y se incorpore a un grupo multidisciplinario que incluya a nutriólogos, psicólogos, endocrinólogos y cirujanos, para ofrecer una atención integral y oportuna a este creciente grupo de pacientes que sufren de obesidad, que se considera ya la primera causa de muerte en el mundo.

## REFERENCIAS


1. Abolhassani M, Aloulou N, Chaumetter MT *et al.:* Leptin–receptor–related immune response in colorectal tumors: the role of colonocytes and interleukin–8. *Cancer Res* 2008; 68:9423–9432.
2. Abrams JA, Sharaiha RZ, Gonsalves L, Lightdale CJ, Neugut AI: Dating the rise of esophageal adenocarcinoma: Analysis of Connecticut Tumor Registry Data, 1940–2007. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:183–189.
3. Aloulou N, Bastuji Garin S, Le Gouvello S: Involvement of the leptin receptor in the immune response in intestinal cancer. *Cancer Res* 2008;68:9413–9422.
4. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4–10.
5. Bernal Reyes R, Sáenz Labra A, Bernardo Escudero R: Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65:58–62.
6. Bonino F, Arena U, Brunetto MR, Coco B, Fraquelli M *et al.:* Liver Stiffness Study Group "Elastica" of the Italian Association for the Study of the Liver. Liver stiffness, a non–invasive marker of liver disease: a core study group report. *Antivir Ther* 2010;15(Suppl 3):69–78.
7. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C *et al.:* Regulation of adiponectin by adipose tissue–derived cytokines: *in vivo* and *in vitro* investigation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E527.
8. Cremonini F, Locke GR, Schleck CD *et al.:* Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population–based cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:987–994.
9. Dobbins C, DeFontgalland D, Duthie G *et al.:* The relationship of obesity to the complications of diverticular disease. *Colorectal Dis* 2005;8:37–40.
10. Eslick GD: Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta–analysis. *Obes Rev* 2011.
11. Fenton J, Birmingham J, Hursting S *et al.:* Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin–induced cell proliferation in Apc–Min/1 colon epithelial cells. *Int J Cancer* 2008;122:2437–2442.
12. Fenton JI, Lavigne JA, Perkins SN *et al.:* Microarray analysis reveals that leptin induces autocrine/paracrine cascades to promote survival and proliferation of colon epithelial cells in an Apc genotype–dependant fashion. *Mol Carcinog* 2008; 47:9–21.
13. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL *et al.:* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288:1723–1727.
14. Foxx Orenstein AE: Gastrointestinal symptoms and diseases related to obesity: an overview. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:23.
15. Fraser Moodie CA, Norton B, Gornall C *et al.:* Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro–oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;4:337–340.
16. Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD *et al.:* The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2111–2122.
17. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP: Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80:484–486.
18. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB *et al.:* Physical activity obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327–332.

19. Hampel H, Abraham NS, El–Serag HB: Meta–analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199–221.
20. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC *et al.:* Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U. S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;21: 518–524.
21. Hay DW, Carey MC: Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation. *Semin Liver Dis* 1990;10: 159–170.
22. Kaliomäki M, Collado S, Salminen S *et al.:* Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534–539.
23. Karra E, Chandarana K, Batterham RL: The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol* 2009; 587:19–25.
24. Kendrick ML, Houghton SG: Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus* 2006;19:57–63.
25. Klein S, Wadden T, Sugerman H: AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882–932.
26. Koning L: Waist circumference and waist–to–hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta–regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850–856.
27. Kopelman PG: Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635–643.
28. Lagergren J, Bergeström R, Nyren O: No relation between body mass and gastro–oesophageal reflux symptoms in a Swedish population–based study. *Gut* 2000;47:26–29.
29. Larsson SC, Wolk A: Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta–analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97:1005–1008.
30. Lew EA: Mortality and weight: insured lives and the American Cancer Society Studies. *Ann Intern Med* 1985;103: 1024–1029.
31. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S *et al.:* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022–1027.
32. Li D, Morris JS, Liu J *et al.:* Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009;301:2553–2558.
33. Li Z, McIntyre T, Feldstein A: Free fatty acids induce hepatocyte mitochondrial dysfunction in a lysosomal–dependent fashion: a link between steatosis and liver injury. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl 2):A–762.
34. Lizardi Cervera J, Becerra Laparra I, Chávez Tapia NC *et al.:* Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:453–459.
35. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA *et al.:* Imaging–based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics* 2009;29:1253–1277.
36. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D *et al.:* Leisure–time, physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:948–953.
37. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T *et al.:* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–1419.
38. Matsuo Y, Imanishi T, Kuroi A *et al.:* Effects of plasma adiponectin levels on the number and function of endotelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2007;71:1376–1381.
39. McCullough AJ: The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521–533.
40. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC *et al.:* Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921–926.
41. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D *et al.:* Association of body mass index with heartburn, regurgitation, and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1728–1731.
42. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR *et al.:* Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–1555.
43. Olaiz Fernández G, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T *et al.: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.* Instituto Nacional de Salud Pública, México, 2006.
44. Ratziu V, Giral P, Munteanu M *et al.:* Screening for liver disease using non–invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:207–218.
45. Renehan A, Roberts D, Dive C: Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanism. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71–76.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M *et al.:* Body–mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta–analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371: 569–578.
47. Roesch Dietlen F, Dorantes Cuéllar A, Carrillo Toledo M *et al.:* Frecuencia de hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:46–52.
48. Schoelson S, Herrero L, Naaz A: Obesity, inflammation and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–2174.
49. Siegel AB, Zhu AX: Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651–5661.
50. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ *et al.:* Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010;16:1884–1890.
51. Sobhani I, Tap J, Roudot Thoraval F *et al.: Microbial disbiosis in colorectal cancer patients.* PLoS One (2011) e16393 (PubMed:21297998).
52. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC: Risk of symptomatic gallstones in women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652–658.
53. Stolzenberg Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M *et al.:* Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167:586–591.
54. Suazo Barahona J, Carmona Sánchez R, Robles Díaz G *et al.:* Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324–1328.
55. Talley NJ, Howell S, Poulton R: Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1807–1814.
56. Tiaka E, Manolakis A, Kapsoritakis A, Potamianos S: The implication of adiponectin and resistin in gastrointesti-


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nal disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:109–114.
57. Vega GL, Chandalia M, Szczepaniak LS *et al.:* Metabolic correlates of nonalcoholic fatty liver in women and men. *Hepatology* 2007;46:716–722.
58. Wanless IR, Lentz JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106–1110.
59. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J: Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115–117.
60. Wu JC, Mui LM, Cheung CM *et al.:* Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007;132:883–889.
61. Yamamoto Watabe K, Takehara T: Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion* 2012;85:108–113.
62. Zhu Y, Luo M, Jobin C, Young H: Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Letters* 2011;309: 119–123.

Capítulo 58

# Legislación en gastroenterología y endoscopia en México

*Arturo Vázquez Guerrero, Jorge Arturo Vázquez Reta, Éctor Jaime Ramírez Barba, Jorge Gutiérrez Muñoz, Ana Lorena Vázquez Guerrero*

## INTRODUCCIÓN

En todo ámbito la existencia de normas jurídicas promueve el acceso a derechos fundamentales y a la existencia de relaciones sociales armónicas y pacíficas.

Ni la salud en general ni las especialidades médicas, como la gastroenterología y la endoscopia del aparato digestivo, escapan a la existencia de normas que generan derechos, obligaciones y responsabilidades a los sujetos que las practican.

El conocer éstos representa una poderosa herramienta para:

a. Situar al especialista en gastroenterología y endoscopia del aparato digestivo en el Sistema Nacional de Salud.
b. Comprender la normativa general relativa a su práctica.
c. Promover un ejercicio profesional seguro.
d. Prevenir problemas derivados de la práctica profesional.
e. Coadyuvar en la protección de la salud del paciente.

Por lo anterior, el objetivo del presente capítulo es describir y comentar una serie de aspectos normativos y legales prácticos relativos al ejercicio de la gastroenterología y la endoscopia, con el fin de desarrollar un criterio jurídico preventivo.

## MARCO JURÍDICO NACIONAL Y DERECHO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD

El Estado mexicano, a través de los poderes públicos tiene la facultad de emitir leyes, reglamentos, normas y disposiciones de carácter general que regulan las actividades de los profesionales de la salud y los procesos sanitarios. La finalidad de lo anterior es crear las condiciones para:

1. Proteger la salud de los usuarios de los servicios de salud.
2. Regular el ejercicio profesional de los prestadores, en este caso, gastroenterólogos y endoscopistas.
3. Promover la calidad y calidez en la atención médica.

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos establece el derecho a la protección de la salud en su artículo 4º, el cual a la letra establece que "Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución". Este derecho constitucional se desarrolla en leyes, reglamentos y normas de menor jerarquía, como la Ley General de Salud (LGS), reglamentos, Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y otras disposiciones de carácter general que en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

su conjunto conforman el derecho sanitario aplicable a los especialistas en gastroenterología y endoscopia.

## LEY GENERAL DE SALUD

Publicada el 2 de febrero de 1984, hoy en día cuenta con 56 reformas producto del dinamismo de la salud y sus determinantes.

Esta Ley Federal tiene como objetivo desarrollar el derecho a la protección de la salud, el cual persigue las siguientes finalidades.

I. El bienestar físico y mental del hombre, para contribuir al ejercicio pleno de sus capacidades.
II. La prolongación y el mejoramiento de la calidad de la vida humana.
III. La protección y el acrecentamiento de los valores que coadyuven a la creación, conservación y disfrute de condiciones de salud que contribuyan al desarrollo social.
IV. La extensión de actitudes solidarias y responsables de la población en la preservación, la conservación, el mejoramiento y la restauración de la salud.
V. El disfrute de servicios de salud y de asistencia social que satisfagan eficaz y oportunamente las necesidades de la población.
VI. El conocimiento para los adecuados aprovechamiento y utilización de los servicios de salud.
VII. El desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud (LGS 1, 2). La LGS reúne las siguientes disposiciones pertinentes a este tema de estudio.

### Prestación de servicios de salud en gastroenterología y endoscopia

Prestación de servicios de salud son todas aquellas acciones realizadas en beneficio del individuo y de la sociedad en general, dirigidas a proteger, promover y restaurar la salud de la persona y de la colectividad; de este modo, estas especialidades son consideradas por la LGS como parte de la atención médica integral al comprender actividades preventivas, curativas, paliativas y de rehabilitación (LGS 27, 32, 33).

Como ejemplo de las anteriores se cuentan las preventivas, como la ligadura de varices para prevención secundaria de hemorragia variceal recurrente; curativas, como la septotomía endoscópica de divertículo faringoesofágico (Zenker) o disección endoscópica de la mucosa en cáncer gástrico temprano (Tis o T1a); paliativas, como la colocación de prótesis o dilatación para estenosis tumoral; la rehabilitación esofágica en casos de estenosis de origen orgánico; y por último, la atención de urgencias, como el manejo endoscópico de hemorragia variceal.

### Recursos humanos para la salud: profesionales, técnicos y auxiliares en gastroenterología y endoscopia

Es preciso definir que la promoción de la formación de recursos humanos para la salud es materia de salubridad general y por lo tanto prioridad del Sistema Nacional de Salud (LGS 3–VIII). El ejercicio de la gastroenterología y la endoscopia es regulado por múltiples disposiciones de distinta clase, como:

I. La Ley de Profesiones o Reglamentaria del Artículo 5º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito Federal [7].
II. Las leyes que expidan los estados, con fundamento en los Artículos 5º y 121, fracción V, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
III. La Ley General de Salud y demás normas jurídicas aplicables[1].
IV. Las bases de coordinación que, conforme a la ley, se definan entre las autoridades educativas y las autoridades sanitarias (LGS 78).

Además de las anteriores, durante la preparación del presente capítulo entraron en vigor reformas a las disposiciones sobre formación de recursos humanos para la salud, incrementando la complejidad de la normativa al abordar lo relativo a los diplomas de estudios, los requisitos para realizar procedimientos médico–quirúrgicos y lo que se denominó el “ejercicio especializado de la cirugía”, reformas que en su conjunto afectan a todas las especialidades, ya sean médicas o médico–quirúrgicas. Del mismo modo, se estableció un término para la publicación del reglamento correspondiente, el cual venció durante el envío a prensa del presente capítulo, por lo que se espera su emisión en breve a fin de realizar el análisis jurídico correspondiente y evaluar su impacto en la práctica de la gastroenterología y la endoscopia.

En suma, las obligaciones vigentes en materia de formación de recursos humanos para la salud en gastroenterología y endoscopia son las siguientes:

### Requisitos para el ejercicio de actividades profesionales en el campo de la medicina

Se requiere que los títulos profesionales o certificados de especialización hayan sido legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes (LGS 79).

### Requisitos de los diplomas de especialidad médica

La emisión de los diplomas de especialidades médicas corresponde a las instituciones de educación superior y de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes (LGS 81).

### Requisitos del certificado de especialización

Los Consejos de Especialidades Médicas que tengan la declaratoria de idoneidad y que estén reconocidos por el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM), constituido por la Academia Nacional de Medicina de México, la Academia Mexicana de Cirugía y los Consejos de Especialidad miembros, están facultados para expedir certificados de su respectiva especialidad médica (LGS 81 párr. 4). De este modo, en el caso de las especialidades en comento, es la asociación civil denominada Consejo Mexicano de Gastroenterología, A. C., la que selecciona a los candidatos para el examen de certificación de gastroenterología, endoscopia y gastroenterología pediátrica en cumplimiento de la LGS, y es la facultada para expedir los certificados correspondientes.

### Requisitos para la realización de procedimientos médico–quirúrgicos

Para realizar procedimientos médico–quirúrgicos de especialidad se requiere que el especialista haya sido entrenado en instituciones de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes (LGS 81).

### Publicidad del ejercicio de la especialidad en gastroenterología y endoscopia

Quienes ejerzan las actividades profesionales, técnicas y auxiliares y las especialidades médicas deberán poner a la vista del público un anuncio que indique la institución que les expidió el título, el diploma, el número de su correspondiente cédula profesional y, en su caso, el certificado de especialidad vigente. Esta misma información deberá señalarse en los documentos y la papelería que utilicen en el ejercicio de tales actividades y en la publicidad que realicen (LGS 83).

### Ejercicio especializado de la cirugía

Ésta es la materia de la reforma publicada el 1º de septiembre de 2011, misma que ordena que para la realización de cualquier procedimiento médico–quirúrgico de especialidad los profesionales que lo ejerzan requieren lo siguiente:

I. Cédula de especialista legalmente expedida por las autoridades educativas competentes, es decir, la Dirección General de Profesiones de la Secretaría de Educación Pública.
II. Certificado vigente de especialista que acredite capacidad y experiencia en la práctica de los procedimientos y técnicas correspondientes en la materia, de acuerdo a la *lex artis ad hoc* de cada especialidad, expedido por el Consejo de la especialidad. Si bien este término en latín puede no ser del todo familiar, tampoco lo define la propia ley reformada.

Se encuentra su definición en el Reglamento de Procedimientos para la Atención de Quejas Médicas y Gestión Pericial de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, la que establece que "los principios científicos de la práctica médica *lex artis* médica" son el conjunto de reglas para el ejercicio médico contenidas en la literatura universalmente aceptada, en las cuales se establecen los medios ordinarios para la atención médica y los criterios para su empleo. Éstos, a su vez, deberán aplicarse a cada caso clínico concreto en armonía con los "principios éticos de la práctica médica", que son el conjunto de reglas bioéticas y deontológicas universalmente aceptadas para la atención médica. Solamente a través de su aplicación simultánea se logra armonizar los fines científicos y humanistas del acto médico. Los autores han decidido comentar esta reforma porque, sin lugar a dudas, repercutirá en el ámbito de todas las especialidades, sobre todo en aquellas cuyos actos médicos o áreas de conocimiento y acción se superpongan en mayor o menor medida, como la gastroenterología, la endoscopia, la cirugía general, la cirugía endoscópica, laparoscópica, colorrectal y oncológica, principalmente. En estos casos la labor de reglamentar su ejercicio

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

será complicada (incluso puede resultar artificial), pero como médicos, colegios y asociaciones es importante promover la expedición de normas que resuelvan problemas reales de la práctica profesional, o bien dirigirse hacia la autorregulación.

### Las instituciones de salud y su responsabilidad en la educación en gastroenterología y endoscopia

Además de los requisitos referidos en esta última sección, la formación de recursos humanos para la salud en gastroenterología y endoscopia es corresponsabilidad de una serie de instituciones gubernamentales federales, estatales, del Sistema Nacional de Salud y de la concurrencia de organismos civiles como las Academias, Consejos, Asociaciones, Colegios, y el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM), todas ellas con atribuciones específicas en este proceso.

## REGLAMENTOS DE LA LEY GENERAL DE SALUD

La LGS cuenta con reglamentos que desarrollan y pormenorizan las áreas generales que regula; es el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica (RLGSAM) el que guarda mayor relación con el objetivo del presente capítulo. Debido a su amplitud se mencionarán solamente las disposiciones de mayor utilidad práctica en el quehacer cotidiano del gastroenterólogo y el endoscopista.

La atención médica es el conjunto de servicios que se proporcionan al individuo con el fin de proteger, promover y restaurar su salud (RLGSAM 7–I); éstos se realizan en establecimientos para la atención médica que son todos aquellos de tipo público, social o privado, fijos o móviles, que presten servicios de atención médica, ya sea ambulatoria o para internamiento de enfermos, excepto consultorios (RLGSAM 7–I). Todo establecimiento en el que se presten servicios de atención médica deberá contar con un responsable (RLGSAM 18).

Este reglamento también establece los derechos de los usuarios, y el principal es el relativo a obtener prestaciones de salud oportunas, de calidad, a recibir atención profesional y éticamente responsable, así como el trato respetuoso y digno de todos los profesionales, técnicos y auxiliares (RLGSAM 48). Sin embargo, el usuario también tiene deberes, como respetar las disposiciones de la institución prestadora de servicios de atención médica en relación al uso y conservación del mobiliario, equipos médicos y materiales (RLGSAM 49).

### Prestación de servicios en consultorios

De gran importancia son las reglas para prestar el servicio en los consultorios, entendido éste como el establecimiento independiente o ligado a un servicio hospitalario que tenga como fin prestar atención médica a pacientes ambulatorios (RLGSAM 56), y sus funciones quedan limitadas a la realización de procedimientos que no requieran hospitalización (RLGSAM 58). El mismo reglamento establece disposiciones para su legal operación y realización de las actividades propias de su naturaleza como establecimiento como las siguientes: establece las áreas con las que debe contar el consultorio; los lineamientos para la obtención de su licencia sanitaria (RLGSAM 60, 61); para la expedición de recetas, y los insumos necesarios (RLGSAM 64–68).

### Prestación de servicios en hospitales

El hospital es todo establecimiento público, social o privado, cualquiera que sea su denominación y que tenga como finalidad la atención de enfermos que se internen para su diagnóstico, tratamiento o rehabilitación (RLGSAM 69). Del mismo modo, puede manejar a pacientes ambulatorios y servir como establecimiento de educación e investigación. En este apartado se clasifican los diferentes tipos de hospitales en generales, de especialidades e institutos, haciendo referencia a su vocación y función particular (RLGSAM 70).

### Atención de urgencia

Entre las disposiciones de mayor trascendencia por su relación con la incidencia de problemas médico–legales están las referentes a las urgencias. La urgencia es todo problema médico–quirúrgico agudo que ponga en peligro la vida, un órgano o una función, y que requiera atención inmediata (RLGSAM 72). Este mismo reglamento impone la obligación a los establecimientos (independientemente de su carácter público, social o privado) de prestar atención inmediata a todo usuario en caso de urgencia que ocurra en su cercanía (RLGSAM 71), lo anterior para efectos de estabilizar, tratar y referir

al paciente a la unidad que corresponda para su manejo definitivo (RLGSAM 73).

## Ingreso y egreso hospitalario

Dos momentos de la atención hospitalaria que propician situaciones con profundas implicaciones legales son el inicio y el fin del internamiento, es decir, el ingreso y el egreso hospitalarios. El ingreso marca el punto de partida en la generación de derechos y obligaciones para las partes de la relación del paciente con sus médicos y el establecimiento tratante. En el momento del ingreso debe obtenerse del usuario autorización escrita y firmada para practicarle, con fines diagnósticos o terapéuticos, los procedimientos médico–quirúrgicos necesarios (RLGSAM 80), pero en caso de urgencia o de incapacidad del paciente este consentimiento puede ser suscrito por el familiar o representante legal. La situación más extrema y delicada (clínica y legalmente) es la del ingreso de un paciente incapaz de otorgar el consentimiento, con familiares ausentes y la presencia de una situación de urgencia o necesidad de tratamiento. En este caso, el reglamento en comento faculta a los médicos a realizar algún procedimiento terapéutico si por lo menos dos de ellos dejan constancia escrita de su necesidad en el expediente clínico (RLGSAM 81), por lo que la ausencia de familiares o representantes no exime de responsabilidad a nadie por dejar al paciente sin la atención requerida o retardar la misma.

La autorización recabada en el momento del internamiento no reemplaza la necesidad de solicitar posteriormente la correspondiente a cada procedimiento que entrañe un alto riesgo para el paciente (RLGSAM 80).

## Caso práctico en materia de ejercicio de especialidades, consentimiento informado e ingreso hospitalario

Un ejemplo claro de la superposición de las especialidades antes referidas lo ilustra el ingreso hospitalario de un paciente ictérico. En éste se llevarían a cabo inicialmente valoraciones clínicas, imagenológicas y séricas; si se confirma una coledocolitiasis se propondrá la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) si el nivel de atención o contexto lo permiten. Suponga el lector que se lleva a cabo, que se corrobora la coledocolitiasis pero el retiro de cálculos es fallido, se suscita una perforación duodenal u ocurre alguna complicación, entonces se procederá a la exploración quirúrgica de urgencia.

Otro curso del mismo caso clínico del paciente con coledocolitiasis sería proponer el abordaje combinado conocido como *rendez–vous* laparoendoscópico para el tratamiento definitivo de colecistocoledocolitiasis en el cual se realizaría CPRE, esfinterotomía endoscópica y colecistectomía laparoscópica en el mismo evento en caso de estar indicado.

En el primer caso se debe obtener la autorización inicial de internamiento, la correspondiente a la CPRE y la propia para efectuar la laparotomía exploradora, por ser ellos actos independientes.

En la segunda alternativa del *rendez–vous* laparoendoscópico resulta necesario y conveniente solicitar la misma autorización inicial, el consentimiento debidamente informado sobre la naturaleza combinada del *rendez–vous* que detalle la CPRE, esfinterotomía y colecistectomía laparoscópica, toda vez que cada uno de ellos puede generar complicaciones independientes e incluso responsabilidad profesional a los distintos especialistas que los realicen. Aunque en su conjunto se realizan en el mismo evento anestésico, pueden resultar en complicaciones de la colecistectomía laparoscópica, como sección de la vía biliar que requiera reconstrucción mediante una hepaticoyeyunoanastomosis; de la CPRE y esfinterotomía como pancreatitis, hemorragia, perforación, etc. En cada caso, el estudio de la probable responsabilidad recaerá en quien haya indicado y realizado el procedimiento, es decir, en el cirujano en caso de la sección de la vía biliar secundaria a la colecistectomía laparoscópica y en el cirujano–endoscopista o en el gastroenterólogo–endoscopista en el caso de las asociadas a la CPRE. Nótese que no se menciona la autorización del anestesiólogo o de un eventual procedimiento de radiología intervencionista que, aunque son posibles, corresponden a otras especialidades.

Como se observa en este ejemplo extraído de la práctica cotidiana de estas especialidades convergentes, la presentación real de pacientes con enfermedad gastrointestinal provoca la concurrencia de profesionales de distintas especialidades, lo que hace que la atención multidisciplinaria sea altamente prevalente y los límites de acción interespecialidades se superpongan. A mayor abundamiento, en el caso de la formación del endoscopista en México, los candidatos son especialistas de distinta formación, como cirujanos o gastroenterólogos, que mediante el cumplimiento de los requisitos correspondientes pueden ejercer como endoscopistas, lo cual hace aún más complejo el abordaje legal del problema tanto para el perito como para las instancias de procuración de justicia o judiciales.

Por ello, el verdadero propósito de la Ley y de los legisladores debe ser ahondar en el conocimiento del de-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

recho a la protección de la salud como derecho fundamental, de sus finalidades y de la realidad médica que se pretende regular. Esto para no tener como resultado normas que desincentiven la atención integral del paciente o motiven a practicar la medicina defensiva.

La reglamentación de "casos frontera" como el anterior será un verdadero desafío para la autoridad reglamentaria por la diversidad de circunstancias, conductas, procedimientos y profesionales que interactúan en la atención de pacientes típicos, como la ictericia obstructiva señalada.

## Consentimiento informado

Todas las obligaciones anteriores no pueden ser comprendidas integralmente sin conocer la naturaleza y los elementos del consentimiento informado. Éste es el acto regulado por el derecho sanitario por medio del cual el establecimiento o prestadores de servicios de salud informan al usuario (familiares o representante legal) de manera clara y precisa los actos necesarios (incluidos riesgos y complicaciones) para la atención médica del paciente, para que, en ejercicio de su voluntad autónoma, autorice o rechace su ejecución. De esta manera el paciente toma libremente la decisión que crea mejor y más conveniente para su salud e intereses. Otra definición es la ofrecida por el diccionario de bioética, que establece que "es el acto mediante el cual se da un informe detallado al paciente sobre el padecimiento, diagnósticos, procedimientos, posibles complicaciones, secuelas o riesgos, a efecto de que decida o autorice los procedimientos médicos de manera consciente, libre y responsable".

El consentimiento informado es quizá el documento aislado de mayor importancia médico–legal y el que con más frecuencia se encuentra incompleto o presenta imperfecciones, mismas que pueden afectar su validez y por ende generar conflictos y responsabilidades al médico especialista en gastroenterología y endoscopia. Este documento debe ser impreso, redactado con claridad, no debe mostrar abreviaturas, enmendaduras o tachaduras y deberá contener los siguientes:

I. Nombre de la institución a la que pertenezca el hospital.
II. Nombre, razón o denominación social del hospital.
III. Título del documento.
IV. Lugar y fecha.
V. Nombre y firma de la persona que otorgue la autorización.
VI. Nombre y firma de los testigos, los cuales deberán ser dos cuando se trate de procedimientos que produzcan modificaciones físicas permanentes o en la condición fisiológica o mental del paciente (RLGSAM 82, 83). Todo procedimiento que entrañe riesgo, desde la colocación de un catéter central, una paracentesis, una colonoscopia, una CPRE o una laparotomía, debe llevarse a cabo informando las posibles complicaciones y riesgos, para obtener su autorización de acuerdo con los requisitos señalados. Recuerde el lector que el consentimiento informado es el reflejo y la formalización de las buenas prácticas de comunicación en la relación médico–paciente.

## Egreso voluntario

Una situación generadora de conflictos frecuentes es el egreso, o alta voluntaria, como comúnmente se le conoce. En este caso, aun en contra de la recomendación médica, el usuario, un familiar, el tutor o su representante legal deberá firmar un documento en el que se expresen con claridad las razones que motivan el egreso, mismo que igualmente deberá ser suscrito por lo menos por dos testigos idóneos, uno de los cuales será designado por el hospital y otro por el usuario o la persona que en su representación emita el documento. En todo caso, este documento relevará de la responsabilidad al establecimiento (RLGSAM 79). Es de suma importancia, aparte de entregar copia al paciente, guardar una copia para el expediente hospitalario, a fin de contar con tan importante documento probatorio en caso de litigio derivado de alguna complicación durante el traslado o la atención en la unidad que reciba al paciente que haya solicitado el egreso voluntario.

La Norma Oficial Mexicana NOM–168–SSA1–1998, del expediente clínico (NOM EC), detalla a su vez los requisitos que deberá contener la responsiva, que son los siguientes: nombre y dirección del establecimiento; fecha y hora del alta; nombre completo, edad, parentesco, en su caso, y firma de quien solicita el alta; resumen clínico; medidas recomendadas para la protección de la salud del paciente y para la atención de factores de riesgo; nombre completo y firma del médico que otorgue la responsiva; nombre completo y firma del médico que emita la hoja, y nombre completo y firma de los testigos (NOM EC 10.1.2.2).

Finalmente, una obligación que es de gran utilidad conocer actualmente por la alta incidencia delictiva que prevalece en México es el dar aviso al Ministerio Pú-

blico en caso de muerte violenta o presuntamente vinculada a la comisión de hechos ilícitos (RLGSAM 92).

## Normas Oficiales Mexicanas relevantes para la práctica de la gastroenterología y la endoscopia

El Centro de Documentación Institucional de la Secretaría de Salud cuenta con 297 documentos correspondientes a Normas Oficiales Mexicanas en materia sanitaria, siendo las siguientes las que los autores encuentran más útiles para su propósito.

### Norma Oficial Mexicana NOM–168–SSA1–1998, del expediente clínico (NOM EC)

Esta NOM, en vigor desde octubre de 1999, establece los criterios científicos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, la integración, el uso y el archivo del expediente clínico, al cual define como el conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en los cuales el personal de salud deberá hacer los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención (NOM EC 4.4).

Cabe señalar que el prestador de servicios de salud está obligado a integrar y conservar el expediente clínico en los términos de esta NOM, y que los establecimientos son solidariamente responsables del cumplimiento de esta obligación.

Por último, y con relación al expediente electrónico, su empleo es exclusivamente de carácter auxiliar para el expediente clínico.

El apego a esta NOM ofrece al especialista en gastroenterología y endoscopia los requisitos de ley para elaborar los documentos más frecuentes de su quehacer clínico cotidiano, como las notas en urgencias, hospitalización, documentos de consentimiento informado, referencia de traslado, preoperatoria, posoperatoria y de egreso voluntario, entre otras. Sin lugar a dudas, su adecuado conocimiento y cumplimiento representan una oportunidad para ser autocrítico y evaluar la calidad de la atención que se ofrece.

Del mismo modo, su estricto apego es la pauta más eficaz para prevenir conflictos médico–legales, pues permite consignar en un documento la verdad histórica de los actos médicos, el cual servirá de base para su valoración por peritos o autoridades penales, civiles o administrativas, según sea el caso.

### Norma Oficial Mexicana NOM–170–SSA1–1998, para la práctica de anestesiología (NOM PA)

El hecho de comentar esta NOM es porque impone obligaciones aplicables al manejo anestésico de pacientes con padecimientos gastrointestinales tanto quirúrgicos como endoscópicos, como la sedación profunda en CPRE, entre otras.

Esta NOM establece las reglas que se deberán observar para la práctica de la anestesiología, así como los requisitos mínimos obligatorios que deberán reunir los profesionales y establecimientos donde se practique esta especialidad.

Las siguientes actividades deberán ser realizadas conjuntamente por el anestesiólogo y el cirujano:

I. El inicio del procedimiento anestésico se hará sólo en presencia del cirujano (NOM PA 8.5).
II. El anestesiólogo, conjuntamente con el cirujano y el médico tratante, determinará con base en el estado físico y las condiciones del paciente el ingreso de éste desde quirófano o salas de estudios especializados a la unidad de cuidados posanestésicos o la unidad de terapia intensiva (NOM PA 12.7).
III. Un paciente transportado a la unidad de cuidados posanestésicos será acompañado por el anestesiólogo y el cirujano, quienes estarán al tanto de sus condiciones físicas, será evaluado continuamente y conforme a las circunstancias será tratado clínicamente (NOM PA 12.9).
IV. La supervisión médica general y la coordinación del cuidado del paciente en la unidad de cuidados posanestésicos serán responsabilidad tanto del anestesiólogo como del cirujano (NOM PA 13.15.4).

Aunque la interpretación literal de esta NOM sólo apunta al cirujano, es preciso comentar que, dada la naturaleza de ciertos procedimientos endoscópicos que requieren anestesia, su interpretación jurídica la hace extensiva al endoscopista. Esto no justifica la evidente omisión de la Norma en comento, situación susceptible de crear conflictos de interpretación en el momento de aplicarla a casos concretos en juicios de orden penal y civil por parte de las autoridades.

Otras NOM de interés en la materia cuya lectura recomiendan los autores son la Norma Oficial Mexicana NOM–178–SSA1–1998, que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención médica de pacientes ambulatorios, la Norma Oficial Mexicana NOM–197–SSA1–

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2000, que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de hospitales generales y consultorios de atención médica especializada, la Norma Oficial Mexicana NOM–206–SSA1–2002, Regulación de los servicios de salud, que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos de atención médica, entre otras.

## Guías de práctica clínica de la Secretaría de Salud

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son recomendaciones publicadas por el Centro de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de la Secretaría de Salud. El interés de incluirlas y darlas a conocer en este capítulo es debido a que aun sin ser normas jurídicas en sentido estricto, establecen pautas clínicas y gerenciales publicadas por la Secretaría de Salud en su carácter de autoridad sanitaria, por lo que se aconseja su conocimiento. Del Catálogo Maestro de 422 GPC, 41 (9.7%) corresponden a enfermedades del sistema digestivo, tales como enfermedad hemorroidal, fisura anal, insuficiencia hepática crónica, cáncer de estómago, colorrectal y pancreático, entre otras.

## RESPONSABILIDAD PROFESIONAL DEL MÉDICO

El *Diccionario de la lengua española* de la Real Academia Española define responsabilidad como la capacidad existente en todo sujeto activo de derecho para reconocer y aceptar las consecuencias de un hecho realizado libremente. En materia jurídica éste es el deber que una norma impone de reparar los daños y perjuicios causados a otro; de este modo, el profesional médico que produce un daño al paciente tiene el deber de repararlo.

Desde un punto de vista clásico, la responsabilidad surge cuando se reúnen tres elementos:

I. Acto u omisión indebida.
II. El perjuicio producido.
III. El nexo causal entre los anteriores.

Es así que el médico o profesional de la salud puede incurrir en distintos tipos de responsabilidad profesional, como la penal, la civil y la administrativa, las cuales se examinarán en ese orden.

## RESPONSABILIDAD PENAL DEL MÉDICO

La medicina y el derecho penal convergen en la tutela y preservación de los bienes jurídicos más valiosos, como la vida, la salud, la integridad física y mental. Ambas disciplinas cumplen el objetivo de proteger estos valores siguiendo sus propios métodos. En el caso del derecho penal, éste identifica las conductas ilícitas que los ponen en riesgo o los vulneran y los traduce en delitos.

Por disposición constitucional queda prohibido imponer, por simple analogía, y aun por mayoría de razón, pena alguna que no esté decretada por una ley exactamente aplicable al delito de que se trate (CPEUM 14); es por esto que la responsabilidad penal surge únicamente por actos u omisiones que las leyes consideren como delitos (CPF 9).

Es posible que el médico, como cualquier otro individuo, lleve a cabo actos u omisiones intencionales que pudieran constituir algún delito; sin embargo, el carácter humanista de la profesión, la ética profesional, la lógica y los fines de la medicina hacen muy improbable tales conductas. En la práctica de la medicina es raro e incluso excepcional que se cometan delitos intencional o dolosamente. Es en este punto particular donde cobra interés la definición de dolo y culpa (CPF 9).

- Dolo: obra dolosamente el que, conociendo los elementos de tipo penal, o previendo como posible el resultado típico, quiere o acepta la realización del hecho descrito por la Ley.
- Culpa: obra culposamente el que produce el resultado típico, que no previó siendo previsible o que previó confiando en que no se produciría, en virtud de la violación a un deber de cuidado, que debía y podía observar según las circunstancias y condiciones personales.

Las leyes que establecen los actos u omisiones que como especialistas en gastroenterología y endoscopia es importante conocer se encuentran dispersas en múltiples leyes de orden federal y local. Para fines didácticos y de concisión, se mencionarán solamente las federales contenidas en el Código Penal Federal (CPF), la Ley Reglamentaria del Artículo 5º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito Federal (LRA5C), también conocida como “Ley de Profesiones” y la Ley General de Salud (LGS).

La intención de enlistarlos, describirlos y comentarlos estriba en lo siguiente:

I. Permite conocer las conductas típicas antijurí-

dicas que la ley considera como delito y les impone sanciones.

II. Representan los actos u omisiones que motivan la mayoría de los procesos penales en la materia.
III. Su comprensión permite definir la responsabilidad y las obligaciones del profesional.
IV. Su conocimiento y respeto permite proteger la salud y los derechos de los usuarios.
V. Su debido conocimiento permite al especialista conducirse por el camino de la legalidad y prevenir conflictos médico–legales. Para la exposición de los delitos más frecuentes se ha empleado la clasificación de los delitos en función del sujeto activo, es decir, de aquel que lleva a cabo la acción u omisión considerada como delito.

A continuación se presenta la lista de los delitos pertinentes al área de estudio.

### Delitos de sujeto activo indiferente

Estos delitos se pueden cometer por cualquier persona independientemente de su calidad de gastroenterólogo o endoscopista. Bajo este rubro están las lesiones, el homicidio, el abandono, el fraude, el encubrimiento y los delitos en la Ley General de Salud.

## Lesiones

Se encuentran en el título decimonoveno "Delitos Contra la Vida y la Integridad Corporal", capítulo I "Lesiones".

- CPF 288. Bajo el nombre de lesión se comprende no solamente las heridas, escoriaciones, contusiones, fracturas, dislocaciones, quemaduras, sino toda alteración en la salud y cualquier otro daño que deja huella material en el cuerpo humano, si esos efectos son producidos por una causa externa.

Las lesiones se clasifican de acuerdo a su gravedad; es así que el mismo CPF establece las siguientes clases que generan sanciones diferentes:

- Lesión que no pone en peligro la vida y tarda en sanar menos de 15 días.
- Lesión que no pone en peligro la vida y tarda en sanar más de 15 días.
- Lesión que deje al ofendido cicatriz en la cara perpetuamente notable.
- Lesión que perturbe para siempre la vista, o disminuya la facultad de oír, entorpezca o debilite permanentemente una mano, un pie, un brazo, una pierna, o cualquier otro órgano, el uso de la palabra o alguna de las facultades mentales.
- Lesión de la que resulte una enfermedad segura o probablemente incurable, la inutilización completa o la pérdida de un ojo, de un brazo, de una mano, de una pierna o de un pie, o de cualquier otro órgano; cuando quede perjudicada para siempre cualquiera función orgánica o cuando el ofendido quede sordo, impotente o con una deformidad incorregible.
- Lesión a consecuencia de la cual resulte incapacidad permanente para trabajar, enajenación mental, la pérdida de la vista o del habla o de las funciones sexuales.
- Lesiones que pongan en peligro la vida.

## Homicidio

Es posible que, aunque se cumpla a cabalidad lo descrito por la *lex artis* y se lleven a cabo todas las intervenciones necesarias para proteger la salud y la vida del paciente, su evolución no sea favorable y llegue al extremo de perder la vida. Por esta razón, y a la luz de la definición de culpa ya descrita, es importante conocer los artículos relativos al homicidio y al nexo de causalidad que vinculan el acto/omisión con el resultado.

- CPF 302. Comete el delito de homicidio: el que priva de la vida a otro.

### El nexo causal

Constituye el vínculo que une causa y efecto, es decir, la acción u omisión con el resultado de dicha conducta. Los siguientes artículos explicitan el nexo de causalidad en el caso de lesiones que producen la muerte.

- CPF 303. Para la aplicación de las sanciones que correspondan al que infrinja el artículo anterior, no se tendrá como mortal una lesión sino cuando se verifiquen las tres circunstancias siguientes:
  I. Que la muerte se deba a las alteraciones causadas por la lesión en el órgano u órganos interesados, alguna de sus consecuencias inmediatas o alguna complicación determinada inevitablemente por la misma lesión y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que no pudo combatirse, ya sea por ser incurable, ya por no tenerse al alcance los recursos necesarios.
II. (Se deroga).
III. Que si se encuentra el cadáver del occiso, declaren dos peritos después de hacer la autopsia, cuando ésta sea necesaria, que la lesión fue mortal, sujetándose para ello a las reglas contenidas en este artículo, en los dos siguientes y en el Código de Procedimientos Penales.

Cuando el cadáver no se encuentre, o por otro motivo no se haga la autopsia, bastará que los peritos, en vista de los datos que obren en la causa, declaren que la muerte fue resultado de las lesiones inferidas.

- CPF 304. Siempre que se verifiquen las tres circunstancias del artículo anterior, se tendrá como mortal una lesión, aunque se pruebe:
  I. Que se habría evitado la muerte con auxilios oportunos.
  II. Que la lesión no habría sido mortal en otra persona.
  III. Que fue a causa de la constitución física de la víctima, o de las circunstancias en que recibió la lesión.

## Abandono

Se encuentra en el capítulo VII, titulado "Abandono de personas". Es importante destacar la diferencia entre este y los otros delitos en el sentido de que el abandono no produce un resultado material como en las lesiones, pero se coloca al paciente en peligro de sufrirlas. Es obligación del médico poner todos los medios necesarios para la protección de la salud del paciente y mantener la continuidad de la atención médica aun ante la ocurrencia de resultados adversos, agravamiento o complicaciones. Cuando esto no sea posible, la recomendación es llevar a cabo las gestiones necesarias y oportunas para que el paciente quede bajo el cuidado de los profesionales idóneos a fin de evitar poner en peligro al paciente y prevenir una querella por abandono.

- CPF 335. Al que abandone a un niño incapaz de cuidarse a sí mismo o a una persona enferma, teniendo obligación de cuidarlos, se le aplicarán de un mes a cuatro años de prisión, si no resultare daño alguno, privándolo, además, de la patria potestad o de la tutela, si el delincuente fuere ascendiente o tutor del ofendido.

## Fraude

Éste se encuentra en el título vigésimo segundo titulado "Delitos en Contra de las Personas en su Patrimonio". En éste se entiende por engaño el faltar a la verdad en lo que se dice o en lo que se hace creer, y el error es el inducir a otro a creer y tener por cierto lo que no es, valiéndose de palabras o de obras aparentes y fingidas.

Un ejemplo de fraude es engañar al paciente y familiares sobre el diagnóstico o su gravedad, induciendo al error de creer lo que el médico afirma a fin de "justificar" algún manejo médico o procedimiento endoscópico no necesario para diagnosticar o restablecer la salud del paciente.

- CPF 386. Comete el delito de fraude el que engañando a uno o aprovechándose del error en que éste se halla se hace ilícitamente de alguna cosa o alcanza un lucro indebido.
- CPF 387. Las mismas penas señaladas en el artículo anterior se impondrán:
  XV. Al que explote las preocupaciones, la superstición o la ignorancia del pueblo, por medio de supuesta evocación de espíritus, adivinaciones o curaciones.

## Encubrimiento

- CPF 400. Se aplicará prisión de tres meses a tres años y de quince a sesenta días multa al que:
  II. Preste auxilio o cooperación de cualquier especie al autor de un delito, con conocimiento de esta circunstancia, por acuerdo posterior a la ejecución del citado delito.

# DELITOS EN LA LEY GENERAL DE SALUD

## Utilización de fuentes de radiación sin autorización

Existen procedimientos endoscópicos como la CPRE que requieren el uso de radiación, por lo que se incluye este tipo penal.

LGS 458. A quien sin la autorización correspondiente utilice fuentes de radiaciones que ocasionen o puedan ocasionar daños a la salud de las personas se le aplicará de uno a ocho años de prisión y multa equivalente de cien a dos mil días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

## Delitos de profesionales en general

La Ley de Profesiones dedica un capítulo entero titulado "Capítulo VIII. De los delitos e infracciones de los profesionistas y de las sanciones por incumplimiento a esta Ley" a la descripción de conductas que constituyen infracciones y delitos y sus sanciones.

En este apartado se incluyen otros delitos que no son cometidos propiamente por profesionales, pero guardan estrecha relación con situaciones antijurídicas, como el atribuirse el carácter de profesionista sin título (LRA5C 62), el ofrecer servicios profesionales sin serlo (LRA5C 63) y el cobro de honorarios por prestar servicios profesionales sin cédula o autorización (LRA5C 68).

- LRA5C 61. Los delitos que cometan los profesionistas en el ejercicio de la profesión serán castigados por las autoridades competentes con arreglo al Código Penal.
- LRA5C 62. El hecho de que alguna persona se atribuya el carácter de profesionista sin tener título legal o ejerza los actos propios de la profesión se castigará con la sanción que establece el artículo 250 del Código Penal vigente, a excepción de los gestores señalados en el artículo 26 de esta Ley.
- LRA5C 63. Al que ofrezca públicamente sus servicios como profesionista, sin serlo, se le castigará con la misma sanción que establece el artículo anterior.
- LRA5C 65. A la persona que desarrolle actividad profesional cuyo ejercicio requiera título, sin haber registrado éste, se le aplicará la primera vez una multa de quinientos pesos y en los casos sucesivos se aumentará ésta, sin que pueda ser mayor de cinco mil pesos.
- LRA5C 68. La persona que ejerza alguna profesión que requiera título para su ejercicio, sin la correspondiente cédula o autorización, no tendrá derecho a cobrar honorarios.
- LRA5C 71. Los profesionistas serán civilmente responsables de las contravenciones que cometan en el desempeño de trabajos profesionales los auxiliares o empleados que estén bajo su inmediata dependencia y dirección, siempre que no hubieran dado las instrucciones adecuadas o sus instrucciones hubieren sido la causa del daño.

Finalmente, es preciso comentar que la citada Ley de Profesiones concede la acción popular (cualquier persona puede acudir a ella) para denunciar a quien, sin título o autorización legalmente expedidos, ejerza alguna de las profesiones que requieran título y cédula para su ejercicio (LRA5C 73).

Otros delitos de profesionales en general son los que establece el CPF en su Título Decimotercero de Falsedad, en su Capítulo VII. Usurpación de funciones públicas o de profesión y uso indebido de condecoraciones, uniformes, grados jerárquicos, divisas, insignias y siglas.

- CPF 250. Se sancionará con prisión de uno a seis años y multa de cien a trescientos días a quien:
  - II. Al que sin tener título profesional o autorización para ejercer alguna profesión reglamentada, expedidas por autoridades u organismos legalmente capacitados para ello, conforme a las disposiciones reglamentarias del artículo 5º constitucional:
    - a. Se atribuya el carácter de profesionista.
    - b. Realice actos propios de una actividad profesional, con excepción de lo previsto en el 3er. párrafo del artículo 26 de la Ley Reglamentaria de los artículos 4º y 5º constitucionales.
    - c. Ofrezca públicamente sus servicios como profesionista.
    - d. Use un título o autorización para ejercer alguna actividad profesional sin tener derecho a ello.
    - e. Con objeto de lucrar, se una a profesionistas legalmente autorizados con fines de ejercicio profesional o administre alguna asociación profesional.
  - III. Al extranjero que ejerza una profesión reglamentada sin tener autorización de autoridad competente o después de vencido el plazo que aquélla le hubiere concedido.

## Delitos de médicos en general

Éstos sólo pueden ser cometidos por médicos, pues exigen esta condición para su ejecución. Se encuentran en el Título Décimo segundo, Responsabilidad Profesional, Capítulo I. Disposiciones generales.

- CPF 228. Los profesionistas, artistas o técnicos y sus auxiliares serán responsables de los delitos que

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cometan en el ejercicio de su profesión, en los términos siguientes y sin perjuicio de las prevenciones contenidas en la Ley General de Salud o en otras normas sobre ejercicio profesional, en su caso:

I. Además de las sanciones fijadas para los delitos que resulten consumados, según sean dolosos o culposos, se les aplicará suspensión de un mes a dos años en el ejercicio de la profesión o definitiva en caso de reincidencia.
II. Estarán obligados a la reparación del daño por sus actos propios y por los de sus auxiliares, cuando éstos obren de acuerdo con las instrucciones de aquéllos.

- CPF 229. El artículo anterior se aplicará a los médicos que, habiendo otorgado responsiva para hacerse cargo de la atención de un lesionado o enfermo, lo abandonen en su tratamiento sin causa justificada, y sin dar aviso inmediato a la autoridad correspondiente.
- CPF 230. Se impondrá prisión de tres meses a dos años, hasta cien días multas y suspensión de tres meses a un año a juicio del juzgador, a los directores, encargados o administradores de cualquier centro de salud, cuando incurran en alguno de los casos siguientes:

I. Impedir la salida de un paciente, cuando éste o sus familiares lo soliciten, aduciendo adeudos de cualquier índole.
III. Retardar o negar por cualquier motivo la entrega de un cadáver, excepto cuando se requiera orden de autoridad competente.

- CPF 246. También incurrirá en la pena señalada en el artículo 243:

IV. El médico que certifique falsamente que una persona tiene una enfermedad u otro impedimento bastante para dispensarla de prestar un servicio que exige la ley, o de cumplir una obligación que ésta impone, o para adquirir algún derecho.

- CPF 243. El delito de falsificación se castigará, tratándose de documentos públicos, con prisión de cuatro a ocho años y de 200 a 360 días multa. En el caso de documentos privados, con prisión de seis meses a cinco años y de 180 a 360 días multa.

Si quien realiza la falsificación es servidor público, la pena de que se trate se aumentará hasta en una mitad más.

## Delitos en el cuidado de la salud

- LGS 465. Al profesional, técnico o auxiliar de las disciplinas para la salud y, en general, a toda persona relacionada con la práctica médica que realice actos de investigación clínica en seres humanos, sin sujetarse a lo previsto en el Título Quinto de esta Ley, se le impondrá prisión de uno a ocho años, suspensión en el ejercicio profesional de uno a tres años y multa por el equivalente de cien a dos mil días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

  Si la conducta se lleva a cabo con menores, incapaces, ancianos, sujetos privados de libertad o, en general, con personas que por cualquier circunstancia no pudieran resistirse, la pena que fija el párrafo anterior se aumentará hasta en un tanto más.
- LGS 468. Al profesional, técnico o auxiliar de las disciplinas para la salud que sin causa legítima se rehúse a desempeñar las funciones o servicios que solicite la autoridad sanitaria en ejercicio de la acción extraordinaria en materia de salubridad general, se le aplicará de seis meses a tres años de prisión y multa por el equivalente de 5 a 50 días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.
- LGS 469. Al profesional, técnico o auxiliar de la atención médica que sin causa justificada se niegue a prestar asistencia a una persona, en caso de notoria urgencia, poniendo en peligro su vida, se le impondrá de seis meses a cinco años de prisión y multa de 5 a 125 días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate y suspensión para ejercer la profesión hasta por dos años.

Si se produjere daño por la falta de intervención, podrá imponerse, además, suspensión definitiva para el ejercicio profesional, a juicio de la autoridad judicial.

## Revelación de secretos

- CPF 211. La sanción será de uno a cinco años, multa de cincuenta a quinientos pesos y suspensión de profesión en su caso, de dos meses a un año, cuando la revelación punible sea hecha por persona que presta servicios profesionales o técnicos o por funcionario o empleado público o cuando el secreto revelado o publicado sea de carácter industrial.
- LR5C 36. Todo profesionista estará obligado a guardar estrictamente el secreto de los asuntos que se le confíen por sus clientes, salvo los informes que obligatoriamente establezcan las leyes respectivas.

- CPF 210. Se impondrán de treinta a doscientas jornadas de trabajo en favor de la comunidad al que sin justa causa, con perjuicio de alguien y sin consentimiento del que pueda resultar perjudicado, revele algún secreto o comunicación reservada que conoce o ha recibido con motivo de su empleo, cargo o puesto.

## Delitos agravados por la calidad de servidor de la salud en el agente

- CPF 194. Se impondrá prisión de diez a veinticinco años y de cien hasta quinientos días multa al que:
  I. Produzca, transporte, trafique, comercie, suministre aun gratuitamente o prescriba alguno de los narcóticos señalados en el artículo anterior, sin la autorización correspondiente a que se refiere la Ley General de Salud;

Las mismas penas previstas en este artículo y, además, privación del cargo o comisión e inhabilitación para ocupar otro hasta por cinco años, se impondrán al servidor público que, en ejercicio de sus funciones o aprovechando su cargo, permita, autorice o tolere cualesquiera de las conductas señaladas en este artículo.

- CPF 196. Las penas que en su caso resulten aplicables por los delitos previstos en el artículo 194 serán aumentadas en una mitad cuando:
  V. La conducta sea realizada por profesionistas, técnicos, auxiliares o personal relacionado con las disciplinas de la salud en cualesquiera de sus ramas y se valgan de esa situación para cometerlos. En este caso se impondrá, además, suspensión de derechos o funciones para el ejercicio profesional u oficio hasta por cinco años e inhabilitación hasta por un tiempo equivalente al de la prisión impuesta;
- LGS 459. Al que por cualquier medio pretenda sacar o saque del territorio nacional sangre humana, sin permiso de la Secretaría de Salud, se le impondrá prisión de uno a diez años y multa por el equivalente de cien a quinientos días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

  Si el responsable es un profesional, técnico auxiliar de las disciplinas para la salud, a la pena anterior se añadirá suspensión en el ejercicio de su profesión u oficio hasta por cuatro años.
- LGS 460. Al que saque o pretenda sacar del territorio nacional derivados de la sangre humana sin permiso de la Secretaría de Salud, se le impondrá prisión de uno a cinco años y multa por el equivalente de diez a ciento veinticinco días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

  Si el responsable es un profesional, técnico o auxiliar de las disciplinas para la salud, a la pena anterior se añadirá suspensión en el ejercicio de su profesión u oficio hasta por cuatro años.
- LGS 461. Al que traslade o realice actos tendientes a trasladar fuera del territorio nacional órganos, tejidos y sus componentes de seres humanos vivos o de cadáveres, sin permiso de la Secretaría de Salud, se le impondrá prisión de 4 a 15 años y multa por el equivalente de 300 a 700 días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

  Igual sanción se aplicará al que traslade o realice actos tendientes a trasladar fuera del territorio nacional tejidos de seres humanos que puedan ser fuente de material genético (ácido desoxirribonucleico) para estudios genómicos poblacionales en contravención de los artículos 317 Bis y 317 Bis 1 de esta Ley.

  Si el responsable es un profesional, técnico o auxiliar de las disciplinas para la salud, a la pena anterior se añadirá suspensión en el ejercicio de su profesión u oficio hasta por siete años.
- LGS 462. Se impondrán de seis a diecisiete años de prisión y multa por el equivalente de ocho mil a diecisiete mil días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate:
  I. Al que ilícitamente obtenga, conserve, utilice, prepare o suministre órganos, tejidos y sus componentes, cadáveres o fetos de seres humanos.
  II. Al que comercie o realice actos de simulación jurídica que tengan por objeto la intermediación onerosa de órganos, tejidos incluyendo la sangre, cadáveres, fetos o restos de seres humanos.
  III. Al que trasplante un órgano o tejido sin atender las preferencias y el orden establecido en las listas de espera a que se refiere el artículo 336 de esta Ley.

  En el caso de la fracción III, se aplicarán al responsable, además de otras penas, de cinco a diez años de prisión. Si intervinieran profesionales, técnicos o auxiliares de las disciplinas para la salud, se les aplicará además suspensión de cinco a ocho años

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el ejercicio profesional, técnico o auxiliar y hasta seis años más, en caso de reincidencia.

- LGS 462 Bis. Al responsable o empleado de un establecimiento donde ocurra un deceso o de locales destinados al depósito de cadáveres,que permita alguno de los actos a que se refieren las fracciones I, II y III del artículo anterior o no procure impedirlos por los medios lícitos que tenga a su alcance, se le impondrá de cuatro a nueve años de prisión y multa por el equivalente de cinco mil a doce mil días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

  Si intervinieran profesionales, técnicos o auxiliares de las disciplinas para la salud, se les aplicará, además, suspensión de dos a cuatro años en el ejercicio profesional, técnico o auxiliar y hasta cinco años más en caso de reincidencia.

### Delitos agravados por la situación o circunstancia en que se cometen

En este particular se hace referencia al delito de prescripción de narcóticos sin su debida autorización, pena que se incrementa en caso de realizarse en centros asistenciales como los hospitalarios.

- CPF 196. Las penas que en su caso resulten aplicables por los delitos previstos en el artículo 194 serán aumentadas en una mitad cuando:
  IV. Se cometan en centros educativos, asistenciales, policiales o de reclusión, o en sus inmediaciones con quienes a ellos acudan.

### Delitos de peritos

Éstos son los relativos al desempeño de las actividades de perito cuando las autoridades competentes requieren esclarecer el actuar de algún otro profesional en procedimientos de distinto tipo. Esto es común en asuntos en los que se sospeche mala práctica médica.

Capítulo V. Falsedad en declaraciones judiciales y en informes dados a una autoridad.

- CPF 247. Se impondrán de cuatro a ocho años de prisión y de cien a trescientos días multa:
  I. Al que interrogado por alguna autoridad pública distinta de la judicial en ejercicio de sus funciones o con motivo de ellas faltare a la verdad.

### Delitos de servidores públicos médicos

Finalmente y a título de complemento de los delitos que como especialistas en gastroenterología y endoscopia se debe evitar y prevenir mediante una práctica profesional ética, científica y legalmente informada, se mencionan aquellos que se cometen cuando además se es servidor público en alguna de las Instituciones de Salud federales o de los estados. Los delitos que se encuentran en este rubro son los siguientes:

I. Abuso de autoridad (CPF 215).
II. Concusión (CPF 218).
III. Cohecho (CPF 222–I).
IV. Peculado (CPF 223), entre otros.

## RESPONSABILIDAD CIVIL DEL MÉDICO

En Derecho civil la responsabilidad es el deber que una norma impone de reparar los daños y perjuicios causados a otro. Aunque no es muy frecuente que las quejas o demandas se interpongan por la vía civil, es importante para el especialista conocer esta clase de responsabilidad debido a que genera una generosa cantidad de derechos y obligaciones y permite conocer en profundidad la "faceta jurídica contractual" de la compleja relación médico–paciente.

La naturaleza jurídica de la relación entre el gastroenterólogo y endoscopista y el paciente es la de un contrato en general. La legislación civil envía el contrato de prestación de servicios profesionales en el cual el médico se compromete a prestar los cuidados que su profesión indica para procurar los cuidados de salud de su paciente y éste se obliga a pagar una remuneración a cambio. Este contrato se encuentra regulado en el Código Civil Federal y en el de las entidades federativas. A continuación se presentan los principales derechos y obligaciones derivados de este contrato:

### Retribución

La retribución es el aspecto económico más importante de esta relación contractual. La legislación mexicana, fiel al principio civilista de libertad de contratación, establece que el acuerdo entre los contratantes determina la retribución debida por el servicio profesional prestado.

CCF 2606. El que presta y el que recibe los servicios profesionales pueden fijar, de común acuerdo, retribución debida por ellos.

Cuando se trate de profesionistas que estuvieren sindicalizados se observarán las disposiciones relativas establecidas en el respectivo contrato colectivo de trabajo.

Ahora bien, cuando no haya convenio previo entre las partes, la ley establece en el artículo 2607 las bases para definir el monto de la retribución.

CCF 2607. Cuando no hubiere habido convenio los honorarios se regularán atendiendo juntamente a las costumbres del lugar, a la importancia de los trabajos prestados, a la del asunto o caso en que se prestaren, a las facultades pecuniarias del que recibe el servicio y a la reputación profesional que tenga adquirida el que lo ha prestado. Si los servicios prestados estuvieren regulados por arancel, éste servirá de norma para fijar el importe de los honorarios reclamados.

### Título, cédula y certificado de especialización

El tema de la autorización para ejercer la medicina y sus especialidades es regulado simultáneamente por múltiples normas ya comentadas en apartados anteriores. En lo relativo a la retribución, el Código Civil prohíbe el cobro por servicios prestados a los que no tengan título.

CCF 2608. Los que sin tener el título correspondiente ejerzan profesiones para cuyo ejercicio la ley exija título, además de incurrir en las penas respectivas, no tendrán derecho de cobrar retribución por los servicios profesionales que hayan prestado.

### Expensas o gastos necesarios para la prestación de los servicios profesionales

En ocasiones la prestación del servicio profesional genera gastos necesarios para su provisión, que son conocidos como expensas en materia civil. Este mismo Código establece las bases para su cobro cuando no se hayan pactado previamente.

CCF 2609. En la prestación de servicios profesionales pueden incluirse las expensas que hayan de hacerse en el negocio en que aquéllos se presten. A falta de convenio sobre su reembolso, los anticipos serán pagados en los términos del artículo siguiente, con el rédito legal, desde el día en que fueren hechos, sin perjuicio de la responsabilidad por daños y perjuicios cuando hubiere lugar a ella.

### Lugar del pago de la retribución

CCF 2610. El pago de los honorarios y de las expensas, cuando las haya, se hará en el lugar de la residencia del que ha prestado los servicios profesionales, inmediatamente que preste cada servicio o al fin de todos, cuando se separe el profesor o haya concluido el negocio o trabajo que se le confió.

El trabajo en equipo es común denominador de la atención del paciente que padece enfermedades digestivas en el sentido de que la atención de un paciente complejo puede requerir el manejo multidisciplinario junto con otros especialistas. Estos casos generan situaciones especiales en relación a la responsabilidad de cada uno de ellos, como se señaló en el ejemplo del paciente con ictericia.

CCF 2611. Si varias personas encomendaren un negocio, todas ellas serán solidariamente responsables de los honorarios del profesor y de los anticipos que hubiere hecho.

CCF 2612. Cuando varios profesores en la misma ciencia presten sus servicios en un negocio o asunto, podrán cobrar los servicios que individualmente haya prestado cada uno.

## Obligación de medios y de resultados

El contrato de prestación de servicios profesionales genera obligaciones de medios, es decir, el especialista cumple al actuar apegado a la *lex artis* con diligencia y prudencia, independientemente de que alcance o no el resultado. Las obligaciones de resultados son infrecuentes en cuanto al tratamiento médico, pues resulta difícil obligar al personal de salud a la obtención de un resultado concreto. Los únicos casos en los que las obligaciones de resultados son exigibles son los siguientes: i. Tratándose de servicios auxiliares de diagnóstico, por ejemplo el resultado de algún marcador como Ca 19–9 o alfa feto proteína en el que la obligación a cargo del responsable del laboratorio incluye señalar la técnica empleada, el valor obtenido y los valores de referencia. ii. Tratándose de insumos para la salud, los cuales deben suministrarse sin alteración o adulteración. iii. Tratándose de cirugía de resultados o estética únicamente cuando el médico se comprometa expresamente al resultado.

CCF 2613. Los profesores tienen derecho de exigir sus honorarios, cualquiera que sea el éxito del negocio o trabajo que se les encomiende, salvo convenio en contrario.

CCF 2614. Siempre que un profesor no pueda continuar prestando sus servicios, deberá avisar oportunamente a la persona que lo ocupe, quedando obligado a satisfacer los daños y perjuicios que se causen, cuando no diere este aviso con oportunidad. Respecto de los abogados se observará, además, lo dispuesto en el artículo 2589.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

## Consecuencias generadas por responsabilidad civil

CCF 2615. El que preste servicios profesionales sólo es responsable, hacia las personas a quienes sirve por negligencia, impericia o dolo, sin perjuicio de las penas que merezca en caso de delito.

De este modo, la negligencia es el descuido o la inobservancia de la *lex artis*, el actuar en contra de los principios y normas jurídicas y técnicas que se debe respetar. La impericia es la falta de competencia personal, la ineptitud, la incapacidad de quien presta el servicio de salud. Por último, el dolo es diferente a los anteriores en el sentido de que comprende la intención y el propósito de dañar.

Finalmente, se culminará con los deberes del médico y del paciente derivados del contrato de prestación de servicios.

Los deberes del médico consisten en elaborar la historia clínica, asistir al paciente (obligación de medios), configurar un diagnóstico, ofrecer un plan terapéutico, proveer información, referir al paciente a otro especialista o a un nivel de atención adecuado, guardar el secreto médico, realizar certificado médico o resumen clínico previa solicitud, entre otros.

El paciente también tiene deberes en esta relación, siendo los más importantes la lealtad y veracidad de la información que ofrece al médico, el cumplir el plan terapéutico y el pago de honorarios.

## Responsabilidad administrativa del médico

Existe otro ámbito de responsabilidad, que es la responsabilidad administrativa de los particulares por faltas o conductas ilícitas impuestas por autoridades administrativas. En el caso de médicos que laboran en instituciones públicas pueden ser sujetos de más de un tipo de responsabilidad por una misma conducta, es decir, la penal y civil en su carácter de sujeto particular aunada a la responsabilidad administrativa cuando su labor implique una función pública.

Estas faltas pueden encontrarse en las Leyes Federales de Responsabilidades de Servidores Públicos, en la Ley General de Salud y en las leyes respectivas de los estados de la República. Es por esto que los médicos que desempeñan funciones públicas deben conocer las leyes, reglamentos y disposiciones de carácter administrativo que rigen sus actividades en las instituciones en las cuales trabajen. Los tipos de sanciones que imponen estos ordenamientos son: apercibimiento, amonestación, sanciones económicas, inhabilitación y destitución.

## CONCLUSIÓN

Resulta imposible agotar cada circunstancia que la práctica de la gastroenterología y la endoscopia genera por ser especialidades amplias en constante evolución. El conocimiento de las normas incluidas en este análisis permite ubicar al especialista dentro del Sistema Nacional de Salud, comprender la normativa que rige su práctica cotidiana, así como promover un ejercicio profesional seguro y preventivo a través del conocimiento de sus derechos y obligaciones.

La práctica segura de toda especialidad médica o médico–quirúrgica requiere la constante actualización, el dominio de técnicas, la aplicación de los principios científicos y éticos de la práctica médica. Otras habilidades incluyen sostener una excelente comunicación con el paciente y familiares, la obtención del consentimiento informado, la correcta elaboración del expediente clínico y la educación del equipo multidisciplinario que atiende a los usuarios. El conocimiento de la legislación refuerza todo lo anterior ofreciendo seguridad y certidumbre jurídica a cada uno de sus actos como profesional.

Los especialistas de las áreas de gastroenterología y endoscopia, al generar conciencia de su responsabilidad legal, tienen el deber de conocer su propia legislación, para poder generar y proponer reformas encaminadas a salvaguardar el derecho a la protección de la salud y mejorar las condiciones de su ejercicio profesional.

## REFERENCIAS

1. Congreso de la Unión: Código Civil Federal. México, Congreso de la Unión, 1928 (última reforma: 30–08–11).
2. García CG, Ramírez BE: *Diccionario enciclopédico de bioética*. México, Trillas, 2011.
3. García RS: *La responsabilidad penal del médico.* México, Porrúa, 2006.
4. Presidencia de la República: *Ley General de Salud.* México, Diario Oficial de la Federación, 1984:1–180.

5. Presidencia de la República: *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica*. México, Diario Oficial de la Federación, 1986:1–34.
6. Presidencia de la República: *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios.* México, Diario Oficial de la Federación, 1988:1–272.
7. Presidencia de la República: *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad.* México, Diario Oficial de la Federación, 2000:1–27.
8. Presidencia de la República: *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Protección Social en Salud*. México, Diario Oficial de la Federación, 2004:1–34.
9. Presidencia de la República: *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de la Disposición de Órganos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humanos*. México, Diario Oficial de la Federación, 1985.
10. Presidencia de la República: *Ley reglamentaria del artículo 5º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito Federal.* México, Diario Oficial de la Federación, 1945:1–18.
11. Presidencia de la República: *Decreto por el que se reforman los artículos 81, 83, 271 y se adiciona el artículo 272 Bis, 272 Bis 1, 272 Bis 2, 272 Bis 3 de la Ley General de Salud.* México Diario Oficial de la Federación, 2011:1–2.
12. Presidencia de la República: *Reglamento de procedimientos para la atención de quejas médicas y gestión pericial de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico.* México, Diario Oficial de la Federación, 2003.
13. Presidencia de la República: *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.* México, Diario Oficial de la Federación, 1986:1–34.
14. Presidencia de la República: *Código Penal Federal.* México Diario Oficial de la Federación, 1931.
15. Presidencia de la República: *Ley Reglamentaria del Artículo 5º Constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito Federal*. México, Diario Oficial de la Federación, 1945.
16. Presidencia de la República: *Norma Oficial Mexicana NOM–178–SSA1–1998, que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención médica de pacientes ambulatorios.* México Diario Oficial de la Federación, 1998.
17. Presidencia de la República: *Norma Oficial Mexicana NOM–197–SSA1–2000, que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de hospitales generales y consultorios de atención médica especializada*. México, Diario Oficial de la Federación, 2001.
18. Presidencia de la República: *Norma Oficial Mexicana NOM–206–SSA1–2002, Regulación de los servicios de salud. Que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos de atención médica*. México, Diario Oficial de la Federación, 2004.
19. Secretaría de Salud: *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. Guías de Práctica Clínica: enfermedades del sistema digestivo*. 2012. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html.
20. Secretaría de Salud: *Centro de Documentación Institucional*. 15 de marzo de 2012. Disponible en: http://bibliotecas.salud.gob.mx.
21. Vázquez RJ *et al.: Rendez–vous* laparoendoscópico para el tratamiento de la colecistocoledocolitiasis. *Cir Gen* 2010;32: 267–269.


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

# Índice alfabético


## Números

6–mercaptopurina, 93, 260, 262, 467

## A

abdomen agudo, 123, 563, 585, 593
  con neumoperitoneo, 41
abetalipoproteinemia, 504
absceso, 44, 386, 401
  amebiano, 567
  anorrectal, 391
  hepático, 227
    amebiano, 551
  intraabdominal, 268, 655
  mediastinal, 41
  piógeno, 588, 590
absorción intestinal deficiente, 239
acalasia, 22, 24, 28, 29, 31, 32, 33, 54, 55, 60, 75, 98
acamprosato, 455
acantosis *nigricans*, 197, 685
acarbosa, 218, 219, 274, 500
accidente
  cardiovascular, 153
  cerebrovascular, 151
acetaminofén, 322, 425, 428, 453, 457, 458, 461, 618, 639
acetilcisteína, 39
acetilcolina, 148, 666
acidez, 64
  gástrica, 76, 125, 221
ácido
  acético, 574
  acetilsalicílico, 121, 127, 133, 151, 639
  acrílico, 312
  araquidónico, 134, 153
  ascórbico, 23, 195
  cítrico, 166, 639
  clavulánico, 458
  clorhídrico, 39, 56, 62, 64, 119, 125, 171
  cólico, 587
  fólico, 4, 7, 237
  fusídico, 278
  gástrico, 639
  iopanoico, 590
  quenodesoxicólico, 587, 594
  retinoico, 566
  ricinoleico, 313
  ursodesoxicólico, 461, 594
  valproico, 458, 459
acidosis, 528
  metabólica, 285, 351
acipimox, 500
actinomicosis, 391
adalimumab, 262, 267
adefovir, 439, 440, 441
adenocarcinoma, 11, 12, 68, 72, 81, 84, 85, 97, 174, 195, 235, 361, 363, 365, 409, 641, 648
  ampular, 648
  anular, 363
  de colon, 363, 576
  de esófago, 67, 98, 683
  de estómago, 31
  del intestino delgado, 233
  ductal, 641, 646, 648, 653
  escirroso, 363
  esofágico, 174
  gástrico, 142, 163, 166, 172
  pancreático, 635, 651
adenoma, 195, 276, 308, 358, 364, 458, 563, 682, 685
  colónico, 685
  de células basales, 12
  del conducto biliar, 561
  hepático, 561, 563, 564
  hepatocelular, 561
  monomórfico, 11, 12
  mucinoso papilar intraductal, 644
  oxifílico, 12
  pleomórfico, 11
  sebáceo, 12
  tubular, 359
  tubulovelloso, 359
adenomegalia, 460
adenomioma, 195, 641
  ampular, 647
adriamicina, 201
*Aeromonas*, 221
afta, 4
  bucal, 6
  herpetiforme, 7
  intermitente crónica recurrente, 7


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alcalosis respiratoria, 525
alcoholismo, 13, 32, 72, 566, 631, 632, 633, 634, 638
  crónico, 636
alendronato, 23, 121
alergia, 89, 218, 275
  a alimentos, 89
  a proteínas de la leche, 75
    de vaca, 76
  alimentaria, 73, 88, 235
alginato, 76
alicaforsen, 262
alopecia, 360, 576
  areata, 175
alosetrón, 290, 298
alosterón, 378
alteración
  de la flora intestinal, 218
  intestinal, 398
alverina, 297
amebiasis
  colónica, 553
  intestinal, 551
amibiasis, 220
  intestinal, 221
  invasora, 227
amiloidosis, 22, 31, 32, 241, 283, 284, 425, 536
amiodarona, 459, 486, 488
amitriptilina, 148, 297, 298, 378
amoxicilina, 127, 175, 177, 277, 458
ampicilina, 225, 277, 517
anafilaxis, 312
anasarca, 364
anemia, 67, 73, 123, 145, 171, 180, 197, 210, 212, 232, 242, 243, 268, 294, 295, 364, 453, 516, 541, 577, 647, 648, 651
  crónica, 182, 185
  ferropénica, 14, 234, 364, 407, 412, 414
    crónica, 403
  hemolítica, 219, 587, 595
    autoinmunitaria, 478
    crónica, 586
    microangiopática, 197, 225
  larvada, 407
  megaloblástica, 494
  microcítica hipocrómica, 243
  perniciosa, 136, 137, 194, 245, 259
  por deficiencia de hierro, 98, 175, 243
    inexplicable, 169
aneurisma
  abdominal, 283
  de la aorta abdominal, 593, 410
angina, 181, 184
  abdominal, 349, 353
  cardiaca, 23
  de pecho, 62
  intestinal, 353
angiodisplasia, 404, 410, 412
  colónica, 405
angioectasia, 405
angioma, 195
angiosarcoma, 410, 561, 578
angiotensina, 514
angor abdominal, 353
anorexia, 137, 277, 307, 590, 650
  nervosa, 488
ansiedad, 293
apendicitis, 220
  aguda, 225, 593
apnea del sueño, 55
arritmia, 184
  supraventricular, 314
  ventricular, 314
arteriosclerosis, 350
arteritis, 353
  obliterante, 633
artralgia, 151, 277, 434, 460
artritis, 6
  periférica, 257
  reumatoide, 151, 153, 155, 233, 274, 275, 284, 478, 479
artropatía, 259, 442
  degenerativa, 120
artrosis cervical, 22
*Ascaris*, 619
  *lumbricoides*, 425
ascitis, 351, 364, 384, 454, 460, 479, 513, 514, 516, 519, 527, 532, 538, 541, 542, 567, 650
  biliar, 514
  nefrógena, 514
  pancreática, 514, 620
  quilosa, 514
  refractaria, 519, 521
  tabicada, 521
  urinaria, 514
asma, 56, 66, 88, 89, 91, 93, 121, 184, 275, 312, 683
  bronquial, 72, 73, 175
    por reflujo, 54
*Aspergillus*, 5, 619
aspiración bronquial, 71
Aspirina®, 64, 121, 122, 145, 153, 154, 157, 245, 283, 361, 405, 416, 520, 587
asterixis, 529
atelectasia pulmonar, 515
ateroembolismo, 620
ateroma, 241
aterosclerosis, 175, 284, 335, 350
  de los vasos mesentéricos, 349
atorvastatina, 499, 500
atresia
  de la vía biliar, 578
  esofágica, 77, 78
atrofia
  gástrica, 137, 166, 168, 173
    multifocal, 172
  muscular, 528, 567, 571
atropina, 23, 223, 378
avitaminosis, 137, 243
azatioprina, 8, 93, 260, 262, 267, 276, 458, 464, 466, 467, 468, 618, 619
azitromicina, 176, 223, 224, 225

## B

baclofén, 78
bacteremia, 222, 224, 358
bacteriascitis
  no neutrocítica monomicrobiana, 517
  polimicrobiana, 517
bacteriemia espontánea, 539
*Bacteriodetes*, 292
*Bacteroides*
  *fragilis*, 391, 393
  *vulgatus*, 292
baminopropionitrilo, 39
basiliximab, 262
bentiromida, 636
benzidamina, 8
betaine, 498, 499
bezafibrato, 499, 500
*Bifidobacterium*, 292
  *animalis*, 297, 299
    *lactis*, 223

*infantis*, 297, 299
biloma intrahepático, 562
bisacodil, 313
bismuto, 176, 279
*Blastocistis*, 673
boceprevir, 444
bocio, 22
botulismo, 22
bradilalia, 529
bradipsiquia, 529
broncoespasmo, 55, 73
bronconeumonía, 99
bronquiolitis, 25
bronquitis crónica, 175
brucelosis, 504, 555
budesonida, 93, 266, 276, 466, 467, 468, 474
bulimia, 488
burimamida, 63
butilhioscina, 23, 222

## C

calambre abdominal, 277
cálculo, 585, 586, 590, 633, 635, 638, 693
biliar, 342, 588
calcificado, 595
de colesterol, 586, 594
del colédoco, 596
pancreático, 639
renal, 595
sintomático, 593
vesicular, 588
*Campylobacter*, 220, 221, 224, 285, 409
*jejuni*, 225, 274
sp., 673
cáncer, 83, 94, 115, 180, 268, 289, 308, 393, 513, 639
anal, 383
broncogénico, 13
cervical, 279
colorrectal, 308, 357, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 368, 369, 383, 407, 416, 579, 696
hereditario no polipósico, 360, 649
de ámpula de Vater, 653
de ano, 408
de colon, 82, 193, 285, 296, 314, 360, 361, 364, 407, 576, 685
hereditario no polipósico, 360
y recto, 358, 359
de esófago, 98, 101, 105, 106, 142, 683
de estómago, 579, 696
de la vesícula biliar, 588, 590
de mama, 360, 579, 580
familiar, 649
de origen ginecológico, 580
de ovario, 579, 580
de páncreas, 241, 409, 637, 648, 652, 653, 655, 684
de próstata, 279, 579
de pulmón, 175
de testículo, 579
de tiroides, 579
de vesícula, 589
biliar, 579
del cardias, 683
esofágico, 29, 98
gástrico, 114, 137, 142, 145, 165, 168, 169, 172, 173, 174, 193, 195, 196, 580
temprano, 690
gastrointestinal, 209
hepático, 686
intestinal, 209
invasor, 359
metacrónico, 358
metastásico, 425
mucoepidermoide, 12
pancreático, 650, 696
rectal, 279
sincrónico de colon, 399
testicular, 279, 581
vesicular, 585, 607, 684
*Candida*, 136
*albicans*, 2, 5, 6, 8, 673
candidiasis, 4, 5, 23
esofágica, 93
captopril, 4
caquexia, 579
maligna, 567
carbamazepina, 274, 459
carbenoxolona, 8
carcinogénesis gástrica, 195
carcinoma, 85, 333, 360, 385, 644, 682
adenoescamoso, 363
adenoide quístico, 11, 12
colorrectal, 276, 295, 360, 365, 651, 685
de células
acinosas, 11, 12
avenulares, 31
escamosas, 562
pequeñas, 108
de colon, 358, 651
de esófago, 22
de mama, 651
de ovario, 651
de pulmón, 651
de vía biliar, 651
del esófago, 97
en células en anillo de sello, 363
endometrial, 562
epidermoide, 11, 12, 16, 97
del esófago, 105
escamocelular metastásico, 31
escamoso, 12, 561
fibrolamelar, 576
gástrico, 136, 651
hepatocelular, 454, 482, 561, 565, 566, 569, 570, 573, 651
*in situ*, 15, 359
incipiente, 83
invasivo, 15, 643, 649
invasor, 172
metastásico, 341
mucinoso, 196, 363
papilar intraductal, 644
mucoepidermoide, 11, 12, 561
pancreático, 31, 648
papilar, 603
recurrente, 341
vegetante, 13
carcinomatosis peritoneal, 514
carcinosarcoma, 561
cardiomiopatía, 434
cardiopatía, 350
isquémica, 55, 60
reumática, 351
caries dental, 66
cataratas, 260
cefalalgia, 65
cefalea, 8, 121, 126, 175, 212, 294, 298, 408
cefalosporina, 627

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cefotaxima, 224
cefsulodina, 167
ceftriaxona, 224, 517, 539, 586
celecoxib, 153, 155
celulitis perianal, 394
*Chlamydia*, 251
  *trachomatis*, 676
choque, 222, 283, 416
  anafiláctico, 237
  hemorrágico, 461, 620
  hipovolémico, 180, 181, 284
  séptico, 284, 285, 286, 336
cianosis, 73
ciclofosfamida, 8, 206, 459
ciclosporina, 2, 8, 260, 265, 467, 468
cilansetrón, 298
cimetidina, 63, 64, 125, 618
cimetropio, 297
cinitaprida, 148
ciprofloxacina, 224, 225, 267, 517, 518, 627
cirrosis, 175, 240, 425, 431, 433, 437, 438, 439, 442, 443, 453, 458, 459, 467, 471, 477, 479, 485, 542, 543, 566, 577, 635, 682, 685
  alcohólica, 541
  biliar, 425, 459, 474, 480, 588
    primaria, 232, 233, 477, 481
  compensada, 439
  criptogénica, 486, 487
  descompensada, 466, 469
  hepática, 416, 427, 451, 452, 454, 455, 466, 467, 535, 536, 566, 567, 586, 587, 590
cisaprida, 77, 148, 314, 343
cisplatino, 202, 575, 610
cistadenocarcinoma, 642, 643
cistadenoma, 642
  mucinoso, 643, 644
  papilar linfomatoso, 11
  seroso, 643
cistitis intersticial, 294
cistoadenocarcinoma, 562
  biliar, 561
cistoadenoma, 562
  biliar, 561
cistocele, 399
citalopram, 298
*Citomegalovirus*, 409
claritromicina, 127, 167, 168, 175, 177, 225, 227
clindamicina, 3, 23, 277
clobetasol, 8
clofibrato, 499, 500
*Clonorchis sinensis*, 599, 603
clonorquiasis, 603
clopidogrel, 157
clorambucil, 8
cloranfenicol, 224
clorhexidina, 8
clormetiazol, 492
cloroquina, 557
clorpromazina, 343, 459
cloruro de potasio, 23
*Clostridium*, 292
  *difficile*, 66, 220, 221, 226, 267, 273, 274, 277, 279, 285, 409
clozapina, 459
coagulación intravascular diseminada, 197
coagulopatía, 405, 416, 417, 595
  adquirida, 351
  congénita, 351
cocaína, 284
codeína, 298
coiloniquia, 364
colangiocarcinoma, 473, 474, 475, 561, 573, 577, 653, 685
  extrahepático, 578
  intrahepático, 567, 578
colangiopatía isquémica, 472, 474, 475
colangitis, 473, 588, 590, 651
  aguda, 473, 475, 651
  esclerosante, 257, 259, 269, 425, 431, 481, 635
    primaria, 471, 577
  piógena con litiasis, 602
colchicina, 39, 218, 312, 315, 455, 461, 474
colecistitis, 589
  aguda, 587, 589, 591, 592, 595
    acalculosa, 587
  crónica, 590
  no complicada, 590
colecistocinina, 29
coledocolitiasis, 431, 585, 588, 589, 590, 591, 592, 594, 595, 648, 653, 693
colelitiasis, 587, 588, 589, 593, 595, 682, 683, 684
  asintomática, 593
cólera, 218
colesevalam, 276, 298
colestasis, 65, 241, 459, 460, 475, 479, 645
  aguda, 459
  crónica, 240
  intrahepática, 428
  por fármacos, 461
  por medicamentos, 481
  postrasplante, 474
colestipol, 378
colestiramina, 274, 276, 279, 280, 298, 378, 435, 474, 482
cólico abdominal, 226
colitis, 259, 263, 265, 266, 277, 465
  actínica, 404, 417
  aguda idiopática, 287
  amibiana, 273, 360, 552
  colagenosa, 273
  disenteriforme, 224
  farmacológica, 408
  fulminante, 222, 226, 277, 285
  hemorrágica, 225, 314
  infecciosa, 285, 408
  invasiva, 227
  isquémica, 283, 285, 286, 287, 298, 404, 408, 410
    fulminante, 286
    gangrenosa, 284
  linfocítica, 273
  microscópica, 219, 273, 295, 296
  por radiación, 220, 222, 404
  posradiación, 273, 279
  segmentaria, 286
    crónica, 284
  seudomembranosa, 222, 226, 273, 276, 278, 279, 285
  tóxica, 268
  ulcerativa, 295, 373, 406
    crónica, 6
      idiopática, 471
      inespecífica, 249, 253, 263, 264, 265, 273, 358, 386, 463, 605
    idiopática, 7
colon catárquico, 314
coluria, 426, 460, 590, 650

coma, 530
condiloma anal, 386
congestión hepática, 504, 514
conjuntivitis, 5, 6
constipación, 399, 528
  crónica, 684
crecimiento tumoral, 98, 646
crenolanib, 212
crioglobulinemia, 442
criptitis, 280
*Criptococcus*, 5
criptosporidiosis, 136, 227
crisis celiaca, 237
cromoglicato de sodio, 93
*Cryptosporidium*, 221, 227, 472, 619, 673
  *hominis*, 227
  *parvum*, 227, 242
cuerpo extraño, 180
*Cyclospora cayetanensis*, 242

## D

dacarbazina, 211
daclizumab, 262
daño
  cardiovascular, 151
  cerebrovascular, 151
  hepático, 447, 452, 453, 458, 543, 634, 685
    agudo por fármacos, 460
    inducido por drogas, 457
    irreversible, 461
    por alcohol, 452, 453, 454
  pancreático, 633
    por alcohol, 632
  trombogénico, 151
dapsona, 232
dasatinib, 212
defecación obstructiva, 310
deficiencia
  de ácido fólico, 242
  de vitamina
    B, 203
    $B_{12}$, 175
    C, 8, 203
    K, 426, 474
  nutricional, 3
  vitamínica, 232
déficit
  de ácido fólico, 4, 5
  de hierro, 5
  de vitamina
    $B_1$, 5
    $B_{12}$, 5
    $B_6$, 5
  de zinc, 6, 647
  metabólico, 528
  vitamínico, 5
deflazacort, 468
dehidroemetina, 557
depresión, 293
dermatitis, 212, 307, 374
  atópica, 93
  herpetiforme, 232, 233, 235, 243
dermatomiositis, 22, 567
dermatosis, 460
  neutrofílica, 6
derrame pleural, 99, 105, 516, 553, 567
descontaminación intestinal, 627
descontrol glucémico, 222
desequilibrio
  electrolítico, 461
  hidroelectrolítico, 37, 313, 341, 527
deshidratación, 285, 351
desipramina, 148, 297, 298
desnutrición, 220, 472, 528, 632, 633, 635
  infantil, 631
destrucción periodontal, 8
dexlansoprazol, 63, 65, 66
diabetes, 260, 372, 374, 466, 638, 647, 682
  mellitus, 4, 7, 32, 142, 154, 175, 232, 240, 274, 275, 283, 284, 296, 307, 311, 350, 358, 374, 485, 566, 585, 634, 635, 639, 649, 650, 655, 681, 684
diarrea, 384
  aguda, 217, 218
  biliar, 313
  crónica sanguinolenta, 279
  del viajero, 223, 225
  disenteriforme, 226
  infecciosa, 218, 219, 223, 226
    aguda, 217
  inflamatoria, 220
  no inflamatoria, 220
  nosocomial, 273
  sanguinolenta, 222
dicicloverina, 222
diclofenaco, 121, 154, 459
didanosina, 619
difenoxilato, 223, 279, 298
difteria, 22
digoxina, 283, 284
diltiazem, 32
dipivoxil, 440, 441
disbacteriosis, 292
disbetalipoproteinemia, 486
discrasia sanguínea, 4
disentería, 220, 223, 224, 225, 227
  infecciosa, 386
disfagia, 21, 23, 27, 44, 55, 58, 73, 88, 89, 92, 94, 683
  esofágica, 21, 22, 24
  intermitente, 87, 91
  orofaríngea, 21, 22, 24
disfunción
  del piso pélvico, 307, 310
  esofágica, 87
  mitocondrial, 492, 685
  peristáltica, 52
  plaquetaria, 405
  renal, 434, 520
  sexual, 379
dislipidemia, 283, 681
dismotilidad, 147
  esofágica, 32
  intestinal, 143
disopiramida, 23
disoproxil, 440
dispareunia, 294
dispepsia, 113, 121, 141, 151, 152, 158, 159, 168, 171, 562, 592, 683
  funcional, 114, 289
displasia, 94, 166
  fibromuscular, 353
  gástrica, 172
distensión abdominal, 296
distiroidismo, 360
  autoinmunitario, 442
distrofia
  miotónica, 32
  muscular, 22, 32, 373
    de Duchene, 32
diverticulitis, 220, 285, 321, 333, 405, 685
  aguda, 323

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

divertículo, 308
colónico, 404
de Meckel, 404, 409, 410, 412
del colon, 188, 321
del esófago, 98
duodenal, 409
faringoesofágico, 690
intestinal, 409
yeyunal, 409
diverticulosis, 308, 321, 403
colónica, 321, 404
dolor
abdominal, 37, 44, 72, 73, 135, 183, 210, 220, 223, 225, 227, 255, 260, 268, 284, 285, 286, 289, 294, 296, 297, 306, 307, 312, 314, 353, 406, 410, 418, 472, 473, 562, 563, 565, 567, 578, 579, 631, 633, 634, 647, 648, 650
crónico, 414
anal, 387
cólico, 313
abdominal, 222
de cabeza, 314
de espalda, 577
epigástrico, 89, 126, 170
esofágico, 62
faríngeo crónico, 73
isquémico del corazón, 23
osteomuscular, 294
posoperatorio, 388, 571
rectal, 279
retroesternal, 61, 73
torácico, 23, 24, 27, 29, 32, 37, 54, 58, 60, 72, 73, 294, 417
ulceroso, 123
domperidona, 77, 148
dopamina, 148, 343
*Dorea*, 292
doxepina, 298
doxiciclina, 8, 23, 176, 226
doxorrubicina, 202, 211, 575, 610
duodenitis
aguda hemorrágica, 595
erosiva, 142
parasitaria, 180
péptica, 180

## E

ectasia vascular, 404, 405
eczema, 89, 91
edema
cerebral, 461, 527
de la lengua, 9
de mucosa, 285
de Quincke, 9
laríngeo, 73
periférico, 364
tisular, 187
embolismo, 284
cardiaco, 284
émbolo de colesterol, 284
encefalopatía, 428, 437, 460, 461, 466, 525, 537, 540, 542
hepática, 175, 453, 454, 455, 479, 517, 522, 525, 528, 529, 548
posoperatoria, 544
posoperatoria, 544, 545, 546
endarteritis, 280
obliterante, 405
endocarditis
bacteriana, 351
marántica, 650
trombótica no bacteriana, 650
endometriosis, 404, 409
endotelina, 514
enfermedad
acidopéptica, 75, 120, 196, 592, 635, 647
anorrectal, 407, 410
arterial coronaria, 23
biliar, 142, 633
cardiaca, 536
cardiopulmonar, 184, 573
cardiovascular, 157, 298, 314, 408
crónica, 593
celiaca, 98, 136, 218, 219, 231, 233, 239, 240, 241, 242, 244, 248, 274, 275, 290, 295, 414, 474, 479, 486, 488
colestásica, 474
crónica, 474
colónica, 266
coronaria, 486
crónica, 218
del aparato digestivo, 219
crónico–degenerativa, 587
de Addison, 142, 233
de Alzheimer, 22, 175
de Behçet, 243, 664
de Budd–Chiari, 536
de Caroli, 562, 605
de Crohn, 6, 7, 74, 121, 128, 132, 137, 240, 241, 242, 249, 254, 261, 263, 265, 267, 273, 342, 358, 373, 379, 393, 406, 413, 414, 471, 472
de intestino delgado, 415
de depósito de glucógeno, 504
de Fabry, 31
de Gardner–Arias, 424
de Hirschsprung, 307, 311
de Hodgkin, 17, 409
de Huntington, 22
de injerto contra huésped, 235
de Lyme, 22
de Ménétrier, 132, 137, 194
de Parkinson, 22
de pequeños vasos, 284
de Raynaud, 243
de Wegener, 664
de Whipple, 241, 242, 243, 246
de Wilson, 425, 486, 488, 504, 529, 536
diarreica, 217
diverticular, 219, 321, 404, 405, 684
del colon, 684
esofágica, 21
crónica, 87
fistulizante perianal, 267
ganglionar, 199
gástrica, 114
gastroduodenal, 114
gastrointestinal, 163, 217
hematológica, 7, 579
maligna, 6
hemorroidal, 219, 357, 383, 384, 385, 386, 389, 696
hepática, 464, 479, 540, 542, 548, 573
alcohólica, 451, 452
colestásica crónica, 471, 477
compensada, 443
crónica, 434, 441, 473, 533

grasa no alcohólica, 485
terminal, 535, 542
ileal, 240
ileocecal, 266
inflamatoria, 115, 295, 296, 339
del colon, 276
intestinal, 6, 88, 218, 219, 220, 225, 227, 233, 249, 250, 260, 268, 273, 279, 283, 285, 295, 341, 358, 360, 391, 393, 394, 404, 406, 408, 471, 488
isquémica, 283
cardiaca, 539
del intestino, 349
litiásica, 593
vesicular, 585, 587, 589, 590, 591, 594, 683
maligna, 644
metastásica, 210, 212, 213, 364, 647
a hígado, 362
del hígado, 579
neoplásica, 3
neurológica, 307, 398
obstructiva pulmonar crónica, 398
oclusiva venosa, 536
pancreática, 142
parasitaria, 566
péptica, 113
periodontal, 3
poliquística, 562
del adulto, 562
del hígado, 561, 562
renal, 561
por reflujo, 32, 54
erosiva, 53, 58
gastroesofágico, 22, 24, 33, 49, 58, 66, 71, 73, 81, 87, 113, 141, 142, 174, 647, 683
pulmonar
crónica, 78
intersticial, 259
obstructiva crónica, 99, 154, 283
renal parenquimatosa, 518
respiratoria crónica, 417
sistémica, 1
tiroidea, 259, 275, 566
autoinmunitaria, 232, 479
trombótica arterial, 351
ulcerativa de la boca, 6
ulcerosa, 125
benigna, 194
duodenal, 137
gástrica, 137
péptica, 114, 135
recurrente, 63
vascular, 403, 416
mesentérica, 349
periférica, 283
venooclusiva, 459, 513, 514
vesiculoampollosa, 4
enfisema subcutáneo, 37
*Entamoeba*
*dispar*, 227, 552
*histolytica*, 220, 221, 227, 295, 551, 673, 676
*moshikovskii*, 227
entecavir, 439, 440, 441
enteritis, 224, 226, 227, 233
eosinofílica, 241
por radiación, 241, 339
por rotavirus, 218
regional, 241
*Enterococcus*, 391
enterocolitis, 224
enteropatía, 313
por VIH, 241, 242
tropical, 235
envenenamiento por plomo, 9
eosinofilia, 91
periférica, 221
epidoxorrubicina, 201
epinefrina, 417
*Equinococcus granulosis*, 601
equinococosis, 504
ergotamina, 618
eritema
necrolítico migratorio, 647
nodoso, 5, 257
segmentario, 285
eritrocitosis, 567
eritromicina, 3, 78, 142, 225, 276, 343, 428, 459, 618
eritroplaquia, 14
erupción cutánea, 126
escarlatina, 8
*Escherichia coli*, 220, 221, 223, 225, 285, 315, 391, 393, 409, 478, 673
escleroderma, 24, 32, 478, 479
esclerodermia, 22, 51, 240
esclerosis, 398
hialina alcohólica, 536
múltiple, 22, 32, 374
sistémica progresiva, 31
escopolamina, 23
escorbuto, 2
esferocitosis, 427
esofagitis, 23, 32, 59, 62, 64, 66, 67, 72, 74, 77, 78, 180
eosinofílica, 22, 31, 32, 74, 75, 76, 87, 89, 90, 91
erosiva, 67, 73, 174, 683
macroscópica, 77
por reflujo, 33
esófago
de Barrett, 53, 58, 59, 65, 67, 72, 74, 78, 81, 102, 174, 682
en cascanueces, 30, 60
esomeprazol, 63, 65, 66, 77, 125, 127, 183
espasmo
esofágico, 22
muscular, 36
espina bífida, 397
espironolactona, 520, 521
esplenomegalia, 434, 447, 473, 516, 567, 578, 634
tropical idiopática, 536
espondilitis anquilosante, 257
esprue
celiaco, 231, 242
tropical, 239, 241, 242, 244, 295
esquistosomiasis, 504, 536, 566
congénita, 541
esquizofrenia, 233, 529
esteatohepatitis, 464, 485
no alcohólica, 459, 566, 685
esteatorrea, 233, 353, 474, 479, 634, 637, 639, 647, 650
esteatosis, 485, 685
hepática, 452, 453, 455
microvesicular, 459
estenosis, 72, 78, 83, 268, 286, 308, 401, 425
biliar, 425, 475
cicatrizal, 67
colónica, 284
de colédoco, 475


© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

duodenal, 123
esofágica, 74, 89
péptica, 22, 24, 91
pilórica, 123
por cáusticos, 98, 335
tumoral, 690
estomatitis, 1, 3, 7
aftosa, 232
herpetiforme recurrente, 7
recidivante, 4
recurrente, 233
candidiásica, 8
escarlatínica, 8
escorbútica, 8
gonorreica, 9
nicotínica, 9
saturnínica, 9
venenata, 9
estrangulación intestinal, 338
estreñimiento, 303, 304, 316, 398
crónico, 303, 304, 307, 308, 384
obstructivo, 310
estrés oxidativo, 173, 452, 459, 492, 537, 682, 685
estrongiloidosis, 136
etanercept, 455
etopósido, 202, 610
*Eubacterias*, 292
evento
cardiovascular, 285, 314
cerebrovascular, 22
tromboembólico, 650
vascular
isquémico, 298
mesentérico, 349
everolimus, 212

**F**

*Faecalibacterium*, 292
falla
cardiaca, 283, 284
hepática, 434, 445, 477, 521, 538, 542
fulminante, 434, 435, 437, 438, 445, 446, 457, 460
multiorgánica, 222
pulmonar, 353
renal, 353
respiratoria aguda, 105
famotidina, 125
faringitis, 22, 55, 73
fenilefrina, 378
fenitoína, 458, 459
fenobarbital, 429, 458
fenolftaleína, 313
fermentación colónica de fibra no absorbible, 377
ferropenia, 364
fibrilación auricular, 351
fibroma, 14, 360, 561
fibromialgia, 442
reumática, 294
fibromioma, 195
fibrosarcoma, 561
fibrosis, 443, 459, 485
hepática, 454, 514, 536
intestinal, 342
pulmonar, 25
idiopática, 55
quística, 233, 240, 241, 298, 397, 633
retroperitoneal, 242
fidaxomicina, 226, 278, 279
fiebre tifoidea, 224
fístula, 44, 386, 401
anorrectal, 391
aortoentérica, 409, 410, 412
aortoesofágica, 44
arteriovenosa esplénica, 536
biliar, 595
biliodigestiva, 588
esofágica, 547
pancreática, 654
rectovesical, 267
retroesofágica, 44
fisura anal, 311, 408, 696
flogosis, 151
flubiprofeno, 4
flucocinolona, 8
fluorouracilo, 610, 655
fluoxetina, 298
flutamida, 274
fluticasona, 92, 93
foliculitis, 5
fractura
de cadera, 66
pélvica, 373
vertebral, 66
furazolidona, 127, 176
furosemida, 521, 618, 619

**G**

galactosemia, 425
gangrena, 8, 285
gastrinoma, 66, 121, 296, 641, 647
gastritis, 72, 114, 115, 120, 131, 163, 166, 169, 174, 180, 595
aguda, 131, 132, 134
hemorrágica, 132, 133
por estrés, 132
alérgica, 137
atrófica, 132, 135, 168, 169, 170, 173, 194
autoinmunitaria, 171
bacteriana, 132
biliar, 132
congestiva, 541, 543
corporal difusa, 132
crónica, 131, 132, 135, 172
antral, 206
atrófica, 195
autoinmunitaria, 132
por *Helicobacter pylori*, 195
eosinofílica, 132, 137
erosiva, 132
folicular, 136
granulomatosa, 132
hemorrágica aguda, 132
hipersecretora, 132
infecciosa, 132
linfocítica, 132, 136
por reflujo, 132
química, 132, 135
reactiva, 132
gastroenteritis, 224, 291, 292
eosinofílica, 31
infecciosa, 203
gastroparesia, 114, 115
gastropatía, 114, 115, 131, 180
aguda, 132
atrófica, 66, 132
crónica, 132
erosiva, 151
hemorrágica, 132
*Gastrospirillium hominis*, 132
gatofloxacina, 224
gemcitabina, 655
gemfibrozil, 499, 500
gentamicina, 225
*Giardia*, 242, 246, 295

*intestinalis*, 240
*lamblia*, 221, 226, 673
giardiasis, 218, 226, 235, 295
ginecomastia, 65
gingivitis, 1, 3
por descamación, 2
glaucoma, 175
glositis, 364
glucagonoma, 641, 647
glutatión, 280
gonorrea, 5
granuloma
hepático, 474
laríngeo, 73
granulomatosis de Wegener, 284

## H

*Haemophilus parainfluenzae*, 292
halitosis, 25
halotano, 425, 428, 458
hamartoma, 563
mesenquimatoso, 561
*Helicobacter pylori*, 72, 114, 117, 118, 119, 131, 133, 142, 145, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 174, 175, 177, 180, 194
hemangioendotelioma
epitelioide, 561
infantil, 561
hemangioma, 410, 412, 561, 565
cavernoso, 561, 565
gigante, 565
hematemesis, 71, 180
hematoma
postraumático, 562
subdural, 529
hematoquecia, 220, 285, 286, 287, 403, 407, 472
hemocromatosis, 425, 504, 536
hereditaria, 487
hemofilia, 180
hemoperitoneo, 461, 563, 595
hemorragia, 152, 693
de tubo digestivo, 115, 647, 650
alto, 179
bajo, 156
digestiva, 55, 58, 127, 168, 180, 403, 407, 409, 410, 413, 414, 416
baja, 403, 404
no variceal, 151
diverticular, 404, 405, 417
espontánea intrahepática, 562
gastroduodenal, 156
gastrointestinal, 168, 353, 520, 528
muscular, 528
por divertículos, 405
colónicos, 404
pulmonar, 181
variceal, 184, 187
recurrente, 540, 690
hemorroide, 307, 404, 407
sangrante, 408
trombosada, 385
hemosiderosis pulmonar, 233
hepatalgia, 650
hepatitis, 425, 460, 463, 467, 480
A, 433, 434, 435, 446
aguda, 434, 436, 437, 441, 445, 446, 458, 459, 460
alcohólica, 427, 452, 453, 454, 481, 635
amebiana, 552
autoinmunitaria, 233, 434, 463, 465, 468, 474, 481
B, 433, 434, 435, 436, 437, 440, 444, 446, 566
C, 433, 434, 440, 442, 453, 482, 566
aguda, 443
crónica, 443, 682
colestásica, 434, 460
crónica, 259, 431, 437, 439, 442, 447, 458, 459, 464
colestásica, 474
D, 433, 434, 444
E, 433, 434, 446
fulminante, 457, 458, 469
granulomatosa, 481
linfocítica, 481
portal, 466
recurrente, 434
viral, 425, 427, 433, 459, 528
aguda, 438, 446
crónica, 481
hepatoblastoma, 561, 577
hepatocarcinoma, 445, 516, 566, 568, 569, 570, 571, 576, 682, 685
irresecable, 575
hepatoma, 565
benigno, 563
hepatomegalia, 434, 447, 453, 460, 473, 516, 563, 567, 577, 578, 590, 634, 650, 685
dolorosa, 453
metastásica, 590
hepatopatía, 437, 686
crónica, 441, 445, 447, 461, 535, 537
etílica, 536
inducida por fármacos, 457, 458
metabólica, 460
por alcohol, 454
hernia, 283
hiatal, 28, 31, 50, 51, 60, 67, 72, 74, 78, 82, 91, 683
incarcerada, 342
paraesofágica, 31, 78
herpes, 23
simple, 4, 5
hidroadenitis supurativa, 393
hidrocortisona, 264, 265, 266
hidrotalcita, 64
hidroxidaunomicina, 206
hígado graso, 453, 459
no alcohólico, 485, 685
hioscina, 297
hiperalgesia visceral, 291
hiperamonemia, 531
hipercalcemia, 142, 307, 567, 632, 638
hiperclorhidria, 647
hipercoagulabilidad, 284
hipercolesterolemia, 314, 567, 685
hiperemesis gravídica, 175
hiperesplenismo, 541
hiperestrogenismo, 454
hipergastrinemia, 121, 126
hiperglucemia, 635, 639, 651, 685
hiperlipidemia, 284, 479, 482, 485, 594, 633
hipernefroma, 648
hiperparatiroidismo, 585, 586, 632, 639
hiperplasia

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nodular focal, 561, 563
hipertensión, 260, 314, 466, 540, 567
arterial, 350, 681, 682
endocraneal, 114
portal, 181, 408, 453, 454, 459, 466, 473, 479, 482, 513, 514, 535, 537, 542, 543, 567, 569, 590
hemorrágica, 544
segmentaria, 634, 635
hipertermia, 590
hipertiroidismo, 22, 142, 296, 567
hipertransaminasemia, 445
hipertrigliceridemia, 632, 633, 685
hipertrofia parotídea, 454
hipoalbuminemia, 277, 364, 454
hipoaminoacidemia, 647
hipocalcemia, 590
hipocalemia, 222, 647
hipoclorhidria, 173, 647
gástrica, 240
hipocolia, 426, 460
hipogammaglobulinemia, 235
hipoglucemia, 461, 567, 635, 646
hipokalemia, 527
hiponatremia, 520
dilucional, 522
hipoproteinemia, 137
hiporreflexia, 529
hipotensión, 268, 285, 351, 408
arterial, 416
hipotiroidismo, 136, 142, 296, 307, 566
hipovitaminosis, 189
hipovolemia, 351, 519
hipoxia, 461
histoplasmosis, 5, 137
*Hystoplasma capsulatum*, 673

I

ibuprofeno, 121, 155, 157, 159
ictericia, 197, 198, 423, 427, 434, 436, 441, 447, 457, 460, 473, 479, 541, 542, 567, 577, 578, 579, 590, 592, 634, 642, 648, 655
hepatocelular, 457
obstructiva, 592, 652, 655, 694
posoperatoria, 461
progresiva, 650
recurrente, 655
íleo
biliar, 588
paralítico, 590
imatinib, 212, 214
imipenem, 627
imipramina, 148, 297
impactación alimentaria, 87
impacto fecal, 374
incontinencia
fecal, 219, 298, 371
urinaria, 374
indometacina, 121, 154
inercia colónica, 296, 306, 309, 311, 314, 316
infarto, 285, 336
agudo del miocardio, 351, 593
del miocardio, 151, 153
infección
bacteriana, 5, 218, 518, 539, 587
entérica, 224
invasiva, 220
entérica, 218, 222
fúngica, 646
gastrointestinal, 126, 292, 293, 295
intestinal, 222, 227, 241, 242
intraabdominal, 220
micótica, 5
parasitaria, 218, 397, 646
por *Clostridium difficile*, 66, 223, 226, 278
por *Helicobacter pylori*, 165, 195
por hongos, 8
por micobacterias, 646
por VIH, 486
vesicular, 591
viral, 218, 433, 494
infiltración tumoral, 373
inflamación
crónica articular, 151
hepatocelular, 458
intestinal, 151, 220
rectal, 373
infliximab, 93, 264, 265, 266, 267, 455
insuficiencia
adrenal, 29
cardiaca, 157, 241, 351, 417, 513, 540
congestiva
grave, 242
venosa, 154
hepática, 466, 487, 531, 546, 547, 567, 577, 590
aguda, 457, 525
crónica, 525, 696
fulminante, 460, 528
posoperatoria, 547
pancreática, 244, 245, 247, 296, 636, 645, 655
prerrenal, 222
renal, 37, 157, 460, 518, 522, 576
aguda, 180
crónica, 184
terminal, 154
respiratoria, 106, 184
tricuspídea, 536
vascular mesentérica, 349
insulina, 639
resistencia a la, 489
insulinoma, 641, 646
interferón, 443, 445
alfa, 439, 447
intolerancia
a azatioprina, 467
a carbohidratos, 218
a la budesonida, 276
a la lactosa, 239
a prednisona, 467
intoxicación por acetaminofén, 499
intususcepción, 310, 376
invasión
ganglionar, 99, 365
tumoral, 607
ipratropio, 23
irinotecan, 655
iritis, 5
irritación
esofágica crónica, 98
peritoneal, 37, 285, 286, 593
isoniazida, 458, 459
*Isospora belli*, 242, 673
ispaghula, 297
isquemia, 133, 220, 222, 241, 285

cardiaca, 540, 655
colónica, 408
del colon, 286
gastrointestinal, 283
intestinal, 235, 349, 350, 353, 367
aguda, 351
crónica, 240, 351, 353, 354
mesentérica, 184, 242, 287, 349, 351, 404
aguda, 285, 351
transmural, 285
vascular mesentérica, 349

## K

kernicterus, 429
ketokonazol, 2
ketorolaco, 121, 152
*Klebsiella pneumoniae*, 478

## L

laberintitis, 114
*Lactobacillus*
*acidophilus*, 223
*bifidus*, 223
*reuteri*, 223
*rhamnosus*, 223
lactosa, intolerancia a la, 239
lamivudina, 439, 440, 441
lancreotide, 539
lansoprazol, 63, 65, 66, 77, 125, 127, 274
laringitis, 56, 65, 73
*Legionella*, 619
leiomioblastoma, 210, 409
leiomioma, 97, 109, 180, 195, 196, 409, 561
leiomiosarcoma, 109, 195, 209, 210, 211, 363, 409, 561
*Leishmania donovanii*, 676
lejía, 36
leptina, 500
*Leptospira*, 619
leptospirosis, 425
lesión
cáustica del esófago, 36
de aorta, 44
de Dieulafoy, 188, 404
de la cauda equina, 375
del intestino delgado, 404
del tubo digestivo, 179
gastroduodenal, 166
gastrointestinal, 120
hepática, 458, 461, 542, 567
intestinal, 158
intraductal, 653
isquémica, 349
maligna abdominopélvica, 279
medular, 374
metastásica, 581
distante, 566
mucosa, 4
obstétrica, 372, 373
obstructiva del colon, 285
orofaríngea, 37
osteomuscular, 155
pancreática tumoral, 653
papilar, 16
péptica, 119
duodenal, 543
gástrica, 543
polipoide, 404
precancerosa, 174
quística, 641, 642
del hígado, 561
tisular, 37
tumoral, 404, 412, 543
hepática, 577
ulcerosa, 123, 125, 127, 179
vascular, 44, 459
leucemia, 391, 579
aguda, 152
leucocitosis, 277, 351, 592
leucopenia, 267, 541
leucoplaquia, 14
leucovorín, 201, 655
levamisol, 8, 368
levodopa, 142
levofloxacina, 127, 176, 177, 224, 517
levosulpirida, 148
linaclotida, 298, 315
linfadenopatía, 22, 434
periférica, 650
linfangiectasia, 241
linfoadenoma sebáceo, 12
linfocitosis intraepitelial, 235
linfogranuloma venéreo, 391, 393, 676
linfoma, 4, 17, 31, 174, 180, 196, 218, 233, 240, 241, 242, 391, 409, 648, 651
de Hodgkin, 579
gástrico, 163, 166, 168, 169, 172, 174
intestinal, 235
no Hodgkin, 12, 174, 205, 409
primario, 195
lipiodol, 574, 575
lipodistrofia, 486
lipoma, 195, 360, 561
lipresina, 183
liquen plano, 442
litiasis, 425, 588, 682
biliar, 586, 622, 635, 639
intrahepática, 577
renal, 593
vesicular, 189, 322, 585, 587, 593, 594, 646
lito vesicular, 648
lodo biliar, 591
loperamida, 223, 276, 279, 298, 378
lubiprostone, 297, 298, 312, 315
lupus, 313
eritematoso sistémico, 22, 233, 284, 479, 620
*Lysteria*, 251

## M

magaldrato, 64
malabsorción intestinal, 472
maleato de sunitinib, 212
malformación
arteriovenosa, 409
vascular, 180
malignidad metastásica, 573
malrotación intestinal, 74
masitinib, 212
mediastinitis, 39, 41, 44
megacolon, 308
tóxico, 226, 227, 267, 277
megarrecto, 308, 310, 374
melanoma, 12, 16, 109, 386, 516, 579, 580
maligno, 648
múltiple familiar, 649
melanosis
*coli*, 308, 314
esofágica, 109

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

melena, 180
meloxicam, 152, 157
meningitis, 22
meperidina, 626
mepolizumab, 93
mesalamina, 263, 264, 266, 267, 276
mesilato de imatinib, 212
mesotelioma pleural, 31
metaplasia
  celular, 58
  intestinal, 67, 83, 137, 166, 168, 173, 194
metástasis
  a distancia, 15
  colorrectal, 579
    recurrente, 573
  ganglionares, 98, 99, 109, 203, 365
  hepática, 579, 580, 647
    masiva, 514
  intrahepática, 573
  pulmonar, 567, 580
  tumoral, 649
  viscerales, 101
metformina, 219, 499, 500
metilfenidato, 458
metilprednisolona, 266
metoclopramida, 77, 148, 343, 435
metotrexate, 261, 262, 267, 276, 458, 459, 474, 486, 488, 610
metronidazol, 127, 167, 175, 177, 226, 227, 267, 276, 278, 532, 557, 618, 619, 627
mexiletina, 23
mialgia, 65, 93
miastenia *gravis*, 22, 233, 373
micofenolato de mofetil, 262, 467, 468
microbioma, 685
microhamartoma, 561
*Microsporidium*, 673
midrodine, 519
mielodisplasia, 494
mielomeningocele, 397
mielopatía, 259
migraña, 294
minociclina, 459
miocarditis, 259
mioma, 195
miositis, 22
misoprostol, 127, 135, 146, 154, 155, 159, 218, 219, 280, 312, 315
mitomicina, 201, 202, 211, 610
mixedema, 32
mixoma, 195
mononucleosis, 425
montelukast, 93
morfina, 322, 626
motesanib, 212
motilina, 148
mucormicosis, 5
*Mycobacterium*
  *avium*, 673
  *gordonae*, 478
  *paratuberculosis*, 251
  sp., 132
  *tuberculosis*, 5, 136, 393, 676
*Mycoplasma*, 619

## N

nadolol, 539
nalmefene, 455
naloxona, 474
naltrexona, 455, 482
naproxeno, 121, 152, 153, 154, 156
natalizumab, 262
necrosis
  coagulativa, 213
  epitelial, 280
  gástrica, 106
  hepática, 458, 488
    masiva, 458
  hepatocelular, 488, 500
  intestinal, 349
  intratumoral, 564
  pancreática, 617, 626
    estéril, 628
    infectada, 628
  por coagulación, 36
  tisular, 186
    hepática, 546
  transmural, 285
  tumoral, 567, 574
  vascular, 574
nefazodona, 459
nefrolitiasis, 259
nefropatía crónica, 405
*Neisseria gonorrhoeae*, 5, 676
nelfinavir, 673
neomicina, 532, 548
neoplasia, 4, 285, 308, 404, 681
  colorrectal, 295, 307, 407
  del páncreas, 641
  gastrointestinal, 307
  linfática, 241
  maligna, 357, 361, 362
    de colon, 363
  mesenquimatosa, 209
  mucinosa papilar intraductal, 641, 644, 645
  pancreática, 637, 641
  quística
    mucinosa, 641, 643
    serosa, 641
  sólida seudopapilar, 641, 645
neostigmina, 343
neumatosis intestinal, 285
neumomediastino, 44
neumonía, 44, 105, 106, 539
  adquirida en la comunidad, 66
  por aspiración, 23, 73, 99, 184, 595
  recurrente, 21, 73, 74
neumoperitoneo, 37
neumotórax, 44
neurilemoma, 195
neurofibroma, 195
neurofibromatosis, 31
neuropatía, 567, 634
  diabética, 587
  isquémica óptica, 175
  periférica, 374
  pudenda, 373
  tóxica, 374
  traumática, 374
neutrofilia, 592
neutropenia, 212, 222
nicorandil, 4
nifedipino, 32
nilotinib, 212
nimodipina, 352
nistatina, 2
nitazoxanida, 176, 226, 227, 278, 279
nitrofurantoína, 458, 618
nitroglicerina, 184
nizatidina, 125
norepinefrina, 666
norfloxacina, 127, 518
nortriptilina, 148

*Novosphingobium aromaticivorans*, 478

## O

obesidad, 175, 384, 466, 563, 566, 573, 585, 586, 594, 649, 681, 682, 683, 684, 685
  centrípeta, 153
  infantil, 681
obstrucción
  antropilórica, 151, 152
  biliar, 471, 504, 592
    por litos, 461
  colónica, 335
    aguda, 333
  duodenal, 655
  gastrointestinal, 115
  intestinal, 210, 268, 312, 316, 333, 337, 342, 345, 364, 410, 588
  pilórica, 114, 115, 337
  respiratoria, 9
oclusión
  intestinal, 364
  vascular, 335
    mesentérica, 349
octreótide, 183, 184, 276, 343, 519, 539, 569, 586, 647
odditis, 592
odinofagia, 73
omalizumab, 93
omeprazol, 56, 57, 63, 65, 66, 77, 125, 127, 154, 155, 183
oncocitoma, 11, 12
oncovin, 206
*Opistorchis sinensis*, 605
ordinazol, 227
orlistat, 142, 218, 219, 498, 499
ornipresina, 519
osteoartropatía hipertrófica, 567
osteoartrosis, 155
osteoma, 360
osteomalacia, 232
osteopatía degenerativa, 133
osteopenia, 479, 482
osteoporosis, 121, 232, 466, 474, 479, 482, 567
otilonio, 297
otitis media, 55, 73
  recurrente, 25
ovario poliquístico, 175
óxido nítrico, 29, 30, 151, 153, 154, 306, 514, 536
oxiplatino, 655

## P

paciente
  alcohólico, 453, 454, 546
  alérgico a la penicilina, 176
  cirrótico, 184, 457, 525, 537, 538, 543
    alcohólico, 122
  con acalasia, 29
    esofágica, 32
  con acromegalia, 358
  con adenoma hepático, 564
  con anemia por deficiencia de hierro no explicada, 175
  con angiodisplasia, 184
  con ascitis, 518
    cirrótica, 517
  con cáncer
    colorrectal, 360, 362, 363, 364, 365, 369, 685
    de mama, 580
    de recto, 368
    gástrico, 168, 169, 174, 199
    pancreático, 655
  con carcinoma
    de esófago, 99
    hepatocelular, 571
  con carcinomatosis peritoneal, 369
  con cirrosis, 467, 482, 514, 517, 518, 520, 528, 538, 539, 547
    descompensada, 482
    hepática, 438, 439, 513, 516, 544, 595
  con colangiocarcinoma intrahepático, 578
  con colangitis esclerosante, 269
  con coledocolitiasis, 693
  con colelitiasis, 588
  con colitis ulcerativa, 222
  con daño esofagogástrico, 37
  con deficiencia de vitamina $B_{12}$, 175
  con diarrea, 378
    aguda, 219, 221, 222, 223
    crónica, 222
    sanguinolenta, 223
  con discinesia vesicular, 590
  con disfagia, 23, 31, 89
    esofágica, 22
    orofaríngea, 22, 23
  con dispepsia, 126, 145, 171
    funcional, 143
  con distensión abdominal, 291
  con diverticulosis, 418
  con dolor, 114
    torácico, 25, 33, 65
  con enfermedad
    biliar, 637
    coronaria, 418
    crónica del hígado, 463, 572
    gastrointestinal, 693
    hepática, 576
    metastásica, 650
    péptica
      duodenal, 113
      gástrica, 113
    por reflujo gastroesofágico, 30, 32, 90
  con escape fecal, 379
  con esofagitis, 62, 65
  con esófago
    de Barrett, 74
    en cascanueces, 30
  con esteatorrea, 239, 635
  con estreñimiento, 304, 307, 311, 314, 315
    idiopático, 306
  con gastritis, 163
  con hematoquecia, 416
  con hemocromatosis, 225
  con hemorragia
    digestiva, 172
    oculta, 403
    variceal aguda, 540
  con hepatitis
    alcohólica, 453, 454, 455
    crónica, 439
  con hepatocarcinoma, 573
  con hipertensión portal, 179, 408, 546, 547
  con ictericia, 651
  con incontinencia, 378
  con infección por VIH/SIDA, 227

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con insuficiencia
cardiaca congestiva, 349
hepática, 65, 594
renal, 594
con isquemia mesentérica, 285
con laringitis, 56
con lesión gástrica premaligna, 174
con lito biliar, 589
con neoplasia
colorrectal, 364
pancreática, 651
quística serosa, 643
con neuropatía pudenda, 377
con obesidad, 485, 682, 684
con osteoporosis, 482
con pancolitis, 250, 269, 358
con pangastritis, 174
con pirosis, 141
con poliposis
adenomatosa familiar, 358
juvenil familiar, 360
con proctitis, 269
con proctocolitis, 280
con proctosigmoiditis, 269
con prolapso, 399
rectal, 399
con reflujo laringofaríngeo, 57
con sangrado intestinal, 413
con seudoquiste, 642
con SIDA, 14, 136
con síndrome
de Budd–Chiari, 546
de inmunodeficiencia adquirida, 221
de intestino irritable, 275
de Kasabach–Merritt, 565
de von Hippel–Lindau, 642
con sobrepeso, 682, 683, 686
con tos crónica, 56
con trastorno digestivo crónico, 219
con tumor irresecable, 655
con úlcera
duodenal, 114, 195
péptica, 125, 171
con VIH, 6
coronario, 55
desnutrido, 223
geriátrico, 371
ictérico, 429, 430, 693
inmunodeprimido, 136, 409
obeso, 564, 684, 685, 686
trasplantado, 469, 548
paludismo, 427, 555
pancitopenia, 65
pancolitis, 227, 252, 279
ulcerosa, 358
pancreatitis, 284, 591, 632, 634, 693
aguda, 434, 513, 585, 588, 589, 590, 592, 593, 595, 631, 633, 635, 638, 639, 642, 682, 684
recurrente, 633
autoinmunitaria, 633, 637, 646, 651, 653
crónica, 240, 241, 243, 296, 631, 632, 638, 642, 648, 651, 653
hereditaria, 635, 649
familiar hereditaria, 632
hemorrágica, 516
paraduodenal, 646, 647
recurrente, 642
pancreolauril, 636, 637
pangastritis idiopática, 132
pantoprazol, 57, 63, 65, 66, 77, 125, 127, 183
papaverina, 352
papiloma, 195
papilomatosis biliar, 603
paracetamol, 435
parálisis gastrointestinal, 333
paraplejía, 567
parasitosis, 221
pargeverina, 222
parkinsonismo idiopático, 175
paromomicina, 227
paroxetina, 298
pelagra, 2
pemoline, 458, 459
pénfigo, 4
penicilamina, 39, 474
pentamidina, 618, 619
pentoxifilina, 455, 474, 501
perforación
duodenal, 693
esofágica, 33, 41
gástrica, 41
intestinal, 224, 285, 286, 337
vesicular, 595
perhexilina, 488
periadenitis mucosa crónica recurrente, 7
pericarditis, 44, 233, 504, 541
constrictiva, 242, 514, 536
periodontitis, 1
peritonitis, 39, 44, 323, 336, 517
bacteriana, 514, 517
espontánea, 516, 539
biliar, 589
espontánea, 517
micótica, 514
purulenta, 588
tuberculosa, 514
pielonefritis aguda, 593
pinaverio, 297
piocolecisto, 588
pioderma gangrenoso, 257, 259
pioglitazona, 499
pirazinamida, 458
pirfenidona, 474
pirosis, 21, 61, 113, 123, 289, 294, 647, 683
funcional, 54
piroxicam, 121, 153
pitiriasis, 567
plecanatide, 298
poliarteritis nodosa, 284, 620
poliartritis, 5
polimiositis, 233, 567
polimixina B, 167
polineuropatía, 8
poliomielitis, 22
pólipo, 180, 221, 308, 359, 362, 404, 611
adenomatoso, 195, 359, 360
colónicos, 153
en el recto, 367
gástrico, 77
gastrointestinal, 360
hamartomatoso, 359
hiperplásico, 359
juvenil, 359
maligno, 359
rectal, 386
poliposis
adenomatosa, 610
familiar, 360, 362, 606
atenuada, 360
gástrica, 194
hiperplásica, 359
poliquistosis ovárica, 685
porfiria, 504

cutánea, 567
tarda, 442
pouchitis, 265
prednisolona, 237, 464
prednisona, 8, 92, 206, 237, 264, 266, 276, 435, 466, 467, 468
preeclampsia, 175
procainamida, 618
proctitis, 406
actínica, 405, 417
posradiación, 279, 373
posterior a radiación, 391
ulcerosa, 385
proctosigmoiditis, 406
prolapso, 310
hemorroidal, 388
rectal, 376, 386, 397, 398, 399, 400, 401
proliferación microbiana, 336
propofol, 184
propranolol, 539
*Proteus*
*mirabilis*, 478
*vulgaris*, 391, 393
prucalopride, 298, 312, 314
prurito, 479
*Pseudomonas*, 251
*aeruginosa*, 393
púrpura trombocitopénica
idiopática, 169, 175
trombótica, 225

## Q

queilitis, 364
quemadura, 180, 587
por medicamentos, 4
quinidina, 23
quiste, 634, 635
de colédoco, 577
dermoide, 195
hepático, 561, 562, 563
hidatídico, 561
metastásico, 562
peribiliar, 562
pilonidal, 393
sebáceo, 360

## R

rabeprazol, 63, 65, 66, 125, 127
radiación pélvica, 374
ranitidina, 63, 64, 65, 76, 125, 154, 155, 183, 274, 618
raquitismo, 232
rash cutáneo, 8
reacción leucemioide, 351
rectocele, 306, 310, 316, 376, 399
rectorragia, 180, 385, 403, 406, 407, 408
recurrencia tumoral, 213
reflujo, 23, 51, 683
ácido, 56, 85
alcalino, 189
biliar, 132, 133, 136
de gas, 25
duodenogástrico, 119, 126, 143
gastroesofágico, 25, 30, 49, 55, 71, 72, 88, 91, 113, 115
crónico, 81
nasofaríngeo, 73
regorafenib, 212
regresión tumoral, 108
resistencia
a claritromicina, 168, 176
a la insulina, 443, 566, 685
a levofloxacina, 176
bacteriana, 223
reslizumab, 93
respuesta inflamatoria, 527
retención
rectal, 306
urinaria, 387, 389
retinitis pigmentada, 557
retinopatía, 634
ribavirina, 443, 446, 447
riesgo
cardiovascular, 479
de adenocarcinoma esofágico, 72
de aterosclerosis, 479
de cáncer, 84, 367
colorrectal, 268, 358, 359
de colon, 408
gástrico, 174
de carcinoma, 359
rectal, 358
de enfermedad de Barrett, 72
de infarto intestinal, 408
de insuficiencia hepática, 576
de malignidad, 213
de perforación del colon, 417
de resangrado diverticular, 404
de sangrado, 538
rifabutina, 176
rifampicina, 458, 474, 482
rifaximina, 225, 226, 278, 279, 297, 299, 548
rinitis, 91, 93
crónica, 89
risendronato, 121
ritonavir, 459
rituximab, 468
rocecadrotil, 223
rofecoxib, 153, 155
rosácea, 175
rosiglitazona, 499, 500
*Ruminococcus*, 292
ruptura de varices gastroesofágicas, 183

## S

*Sacharomyces cerevisiae*, 259
*Salmonella*, 220, 221, 285, 409, 619, 673
*choleraesuis*, 224
*enterica*, 224
*enteritidis*, 224
*minnesota*, 478
*paratyphi*, 224
*typhi*, 224, 578, 610, 611
*typhimurium*, 224
salmonelosis, 220, 224, 555
sangrado
anal, 407
colónico, 286
de tubo digestivo, 73
de varices esofágicas, 480
digestivo, 405
diverticular, 418
gastrointestinal, 294, 295, 414, 418, 518
agudo, 412
crónico, 407, 412
intestinal, 409, 410
por hemorroides, 418
por hipertensión portal, 542
por varices rectales, 418
rectal, 405
intermitente, 219
variceal, 181, 538, 540
agudo, 539

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sarcoidosis, 22, 31, 132, 137, 233, 481, 536
sarcoma, 17, 196, 209, 409, 579
  de Kaposi, 12, 410, 606, 673
  de partes blandas, 209
  embrional, 561
  gastrointestinal, 211
  hemangioendotelial, 578
  hepático, 578
  quístico, 562
sargramostim, 211
secnidazol, 557
sepsis, 222, 286, 461, 573
  pélvica, 387
septicemia, 41, 225, 388, 528, 590
serotonina, 148
sertralina, 274, 482
seudoacalasia, 31
seudoaneurisma, 635
seudomelanosis *coli*, 314
seudoobstrucción
  colónica, 343
  intestinal, 335
    crónica, 31, 32, 334, 343
      idiopática, 296
seudoquiste, 633, 634, 635, 638, 639, 642
seudotumor
  infeccioso, 641, 646
  pancreático, 646
*Shigella*, 220, 221, 225, 285, 409, 673
  *boydii*, 224
  *dysenteriae*, 224
  *flexneri*, 224, 676
  *sonnei*, 224
shigelosis, 224, 225
sibutramina, 498
SIDA, 6, 14, 391, 573, 606
sífilis, 22, 137, 425, 504
sildenafil, 32
silimarina, 455
simeticona, 297
síndrome
  anémico, 137, 180, 364, 426, 427
  carcinoide, 567, 579
  cardiodislipidémico, 486
  constitucional, 145
  de absorción intestinal deficiente, 232, 239, 247, 634
  de Alagille, 425
  de Allgrove, 29
  de ataxia–telangiectasia, 649
  de avitaminosis, 137
  de Barrett, 62, 65
  de Behçet, 5
  de Budd–Chiari, 513, 514, 541, 546
  de conductos evanescentes, 425
  de Cowden, 360
  de CREST, 410, 479
  de Crijer–Najjar, 424, 429
  de Cronkite–Canada, 360
  de Cushing, 260
  de diarrea acuosa inespecífico, 226
  de dolor epigástrico, 141
  de Down, 233
  de Dubin–Johnson, 424, 425, 428
  de *dumping*, 189
  de Ehlers–Danlos, 410
  de escurrimiento posterior, 56
  de Gardner, 360
  de Gilbert, 424, 428
  de hipersecreción, 121, 124, 126, 128
  de inmunodeficiencia adquirida, 152, 205
  de insuficiencia adquirida, 6
  de intestino irritable, 113, 141, 142, 218, 219, 225, 275, 289, 303, 306, 311, 357
  de la articulación temporomandibular, 294
  de Li–Fraumeni, 194, 649
  de Lucey–Driscoll, 424
  de Lynch, 361
  de malabsorción, 98, 295
    intestinal, 426
  de malestar posprandial, 142
  de Mallory–Weiss, 180, 188
  de meteorismo funcional, 114
  de Mikulicz, 7, 12
  de Mirizzi, 590
  de mola, 649
  de muerte súbita, 75
  de Oldfield, 360
  de Patterson–Kelly, 98
  de Peutz–Jeghers, 360, 409, 649
  de Plummer–Vinson, 14, 22, 98
  de poliposis del intestino delgado, 414
  de Reiter, 6
  de Rendu–Osler–Weber, 405, 410
  de Rotor, 424, 425, 428
  de rumiación, 75
  de Sandifer, 72, 73
  de Sjögren, 12, 175, 232, 233, 478, 479, 664
    juvenil, 31
  de Stevens–Johnson, 313
  de Sutton, 7
  de Sweet, 6
  de Turcot, 360
  de Turner, 410
  de Verner–Morrison, 647
  de Wernicke, 529
  de Zollinger–Ellison, 121, 124, 240, 241
  del intestino corto, 241
  diarreico infeccioso, 223
  disentérico, 553
  dispéptico, 133, 226
  espástico del piso pélvico, 306
  hepatorrenal, 455, 510, 515, 517, 518
  hiperdinámico, 543
  hipertensivo portal, 536
  metabólico, 486, 487, 563, 685
    X, 486
  nefrótico, 513, 514
  paraneoplásico, 567
  posembolización, 576
  pospolio, 22
  *sicca*, 442
  ulceroso, 113, 121, 122, 123
  urémico hemolítico, 223, 225
sinovitis, 463
sinusitis, 55, 73
  crónica, 73
sirolimus, 468
sobrecrecimiento bacteriano, 66
sobrepeso, 681, 683, 684
sobrepoblación bacteriana, 1, 126, 240, 241, 245, 247, 488
somatostatina, 183, 539, 540
sorafenib, 212, 569, 575
*Staphylococcus*

*aureus*, 393
*mutans*, 4, 5
*Streptococcus bovis*, 358
*Strongyloides*, 242, 246, 295
sucralfato, 64, 76, 126, 135, 146, 279, 280
sufentanilo, 184
sufrimiento hepático, 547
sulbactam, 517
sulfametoxazol, 23, 167, 224, 518
sulfasalazina, 263, 264, 276, 280, 619, 637
sulfato ferroso, 23
sulfonamida, 459
sulindaco, 121, 459, 619
sunitinib, 212, 214
sustancia cáustica, ingestión de, 35

## T

tabaquismo, 4, 52, 72, 114, 169, 174, 267, 274, 358, 566, 638, 648
crónico, 13
tacrina, 459
tacrolimus, 262, 467, 468
talasemia, 225
talidomida, 8, 262
tamoxifeno, 459, 486, 488, 569, 619
taponamiento pericárdico, 44, 197
taquicardia, 408
tegaserod, 148, 297, 312, 314
telangiectasia, 410
hemorrágica hereditaria, 405, 410, 504
telaprevir, 444
telbivudina, 439, 440, 441
temozolamida, 211
tenofovir, 439, 440, 441
teofilina, 23
terlipresina, 183, 418, 519, 539, 540
tetraciclina, 23, 127, 176, 226
tifoidea, 224
tinidazol, 176, 226, 227, 557
tiorfán, 223
tiotepa, 202
tiroiditis, 274, 465
autoinmunitaria, 463
tirosinemia, 425, 504
tiroxina, 4
tos crónica, 65
toxicidad hepática, 461
toxina botulínica, 33, 408
*Toxoplasma*, 619
translocación bacteriana, 595
trasplante
de hígado, 482, 518, 519, 542
de médula ósea, 221
hepático, 435, 437, 447, 457, 458, 461, 466, 467, 468, 472, 474, 475, 482, 521, 522, 533, 541, 546, 548, 563, 569, 570, 572, 573, 576, 577, 580
trastorno
de la motilidad intestinal, 218
digestivo crónico, 217
trauma
abdominal, 516
obstétrico, 373
perineal, 373
traumatismo, 587, 633
bucal, 7
craneoencefálico, 133
trazodona, 32
*Treponema pallidum*, 5, 132, 136
triamcinolona, 8
triclosan, 8
tricocéfalo, 398
trifluperidol, 343
trimetoprim, 23, 167, 224, 518
triquilemoma facial, 360
troglitazona, 458, 459, 499, 500
trombo intraluminal, 352
trombocitopenia, 417, 453, 541
autoinmunitaria, 478
trombocitosis, 453
tromboembolia pulmonar, 105
tromboflebitis
*migrans*, 567
migratoria, 197
recurrente, 650
trombosis, 153, 284, 536
aguda, 351
arterial, 351
de la arteria hepática, 472, 474
de la vena
esplénica, 634
porta, 540
esplénica, 536, 538, 635
hemorroidal, 386
mesentérica, 593
portal, 536, 575
tumoral, 570, 653
venosa, 351, 352, 353
mesentérica, 349
profunda, 647
trovafloxacina, 458
*Trypanosoma*
*brucei*, 478
*cruzi*, 31
tuberculosis, 22, 137, 240, 242, 391, 513, 536, 635
intestinal, 241
miliar, 646
pancreática, 646
tumor, 29, 180, 307, 404, 459
abdominal, 384
ampular, 641, 647
benigno, 1, 11, 561, 641
carcinoide, 66, 196, 409
cerebral, 22
colorrectal, 359, 362
de Blumer, 196
de colon, 361, 363
sigmoides, 367
de endometrio, 361
de glándulas salivales, 11
de Godwin, 12
de Klatskin, 605
de Krukenberg, 196
de mama, 361
de paladar, 13
de páncreas, 361
de Warthin, 11
del estroma gastrointestinal, 109, 209, 562
desmoides, 360
duodenal, 180
endocrino, 296
pancreático, 651
epitelial, 561
estromal, 210, 409
gastrointestinal, 409
gástrico, 193
hepático, 540, 561, 575
benigno, 565
maligno, 577
intestinal, 314, 409, 414
irresecable, 203

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfoepitelial benigno, 11
maligno, 1, 11, 221, 361, 367, 561, 641
de colon, 363
del hígado, 565
del tracto gastrointestinal, 210
metacrónico, 366
metastásico, 561
del hígado, 578
mixto maligno, 12
mucinoso, 203
neuroendocrino, 641, 646
neurogénico, 409
pancreático, 645, 647, 650, 651
maligno, 641
quístico, 561, 645, 653
rectal, 364
recurrente, 369
sarcomatoso, 109
sincrónico, 366
tumoración hepática, 458

## U

úlcera, 4, 67, 83, 121, 152
de Curling, 133
de Cushing, 133
duodenal, 113, 117, 125, 126, 133, 155, 163, 171, 180, 183
endoscópica, 158
esofágica, 67, 68
gástrica, 113, 125, 126, 133, 155, 163, 171, 183
gastroduodenal, 117
gingival, 8
necrótica, 7
péptica, 114, 115, 120, 122, 142, 145, 151, 156, 158, 163, 168, 169, 171, 180, 183, 188, 205, 639
duodenal, 113
gástrica, 113
rectal solitaria, 399, 404
ulceración
colónica, 404
esofágica, 184
gástrica, 133
gastrointestinal, 121
genital recurrente, 5
mucosa, 5
uremia, 142
uretritis no gonocócica, 6
uropatía obstructiva, 398, 518
urticaria idiopática crónica, 175
uveítis, 5, 257

## V

valproato de sodio, 378
vancomicina, 167, 226, 278
vapreotide, 539
varicela zoster, 5
varices
anorrectales, 408
colónicas, 404
esofágicas, 180, 187, 479, 535, 537, 544
esofagogástricas, 543, 567
gástricas, 180, 187, 538, 540
gastroesofágicas, 537, 538
rectales, 404, 537
recurrentes, 538
ruptura de, 179
vasculitis, 5, 233, 241, 283, 284, 353, 404, 460, 620, 633
cutánea, 434
vasculopatía, 408
vasopresina, 412, 418, 539, 540
*Vibrio*, 221
*cholerae*, 226
*parahaemolyticus*, 226
VIH, 6, 7, 8, 12, 205, 240, 277, 434, 552, 646
vipoma, 296, 641, 647
virus
de Epstein–Barr, 194
de inmunodeficiencia adquirida, 12
humana, 3, 5, 240, 488
del herpes, 2
visilimumab, 262
vitamina
A, 2, 173, 194, 243, 455, 458, 474, 479, 482
$B_1$, 5
$B_{12}$, 4, 5, 7, 66, 137, 232, 241, 242, 637
$B_6$, 5
C, 2, 8, 173, 194, 195, 358
D, 234, 237, 455, 474, 479, 482
E, 173, 358, 474, 479, 482, 498, 499
K, 417, 479, 482, 567
vitíligo, 463
vólvulus, 333

## X

xantelasma, 479
xantoma, 479
xilocaína, 639

## Y

*Yersinia*, 220, 221, 225, 241, 295
*enterocolitica*, 225, 274
*pseudotuberculosis*, 225
yeyunitis ulcerativa, 233, 235

## Z

zidovudina, 23