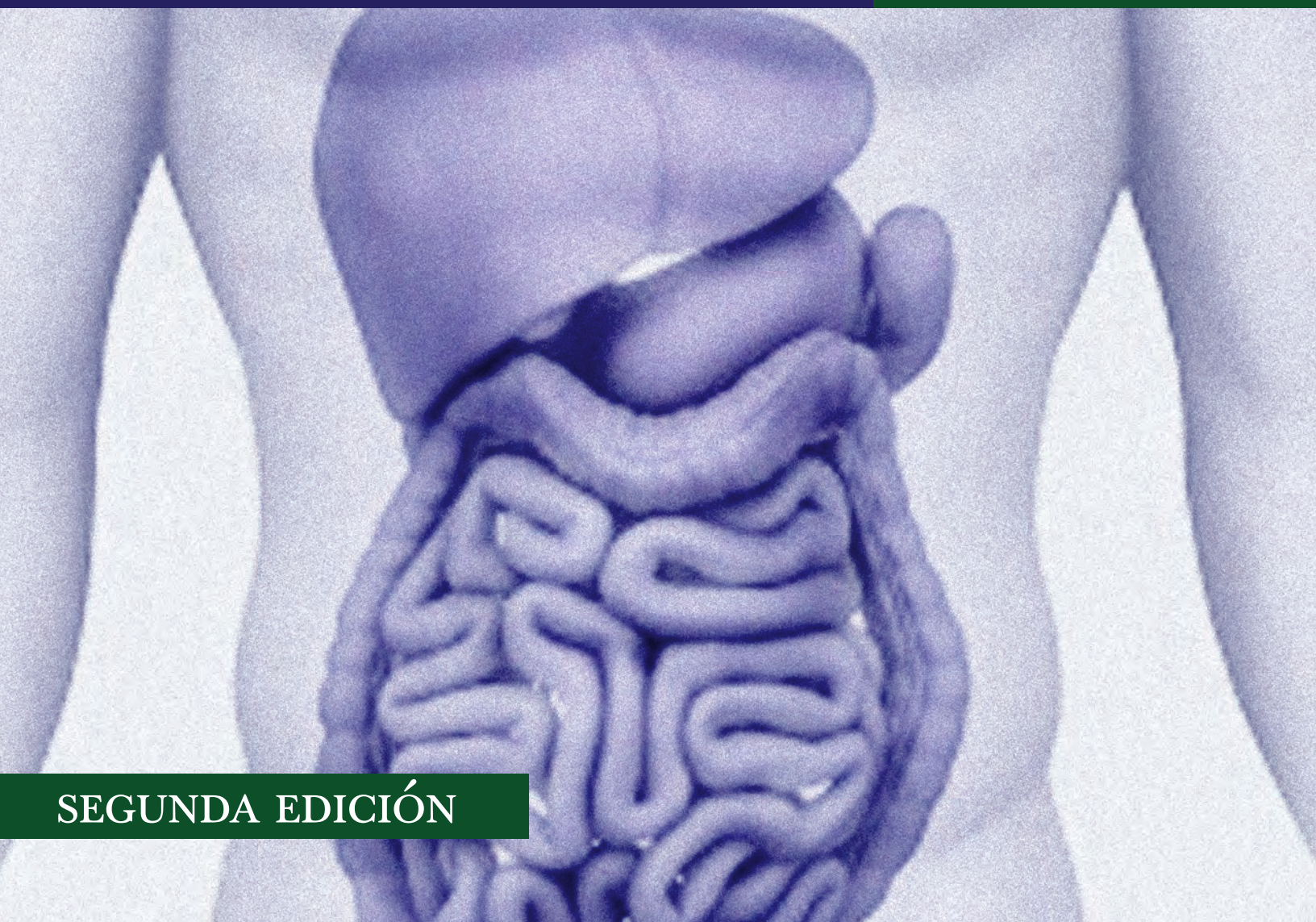
MANUAL DE GASTROENTEROLOGÍA CLÍNICA

Editores

Dr. Arnoldo Riquelme
Dr. Marco Arrese
Dr. Alberto Espino
Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic
Dr. Gonzalo Latorre



SEGUNDA EDICIÓN

Santiago de Chile
Diciembre 2015
Departamento de Gastroenterología
Dirección de Extensión
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Financiamiento: Fondos departamentales, Departamento de Gastroenterología
Ilustraciones diseñadas por Trinidad Hernández Eyquem

ÍNDICE

CAPÍTULO I: ENFRENTAMIENTO SINDROMÁTICO

1. Disfagia....pag.7
2. Enfrentamiento de la dispepsia y dispepsia funcional....pag.15
3. Dolor abdominal agudo....pag.22
4. Síndrome diarreico agudo....pag.30
5. Síndrome diarreico crónico....pag.38
6. Síndrome malabsortivo....pag.45
7. Constipación....pag.52
8. Enfrentamiento del paciente con ictericia....pag.57
9. Enfrentamiento al paciente con prurito....pag.63
10. Interpretación de exámenes de laboratorio hepático....pag.68
11. Ascitis....pag.78

CAPÍTULO II: ENFERMEDADES DIGESTIVAS

12. Enfermedad por reflujo gastroesofágico....pag.85
13. Trastornos motores esofágicos....pag.94
14. Úlcera péptica....pag.103
15. Infección por *Helicobacter pylori*....pag.111
16. Complicaciones gastrointestinales del uso de antiinflamatorios no esteroidales....pag.119
17. Hemorragia digestiva alta....pag.124
18. Cáncer gástrico....pag.136
19. Enfermedad celíaca....pag.149
20. Intolerancia a la lactosa....pag.158
21. Pancreatitis aguda....pag.164
22. Pancreatitis crónica....pag.172
23. Cáncer de páncreas....pag.181
24. Hemorragia digestiva baja....pag.188
25. Hemorragia digestiva de oscuro....pag.197
26. Síndrome de intestino irritable....pag.206
27. Cáncer colorrectal....pag.214
28. Enfermedad inflamatoria intestinal....pag.225
29. Enfermedad diverticular....pag.236
30. Diarrea asociada a antibióticos y *Clostridium difficile*....pag.243

CAPITULO III: ENFERMEDADES HEPÁTICAS

31. Cirrosis (definición, histopatología, causas y estudio) pag.253
32. Complicaciones no hemorrágicas del daño hepático crónico: ascitis y peritonitis bacteriana espontánea..pag.260
33. Complicaciones no hemorrágicas del DHC: síndrome hepato-renal y encefalopatía hepática....pag.266
34. Complicaciones hemorrágicas del DHC: várices esofágicas....pag.274
35. Enfermedades hepáticas autoinmunes....pag.286
36. Hepatitis viral crónica....pag.297
37. Hígado graso no alcohólico....pag.305
38. Enfermedad hepática por alchohol....pag.313
39. Hepatitis aguda viral....pag.322
40. Insuficiencia hepática aguda y trasplante hepático....pag.329
41. Lesiones hepáticas....pag.338
42. Litiasis vesicular....pag.354
43. Cáncer de vesícula y vía biliar....pag.364

CAPITULO IV: PROCEDIMIENTOS Y HABILIDADES

44. Paracentesis....pag.372

PRÓLOGO

La educación médica ha experimentado profundos cambios en los últimos 15 años. El módulo teórico de gastroenterología, que es parte del curso Integrado de Clínicas Médico-Quirúrgicas Capítulo de Gastroenterología MED401A, de la carrera de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, no ha estado ajeno a los nuevos imperativos educacionales y desde el año 2004, cuenta con un Manual de Gastroenterología, que en su primera edición, fue creado por el Dr. Marco Arrese.

En el año 2005, el módulo teórico experimentó un cambio sustancial con la incorporación de clases a los bloques de tubo digestivo y hepatología, que a su vez se alinearon con objetivos generales y específicos basados en competencias y un sistema de evaluación alineado con los contenidos de las clases presenciales.

En el año 2009, se realizaron cambios estructurales del curso, tendientes a contar con una mayor interacción de los alumnos con los contenidos o tópicos relacionados con la especialidad y se apoyó el estudio independiente mediante autoinstructivos en línea, seminarios de pequeño grupo y clases de integración sindromática que fueron bien recibidos por los alumnos, con comentarios muy positivos en las evaluaciones realizadas al finalizar el curso.

En el año 2011, se implementó un sistema de evaluación "*para*" el aprendizaje, que coloca en el centro del aprendizaje del alumno, la retroalimentación efectiva, mediante la revisión de las pruebas de tubo digestivo e hígado, lo cual permitió reforzar conceptos relevantes para la práctica profesional a futuro y detectar errores conceptuales frecuentes en esta etapa curricular, y que impactó significativamente en la mejoría de las calificaciones finales.

En este proceso de implementación de innovación en las áreas del diseño curricular basado en competencias, el uso de metodología de enseñanza y aprendizaje interactivo y el uso de las instancias de evaluación como parte del proceso de aprendizaje en lugar del mero uso de instrumentos de evaluación para "medir lo aprendido", participaron muchas personas, destacando el apoyo del Dr. Jaime Labarca, jefe del curso Integrado de Clínicas Médico-Quirúrgicas Capítulo de Gastroenterología MED401A (que se imparte en cuarto año de la carrera), el Dr. Marco Arrese, profesor jefe del módulo teórico de gastroenterología hasta el año 2009, editor del primer manual de gastroenterología y actual jefe de Departamento de Gastroenterología de la Pontificia Universidad Católica de Chile. En el equipo de trabajo, han participado las bioquímicas, Nancy Solís y Margarita Pizarro, y en el desarrollo del material instruccional, destaco a Juan Pablo Arab, Nicole Lustig, Alberto Sarfatis, Gonzalo Pérez, Eduardo Kattan, Catalina Figueroa, Rodrigo Julio, Gonzalo Latorre, Danisa Ivanovic-Zuvic y Luis Antonio Díaz.

El curso ha tenido un crecimiento sostenido y la calidad del material instruccional ha sido mejorado anualmente. Sin embargo, el Manual de Gastroenterología, se utilizó de manera complementaria, obteniendo mayor protagonismo el uso de los autoinstructivos, lo que trajo consigo la natural desactualización del manual.

Desde el año 2014, comenzó a gestarse un proyecto de actualización y modernización del manual de gastroenterología para contar con un material instruccional de calidad, para el apoyo del módulo teórico cubriendo los aspectos clínicos y fisiopatológicos de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo. En particular, se enfatizará la entrega de información relacionada con enfermedades digestivas de alta prevalencia en la población chilena que comparte muchos aspectos epidemiológicos con otros países latinoamericanos por lo que esperamos que este material sea de utilidad para estudiantes de pre y postgrado de otras universidades chilenas y latinoamericanas. La cobertura de los tópicos de Gastroenterología está orientada por los contenidos de los documentos "Perfil profesional del egresado de la Escuela de Medicina" del comité de Currículo de la Escuela de Medicina PUC y por el "Perfil de Conocimientos Comunes (Gastroenterología)" definido para el Examen Único Nacional de Conocimientos de Medicina (EUNACOM).

Adicionalmente, se integra el conocimiento requerido para el desarrollo de las actividades clínicas de la rotación ambulatoria y hospitalaria considerando como marco de referencia las 93 competencias del egresado de la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH) y las competencias propuestas por la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, en la reforma curricular que se inició el 2015.

Los capítulos incluidos en la segunda edición (2015) del manual de gastroenterología fueron escritos para entregar los conocimientos deseables para médicos no especialistas. En los capítulos se hace un énfasis en la aplicación de los conceptos fisiopatológicos y de patogenia de las entidades clínicas particulares así como las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de las mismas por parte del alumno. En esta versión incluimos material relacionado con la realización de paracentesis abdominal, que es el único procedimiento obligatorio para pregrado, y en el sitio web de la escuela de medicina de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, se encuentran disponibles videograbaciones que complementan la información teórica entregada en este manual.

En la creación de este manual participaron los docentes del Departamento de Gastroenterología, residentes de los programas de postítulo de Gastroenterología y Medicina Interna, así como el valioso aporte de alumnos de pregrado, quienes con gran dedicación y profesionalismo han actualizado capítulos antiguos o creados *de novo* capítulos que no estaban presentes en la primera versión del manual.

Esperamos que este manual sea de utilidad para quienes lo lean, y confiamos en que sea un aporte para la formación de médicos no especialistas en nuestra facultad, así como en otras facultades de Medicina de Chile y países de habla hispana, a través de cursos semi-presenciales como el nuestro, o como material de apoyo de cursos a distancia relacionados con nuestra especialidad, para mejorar el conocimiento actual de las enfermedades gastrointestinales y hepáticas, así como el mejor cuidado de los pacientes que sufren estas enfermedades.

Arnoldo Riquelme
Profesor Asociado
Departamento de Gastroenterología
Centro de Educación Médica
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

CAPÍTULO I

ENFRENTAMIENTO SINDROMÁTICO

ENFRENTAMIENTO CLÍNICO DE LA DISFAGIA

Carolina Pavez Ovalle

Gonzalo Latorre Selvat

Eugenia Morales Figueroa

Resumen

Disfagia se define como una dificultad o un malestar asociado al paso de los alimentos desde la boca al estómago, ya sea por un compromiso funcional de alguna de las fases de la deglución o por una lesión estructural de alguno de los órganos involucrados en la deglución. Clínicamente se distingue la disfagia alta u orofaríngea de la disfagia baja o esofágica. La disfagia orofaríngea frecuentemente es causada por alteraciones neuromusculares y la disfagia esofágica por tumores o alteraciones de la motilidad del esófago. Para el estudio de la disfagia orofaríngea, según el escenario clínico se utiliza la fluoroscopía con bario, nasofibroscopía y manometría faríngea y del esfínter esofágico superior. En cambio, para el estudio de la disfagia esofágica se utiliza la endoscopía digestiva alta y la manometría esofágica.

Definición

Disfagia se define como una dificultad o un malestar asociado al paso de los alimentos desde la boca al estómago. Para su adecuado reconocimiento, ésta debe ser distinguida de otros síntomas relacionados con la deglución.

La afagia corresponde a la obstrucción completa del paso de los alimentos de la boca al estómago, en donde generalmente los alimentos quedan retenidos en el esófago y constituye una emergencia médica. La odinofagia por otra parte, es el dolor producido durante la deglución, sin limitación al paso del bolo alimentario. El globus faríngeo se refiere a la sensación de ocupación de la faringe sin relación con la deglución de alimentos.

La disfagia puede ser clasificada de diferentes formas. Se distingue la disfagia alta u orofaríngea de la disfagia baja o esofágica. La primera se asocia a patologías que afectan a la faringe y al esfínter esofágico superior (EES). En ésta, la dificultad al paso de los alimentos es referida a la altura de la faringe. La segunda, se asocia a patologías que afectan al cuerpo esofágico y la unión gastroesofágica. En ésta la dificultad al paso de los alimentos es referida a nivel torácico o epigástrico.

Por otra parte, la disfagia puede ser clasificada según su curso y evolución. Así, es posible distinguir la disfagia lógica como aquella que dificulta inicialmente el paso de los sólidos y evoluciona posteriormente comprometiendo el paso de los líquidos, de la disfagia ilógica que no respeta este orden en su curso natural.

Epidemiología

Se desconoce la prevalencia de la disfagia en Chile. A partir de estudios poblacionales se ha estimado que su prevalencia en población occidental es un 6 a 11%. Ésta aumenta con la edad, se estima que afecta al 13% de la población mayor de 65 años de edad y afectaría hasta el 60% de pacientes institucionalizados.

Por otra parte se ha descrito que la presencia de disfagia orofaríngea asociada a aspiración se asocia a una mortalidad de un 45% a un año.

Debido a las graves patologías que pueden estar involucradas como etiología de la disfagia, la aparición de este signo debería motivar siempre una evaluación acuciosa.

Fisiología de la deglución

El proceso de la deglución consta de cuatro fases: preparación oral, oral, faríngea y esofágica (Figura 1).

Fase de preparación oral. Los alimentos son preparados para una deglución segura, a través de la masticación y su mezcla con la saliva por medio de la lengua y musculatura de la boca. El producto de esta fase es el bolo alimenticio.

Fase oral. El bolo es impulsado activamente hacia posterior por medio de la elevación de la lengua en contra del paladar y la contracción de la musculatura de la boca que asegura en adecuado selle de la cavidad oral.

Fase faríngea. Cuando el bolo alimenticio alcanza la faringe se gatilla el reflejo involuntario de la deglución. Se produce entonces una detención de la respiración, elevación del velo del paladar, contracción coordinada de la musculatura faríngea, cierre

de la glotis, aposición de cuerdas vocales y movimiento anterior y superior de la laringe para evitar la entrada de alimentos a la vía aérea y apertura del esfínter esofágico superior (EES). Normalmente este proceso se completa en menos de un segundo.

Fase esofágica. El bolo alimenticio avanza a través del esófago hasta el estómago, impulsado por los movimientos peristálticos involuntarios de la musculatura esofágica. Este proceso es coordinado con la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) para la entrada del bolo al estómago. Normalmente el paso del bolo hasta el estómago demora entre 6 a 8 segundos.

El órgano más importante en el proceso de deglución es el esófago. Funcionalmente el esófago puede ser dividido en tres regiones: el esfínter esofágico superior, el cuerpo esofágico y el esfínter esofágico inferior. Cada una de estas regiones tiene características fisiológicas y fisiopatológicas distintivas.

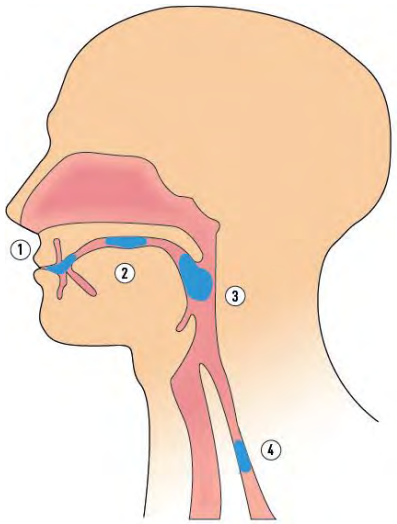


Figura 1. Fases de la deglución. (1) Preparación oral; (2) oral; (3) Faríngea; (4) Esofágica.

En el caso de los esfínteres, es posible identificar un tono de reposo, un fenómeno de relajación y su comportamiento en relación a diversos estímulos. En el caso del cuerpo esofágico, es posible estudiar la presencia o ausencia de ondas contráctiles y el comportamiento de propagación, amplitud, morfología y duración de estas.

1. Esfínter Esofágico Superior (EES)

El EES está constituido por músculo estriado, principalmente por el músculo cricofaríngeo (porción del músculo constrictor inferior de la faringe) y la musculatura de la porción más proximal del esófago. La inserción del músculo cricofaríngeo a la lámina cricoides (cara posterior del cartílago cricoides) confiere una conformación anatómica especial, que se representa funcionalmente como una zona de alta presión de aproximadamente 1 cm de largo (Figura 2). Debido a su unión al cartílago de la laringe el esfínter y la laringe deben moverse en conjunto.

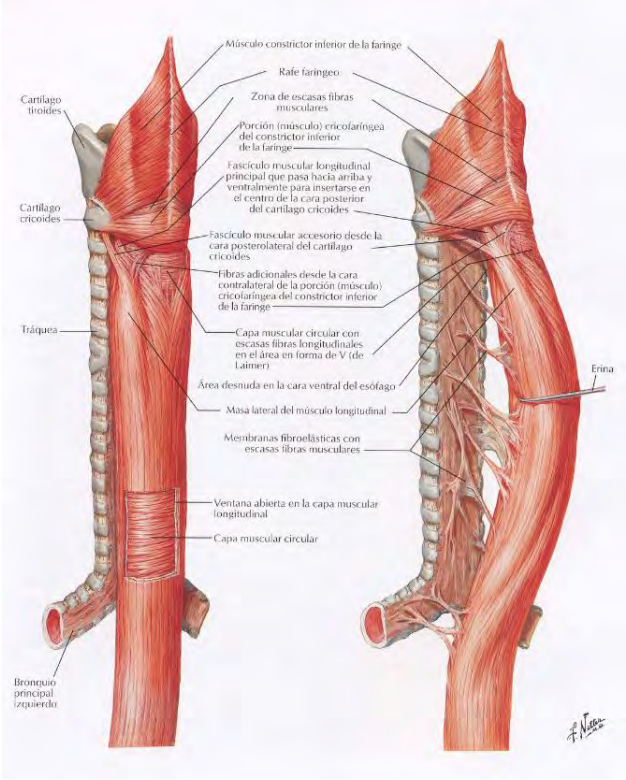


Figura 2. Musculatura esofágica

Se ha reportado en población normal valores de presión de reposo del EES desde 15 mm Hg en el límite inferior, hasta 250 mm Hg en el límite superior.

Diversos estímulos modifican la presión de reposo del EES. Entre estos se encuentran la distensión por balón del esófago tubular, emociones intensas y la respiración. Sin embargo, el estímulo más importante de modificación del tono del EES es la deglución. Mediante estudios fluoroscópicos se ha demostrado que el EES se relaja algunas décimas de segundo previo a su apertura para permitir el paso del bolo alimenticio.

2. Cuerpo Esofágico

El cuerpo esofágico tiene un largo de 20-22 cm y está compuesto por músculo estriado y liso. El 5-10% proximal del esófago está constituido por musculatura estriada, el 30-40% medio está constituido por una mezcla de musculatura lisa y estriada y el 50-60% distal está constituido principalmente por musculatura lisa.

El esófago posee una red neural, el plexo mientérico, situado entre las capas musculares longitudinal y circular. Esta red está constituida al menos por dos tipos de neuronas, unas excitatorias

y otras inhibitorias. Las primeras ejercen su acción sobre receptores colinérgicos, mientras que en las segundas está implicado principalmente el óxido nítrico y posiblemente, aunque en menor importancia, el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

La inervación extrínseca del esófago proviene del nervio vago. Las fibras musculares estriadas son inervadas por vías provenientes del núcleo ambiguo del nervio vago y las fibras lisas reciben aferencias del núcleo motor dorsal del vago, ambos ubicados a nivel del bulo raquídeo. Existen además fibras vagales eferentes que aportan inervación sensorial, de especial importancia en algunos estímulos que involucran al cuerpo esofágico, como por ejemplo la distensión.

La deglución en forma característica gatilla una onda de contracción primaria o propulsiva, que se propaga desde la faringe hasta el EEI, a una velocidad promedio de 2-4 cm/seg, con una amplitud promedio que varía entre los 35 y 180 mmHg. Además, es posible identificar una onda secundaria o de barrido, la cual no está asociado a la deglución, que aparece a cualquier nivel del esófago, secundario a distensión luminal.

La coordinación de estos fenómenos peristálticos permite que, en condiciones normales, el bolo sea propulsado por una onda de contracción hacia una zona caudal de menor presión del esófago que se encuentra en estado de inhibición post-deglución. La amplitud de esta onda debe ser suficiente para cumplir su función evacuadora del contenido esofágico. Se ha descrito que ondas con amplitudes menores a 30-40 mmHg son ineficientes para cumplir con esta función.

3. Esfínter Esofágico Inferior (EEI)

Aún existe discusión sobre la anatomía exacta de esta zona de alta presión, que por convención ha sido denominada EEI. Esta región esofágica de engrosamiento muscular está conformada anatómicamente por un anillo de musculatura circular que se dirige oblicuamente desde la curvatura menor hacia la curvatura mayor, la que proximalmente formará parte de la musculatura transversal del esófago, y por las fibras oblicuas del estómago. El EEI está situado generalmente dentro del hiato diafragmático y parte de la presión del EEI es aportado por la compresión extrínseca ejercida por el diafragma durante la inspiración.

El EEI tiene normalmente un largo que varía entre los 3 y 4 cm. Presenta un tono o presión de reposo que varía entre los 10-45 mmHg, con periodos de relajación transitorias intermitentes. Sin embargo, los valores de la presión de reposo presentan importantes variaciones interindividuales, especialmente debido a las condiciones y la técnica con las que se ha medido.

Las variaciones tónicas del EEI dependen no solo de su presión de reposo, sino que también de otros factores como estímulo neural y hormonal, presión intraabdominal, distensión gástrica, comidas y drogas. El comportamiento de relajación frente a la deglución del EEI es similar a la inhibición que se evidencia en el esófago posterior a la deglución. Los estímulos que modifican la presión del EEI se describen en la Tabla 1.

Fisiopatología

1. Alteraciones Motoras

Múltiples trastornos neuromusculares pueden comprometer la musculatura o inervación tanto de la faringe como el cuerpo esofágico.

Los trastornos de la motilidad esofágica pueden deberse a una onda peristáltica ineficaz o a una incoordinación de estas.

Tabla 1. Estímulos que modifican la presión del EEI.

Aumentan la presión	Disminuyen la presión
Gastrina	Bloqueadores de Canales de Calcio
Motilina	Teofilinas
Alfa Adrenérgicos	Morfina
Antagonistas Beta Adrenérgicos	Alcohol
Agonistas Colinérgicos	Chocolate
Antagonistas de Óxido Nítrico	Grasas
Domperidona	
Cisaprida	

Como se mencionó previamente, los rangos normales de amplitud de la onda peristáltica en el esófago varían entre los 30 y los 150 mmHg. En este contexto, una onda peristáltica que no supere los 30 a 40 mmHg será ineficaz en impulsar el bolo alimentario hasta el estómago. Esta situación puede darse en las condiciones descritas en la Tabla 2.

En cambio, se pueden identificar alteraciones de la morfología o del orden de propagación de la onda peristáltica y pueden ser causa frecuente de disfagia (Tabla 2). Por lo general esta alteración morfológica de la onda peristáltica no sobrepasa el 10-15% del total de las ondas de peristalsis primaria.

Tabla 2. Condiciones en donde se ve alterada la motilidad esofágica.

Alteraciones de la amplitud peristáltica	Alteración morfológica de la peristalsis
Enfermedades neuromusculares	Acalasia
Esclerosis lateral amiotrófica	Espasmos esofágicos
Dermatomiositis	Esofagitis eosinofílica
Polimiositis	Esófago en cascanueces
Esclerosis sistémica (CREST)	
Diabetes miellitus	

2. Obstrucción mecánica

Por otra parte, se debe considerar que la disfagia puede estar causada por lesiones luminales de la faringe o esófago, como es el caso de las membranas faríngeas y esofágicas (Sd. Plummer-Vinson) o del cáncer esofágico. En estas condiciones se presenta una obstrucción mecánica al paso del bolo alimenticio en su camino hacia el estómago.

De forma similar, la obstrucción mecánica del bolo alimenticio puede estar causada por una compresión extrínseca producida por una patología exrafaríngea o extraesofágica. Este es el caso de abscesos faríngeos, adenopatías cervicales, neoplasias mediastínicas, mediatinitis, aneurisma aórticos, entre otras causas que comprometen el lumen de los órganos involucrados en la deglución.

Aproximación clínica

La historia clínica es fundamental en el enfrentamiento del paciente con disfagia (Figura 3). A través de la anamnesis es posible distinguir la ubicación de la disfagia en el 80% de los casos. Se debe precisar el síntoma, identificar claramente la dificultad del paso de los alimentos y distinguir el cuadro de otros síntomas que pueden ser confundentes.

Una vez aclarada la presencia de disfagia se debe interrogar al paciente para precisar la altura de la disfagia, distinguiendo la disfagia alta u orofaríngea, de la disfagia baja o esofágica. La altura a la cual es referido el síntoma tiene relación con la ubicación anatómica del trastorno de base que produce el síntoma. Sin embargo, como se mencionó previamente, esta relación no es perfecta y lesiones del tercio distal esofágico pueden ser referidas a nivel superior.

La disfagia alta u orofaríngea, es descrita por los pacientes a la altura el cuello o de la faringe. Ésta refleja patologías que afectan a la faringe y esfínter esofágico superior (EES). Frecuentemente la disfagia manifiesta a esta altura está relacionada con trastornos que afectan a la musculatura estriada de la faringe o su inervación, generando dificultad para el inicio de la deglución. En estos casos la disfagia puede estar asociada a aspiración pulmonar o reflujo nasofaríngeo de los alimentos ingeridos. Es importante realizar un detallado examen físico de la cavidad bucal y la faringe de estos pacientes.

En cambio, la disfagia baja es descrita a nivel torácico o epigástrico. Ésta se asocia a patologías que afectan al cuerpo esofágico y la unión gastroesofágica. Habitualmente las molestias se manifiestan segundos después del inicio de la deglución. Se debe tener precaución pues la disfagia baja puede ser confundida con reflujo gastroesofágico o dolor torácico.

Luego de que ha sido aclarada la altura de la disfagia es importante determinar el carácter de la disfagia, es decir, si corresponde a una disfagia lógica o ilógica. Esta diferencia es fundamental en el enfrentamiento diagnóstico, ya que permitirá establecer una sospecha diagnóstica en cuanto a la etiología de la disfagia.

En el primer caso, la disfagia lógica, se debe interrogar detalladamente acerca de la progresión en la dificultad para deglutir alimentos de diferentes consistencias, desde la dificultad con alimentos sólidos secos, luego alimentos blandos o licuados y finalmente la dificultad para deglutir líquidos. Además de ser progresiva, suele ser de instalación insidiosa y constante en el tiempo, a diferencia de la disfagia ilógica que suele ser intermitente. Otro elemento importante a establecer es el tiempo de progresión, dado que las patologías malignas esofágicas presentan tiempos de instalación breves.

En el segundo caso, la disfagia ilógica, suele presentarse en pacientes jóvenes. Su evolución es prolongada en el tiempo y no es posible identificar un orden o una progresión en las características de los alimentos con los que se manifiesta la disfagia. Adicionalmente, la dificultad en la deglución puede ser intermitente, con períodos de mayor sintomatología o en algunos casos de instalación brusca y transitoria como ocurre en los espasmos esofágicos.

Las características del paciente, sus antecedentes mórbidos y los síntomas que acompañan a la disfagia son elementos adicionales de gran ayuda en la orientación diagnóstica (Tabla 3 y 4).

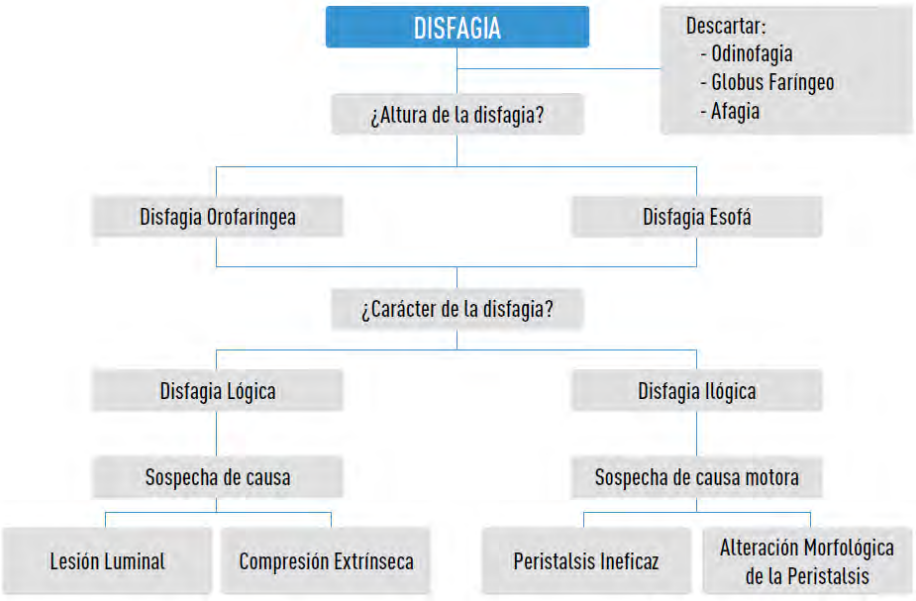


Figura 3. Algoritmo de enfrentamiento clínico de la disfagia.

Enfrentamiento Diagnóstico

1. Disfagia orofaríngea

Las causas más frecuentes de disfagia orofaríngea se describen en la Tabla 3.

El enfrentamiento de la disfagia orofaríngea depende de la enfermedad de base que presente el paciente. Por ejemplo, en el caso de pacientes con un accidente cerebrovascular reciente, lo principal es confirmar la presencia de disfagia con una prueba de deglución con agua. En cambio en pacientes con baja de peso u otro elemento que haga sospechar una lesión estructural o maligna, lo principal es realizar una nasofibroscopía que permita observar la anatomía faríngea y sus posibles lesiones (Figura 4).

Fluoroscopía con bario líquido. Se le administra bario líquido por vía oral al paciente y se observa la deglución por medio de video fluoroscopía (Rayos X) en tiempo real. Aportar importante información sobre la mecánica de la deglución, así como información anatómica acerca de los posibles segmentos comprometidos de la faringe y el área cricofaríngea. Además, permite establecer el riesgo de aspiración.

Nasofibroscopía. Se accede con una fibra óptica por vía nasal, lo cual permite la observación directa de la anatomía de la faringe y laringe. Permite identificar causas estructurales de disfagia orofaríngea, como neoplasias. Además es posible evaluar el riesgo de aspiración. Sin embargo, tiene un 20 a 40% de falsos negativos al compararse con la fluoroscopía con bario.

Manometría. Evaluación cuantitativa de la presión y tiempo de contracción y relajación de la faringe y el EES. Se utiliza en conjunto con la fluoroscopía con bario, o cuando esta resulta negativa, para obtener información funcional acerca de la mecánica de la deglución.

Tabla 3. Causas de disfagia orofaríngea y claves diagnósticas.

Causa de disfagia orofaríngea	Síntoma acompañante o antecedente mórbido
Alteración neuromuscular	
Accidente cerebrovascular	Inicio agudo, otras alteraciones neurológicas
Enfermedad de Párkinson	Síntomas extrapiramidales
Demencia	Deterioro cognitivo
Esclerosis múltiple	Disfagia intermitente junto a otros déficit neurológicos
Esclerosis lateral amiotrófica	Signos propios de la enfermedad
Miastenia gravis	Ptosis palpebral, signos propios de la enfermedad
Dermatomiositis	Lesiones cutáneas y alteraciones musculares
Distrofia muscular	Paresia proximal progresiva, signos propios de la enfermedad
Enfermedad tiroidea	Síntomas características y laboratorio
Lesión estructural	
Tumores	Baja de peso. Tabaquismo u otro factor de riesgo asociado.
Membranas o anillos	Desnutrición
Divertículo de Zenke	Halitosis, aumento de volumen cervical al deglutir
Infecciones o abscesos	Fiebre, trismus, alteración de la voz o sepsis
Bocio	Examen físico

Tabla 4. Causas de disfagia esofágica y claves diagnósticas.**Mecanismo inflamatorio e inmunoalérgico.*

Causa de disfagia esofágica	Síntoma acompañante o antecedente mórbido
Obstructiva: lesión de la mucosa esofágica	
Neoplasia esofágica	Baja de peso, compromiso del estado general, corta evolución, adenopatías
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (Estenosis esofágica péptica)	Historia previa de pirosis o regurgitación
Esofagitis infecciosa	Inmunosupresión
Esofagitis caustica	Ingestión de cáusticos, consumo de fármacos
Esofagitis actínica	Radioterapia
Anillos o Membranas esofágicos (Sd. Plummer-Vinson)	Palidez, glositis, atrofia mucosa bucofaríngea, esplenomegalia
Cuerpo extraño esofágico	Disfagia de inicio agudo
Obstructiva: lesión extrínseca o del mediastino	
Neoplasia esofágica	Baja de peso, factores de riesgo
Infecciones	Inmunosupresión
Lesiones vasculares	Antecedentes cardiovasculares
Trastorno motores esofágicos primarios	
Acalasia	Regurgitación de comida no digerida o saliva
Espasmos esofágico distal	Dolor torácico recurrente
Esófago hipercontráctil (Jackhammer)	Dolor torácico recurrente
Aperistalsis	ERGE severo, tos crónica, Enfermedad Pulmonar Intersticial

Trastornos motores esofágicos secundarios	
Esclerodermia	Alteraciones cutáneas, Raynaud
Diabetes mellitus	Inadecuado control metabólico, daño de órgano blanco
ACV	Déficit motor, demencia, antecedente de ACV
Enfermedades neurodegenerativas	Signos propios de la enfermedad
Esofagitis eosinofílica*	Jóvenes, sexo masculino, episodios de afagia

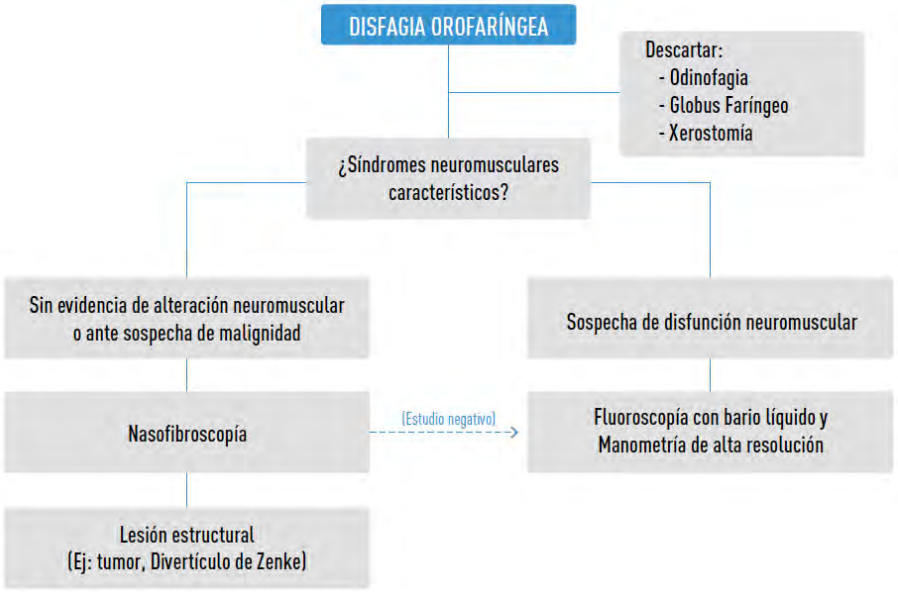


Figura 4. Enfrentamiento diagnóstico de la disfagia orofaríngea.

2. Disfagia esofágica

Las causas más frecuentes de disfagia orofaríngea se describen en la Tabla 4.

2.1 Obstructiva

Las principales etiologías son las lesiones pépticas y neoplásicas, siendo la principal preocupación cuando se presenta una disfagia baja las patologías neoplásicas. La historia del paciente puede aportar datos importantes en este sentido, tales como: corta evolución (menos de cuatro meses), disfagia lógica o progresiva y baja de peso. Sin embargo, si la disfagia es igual para sólidos o líquidos, ha existido por años, es intermitente y no existe baja de peso, son los trastornos motores la alternativa más probable.

Endoscopía digestiva alta. Generalmente es el mejor examen de costo beneficio para determinar la causa de la disfagia baja, debido a su alta eficacia diagnóstica. Adicionalmente, permite la posibilidad de tomar biopsias o proceder a maniobras terapéuticas inmediatas (dilatación o instalación de una sonda nasogástrica) para reestablecer la alimentación enteral, si fuera necesario.

Es importante considerar que no todas las lesiones luminales esofágicas serán de etiología neoplásica, por lo que se debe considerar, por ejemplo, la etiología infecciosa, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. En estos pacientes la candidiasis esofágica y las esofagitis causadas por citomegalovirus, herpesvirus u otras enfermedades por hongos son una causa importante de disfagia. La biopsia permitirá confirmar el diagnóstico y el tratamiento específico resolverá la disfagia.

2.2 Motora

Si inicialmente la clínica es sugerente de un trastorno de la motilidad esofágica o si la endoscopía digestiva alta no muestra

anormalidades anatómicas, se debe proceder a estudiar la motilidad esofágica de forma directa.

Manometría esofágica. En la práctica clínica se emplea la manometría esofágica para evaluar la fisiología de la deglución y sus alteraciones. En la manometría tradicional se posiciona un catéter con perfusión continua de agua lo que permite mediante un transductor de presión obtener un registro de las presiones intraluminales a lo largo del cuerpo esofágico y a nivel de los esfínteres esofágicos. Actualmente la existe la manometría de alta resolución que entrega mayor información que la manometría tradicional.

El estudio endoscópico también es de utilidad en el diagnóstico diferencial de pacientes con disfagia en la que se sospeche una causa motora.

Además, en pacientes jóvenes, de sexo masculino con disfagia y episodios de afagia se debe descartar, mediante las biopsias del cuerpo esofágico, esofagitis eosinofílica como causa de disfagia.

(Ver capítulo *Trastornos motores esofágicos*).

Referencias consultadas

1. Owen W. ABC of the upper gastrointestinal tract: Dysphagia BMJ 2001;323:850-853.
2. Talley NJ. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. Am J Epidemiol 1992;136:165–77.
3. Holland G, Jayasekeran V, Pendleton N, Horan M, Jones M, Hamdy S. Prevalence and symptom profiling of oropharyngeal dysphagia in a community dwelling of an elderly population: a selfreporting questionnaire survey. Dis Esophagus 2011;24:476–80. (11%)
4. Lind CD. Dysphagia: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin N Am 2003; 32: 553-575.
5. Nazar G, Ortega A, Fuentealba I. Evaluación y manejo integral de la disfagia orogaríngea. Rev. Med. Clin. Condes 2009;20(4):449-457.
6. Castell DO, Donner MW. Evaluation of dysphagia: a careful history is crucial. Dysphagia 1987;2:65–71.
7. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS. Localization of an obstructing esophageal lesion. Is the patient accurate? Dig Dis Sci 1995;40:2192–2196.
8. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckxstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, Lindberg G, Malfertheiner P, Salis G, Sharma P, Sifrim D, Vakil N, Le Mair A. World gastroenterology organisation global guidelines: Dysphagia-global guidelines and cascades update september 2014. J Clin Gastroenterol 2015;49(5):370-8.
9. Mujica VR., Conklin J. When it's hard to swallow. What to look for in patients with dysphagia Postgraduate Medicine 1999;105: 131-4.

*Figura 1 adaptada de: http://www.swallowsafely.com/chapter-2-excerpt/

ENFRENTAMIENTO A LA DISPEPSIA Y DISPEPSIA FUNCIONAL

Teo Feuerhake González

Carolina Pavez Ovalle

Resumen

La dispepsia corresponde a un síndrome caracterizado por dolor o malestar localizado en el epigastrio. La anamnesis está destinada a buscar etiologías frecuentes de dispepsia y a descartar la presencia de síntomas de alarma. El examen físico es característicamente normal o con sensibilidad epigástrica como hallazgo único. Una vez que se han descartado las etiologías frecuentes de dispepsia y se ha realizado una endoscopía digestiva alta sin hallazgos patológicos, se puede hacer el diagnóstico de Dispepsia Funcional según los criterios de Roma III. La Dispepsia Funcional tiene una prevalencia 25% y su fisiopatología está dada por hipersensibilidad intestinal y trastornos gástricos de vaciamiento y acomodación. Una vez realizado el diagnóstico, se debe iniciar una primera línea de tratamiento sintomático por un mes. En caso de que la sintomatología no mejore, se debe avanzar a una segunda línea de tratamiento y, de no mejorar, se debe derivar a un gastroenterólogo.

I. Enfrentamiento a la dispepsia

Definición

La Dispepsia corresponde a un síndrome, que se caracteriza por dolor o malestar localizado en el epigastrio. Es un síndrome frecuente que comprende múltiples etiologías. Su enfrentamiento clínico debe ser manejado por todo médico general.

Epidemiología

La prevalencia de la dispepsia es muy variable dependiendo de la población estudiada y de la definición utilizada en los distintos estudios. En estudios comparativos de distintas poblaciones, cuando se considera el término epigastralgia su prevalencia varía entre el 7% y el 34%. A su vez, cuando se utiliza una definición menos específica, como síntomas gastrointestinales en el epigastrio, se observa una prevalencia de entre el 23% y el 45%.

Etiopatogenia

La dispepsia puede ser causada por múltiples enfermedades o condiciones. En la Tabla 1 se describen las causas más frecuentes. La dispepsia funcional es una de las causas de dispepsia.

Es importante notar que la colelitiasis no se encuentra dentro del diagnóstico diferencial de la dispepsia. El cuadro clínico de la colelitiasis es el cólico biliar que corresponde a un dolor agudo, de intensidad fluctuante (cólico), ubicado en epigastrio e hipocondrio derecho, espaciado en el tiempo, irradiado al dorso, acompañado de náuseas y vómitos, razón por la cual no entra dentro del diagnóstico diferencial de dispepsia.

Sin embargo, existen pacientes con dispepsia que de forma concomitante presentan hallazgo de colelitiasis al realizar una ecotomografía abdominal. Un subgrupo de estos pacientes refiere alivio de sus síntomas una vez que se realizado una colecistectomía debido a colelitiasis sintomática propiamente tal. Se interpreta que aquellos pacientes presentaban colelitiasis sintomática y el malestar epigástrico obedecía a inflamación y motilidad contráctil de la vesícula biliar.

En cuanto a la situación en Chile, la Encuesta Nacional de salud 2009-10 establece la presencia de síntomas dispépticos a nivel nacional de un 3.4%.

Fisiopatología

Las sensaciones provenientes del tracto gastrointestinal, como plenitud post prandial, saciedad o dolor, que llegan a la corteza cerebral y por tanto se hacen conscientes, dependen básicamente de la tensión existente en la pared gástrica o duodenal y no de estímulos químicos. Es así como por ejemplo las grasas generan gran distensión en la pared gástrica y por tanto una sensación característica. La tensión de la pared dependen del grado de distensión del estómago (cuán lleno esté) y/o del grado de contracción del segmento muscular. Según la Ley de Laplace la tensión de la pared depende del radio (determinado por la distensión) y la presión.

El llenado gástrico que ocurre tras la ingesta de comida estimula sensores de tensión en la pared. Estos sensores generan descargas vagales hacia la médula espinal y el encéfalo, que a su vez envían señales de vuelta al sistema nervioso entérico vía nervio vagal permitiendo la distensión del estómago mediante la liberación de óxido nítrico. Este es el llamado reflejo vagovagal de distensión gástrica. Esta acomodación permite aumentar el volumen gástrico en 1-1,5 L sin variar la presión intragástrica. Cuando existen alteraciones en este proceso y el volumen del estómago aumenta de forma concomitante con la presión intragástrica, se generan síntomas de saciedad precoz y epigastralgia.

Tabla 1. Etiologías frecuentes de dispepsia.

Dispepsia funcional (DF)
Úlcera péptica
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
Pancreatitis crónica
Enfermedad celiaca
Cáncer gástrico
Gastropatía por medicamentos
Trastornos motores del tubo digestivo
Somatización
Simulación

Tras comer ocurre el vaciamiento gástrico en distintas etapas. Los líquidos se vacían rápidamente y los sólidos tienen un periodo de retardo correspondiente al periodo en que son molidos a partículas menores a dos milímetros que puedan atravesar el píloro. El concepto de gastroparesia hace referencia a un vaciamiento gástrico muy enlentecido, lo que también puede provocar molestas por retardo en el vaciamiento y aumento de la presión intragástrica.

Manifestaciones clínicas

La dispepsia es un síndrome que puede deberse a múltiples enfermedades. En base a sus características y síntomas asociados es posible guiar el enfrentamiento diagnóstico. En la Tabla 2 se presentan las principales etiologías con sus características clínicas. La dispepsia funcional es una entidad de diagnóstico por descarte de estas patologías. En cuanto al examen físico, este es por lo general normal o con sensibilidad epigástrica como hallazgo único. El hallazgo de masa abdominal palpable debiese orientar al clínico en cáncer gástrico u otro tipo de diagnósticos.

Enfrentamiento clínico

En primer lugar se debe caracterizar el síntoma, buscar síntomas acompañantes y hacer una anamnesis remota completa. Hay que buscar activamente signos de alarma, en especial en Chile dado la alta prevalencia de cáncer gástrico, por lo que el estudio endoscópico se debe realizar siempre cuando sea posible, en especial a mayores de 40 años. Los síntomas de alarma se describen en la Tabla 3. En aquellos pacientes sin síntomas de alarma y en donde el cuadro clínico no se enmarque dentro de alguna posibilidad del diagnóstico diferencial de dispepsia, se debe realizar de todos modos una endoscopía digestiva alta para hacer el diagnóstico de DF y comenzar su tratamiento. Si el cuadro clínico se enmarca dentro de algún diagnóstico diferencial se debe avanzar en el diagnóstico y tratamiento correspondiente. En aquellos pacientes con síntomas de alarma se debe solicitar estudio endoscópico con Endoscopía Digestiva Alta (EDA).

Tabla 2. Etiologías de dispepsia con sus características clínicas. ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

Etiología	Características
ERGE	La dispepsia se asocia a pirosis y regurgitación.
Úlcera péptica	La dispepsia puede durar días o semanas, se intensifica con el ayuno y disminuye con la ingesta de alimentos. Se puede acompañar de otros síntomas como plenitud postprandial, saciedad precoz, intolerancia a alimentos ricos en grasa, náuseas y vómitos ocasionales.
Pancreatitis crónica	La dispepsia es intensa, postprandial, frecuentemente asociado a diarrea, que puede ir acompañada de esteatorrea. Generalmente existe el antecedente de baja de peso significativa.
Cáncer gástrico	Puede estar asociado a síntomas de alarma (descritos más adelante) y al antecedente de cáncer gástrico en la familia.
Consumo de AINEs	Tanto AINEs como inhibidores selectivos de COX-2 pueden causar dispepsia incluso en ausencia de úlcera péptica. El fenómeno se explica por una respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica que lleva a una gastropatía que se puede expresar en un espectro de lesiones desde petequias hasta úlceras gástricas.***

*** Variados medicamentos, principalmente AINEs e inhibidores selectivos de COX-2 como suplementos de calcio, Metformina y diversos antibióticos, pueden causar dispepsia, incluso en ausencia de úlcera péptica para el caso de AINEs. El fenómeno se explica por una respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica que lleva a una gastropatía que se puede expresar en un espectro de lesiones desde petequias hasta úlceras gástricas.

Tabla 3. Síntomas de alarma asociados a la dispepsia.

SINTOMAS DE ALARMA
Inicio tardío de síntomas (>40-45 años)
Dolor nocturno
Baja de peso
Anemia
Evidencia de sangrado digestivo
Antecedente de úlcera péptica
Antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico
Uso de AINES
Signos de hemorragia digestiva

II. Dispepsia funcional

Definición

La dispepsia funcional (DF) corresponde a una enfermedad y es una de las causas más frecuentes de dispepsia. El consenso de Roma III la ha definido como la sensación epigástrica molesta caracterizada como saciedad precoz, plenitud postprandial, dolor epigástrico o ardor epigástrico, sin evidencias de condiciones estructurales que expliquen los síntomas, incluyendo una endoscopia digestiva alta sin hallazgos patológicos y con test de ureasa negativo.

Epidemiología

La DF tiene una incidencia de un 1% al año en estudios prospectivos y la prevalencia aproximada, en estudios llevados a cabo en diferentes países, es de aproximadamente un 25%. De los pacientes enfermos con DF, la mitad consultan una vez a lo menos en su vida, generalmente motivados por la intensidad del dolor epigástrico y la ansiedad que las molestias generan.

Etiopatogenia y fisiopatología

La fisiopatología de la DF está dada por tres componentes distintos que se superponen entre ellos, que corresponden a:

Mal vaciamiento gástrico. Contribuye en un 40% y corresponde a distintos grados de gastroparesia

Hipersensibilidad. Contribuye en un 30% y hace referencia a que los individuos con DF sienten mucho antes que los individuos normales al inflar un balón intragástrico

Trastorno de la acomodación. Contribuye en un 40% y hace referencia a que el estómago no se acomoda adecuadamente tras la ingesta de comida, aumentando su presión intragástrica

Los tres componentes de la DF no se relacionan bien con las formas de presentación clínica de la enfermedad y generalmente no se encuentran de forma aislada, es decir que, en un mismo paciente, se encuentran los tres componentes con diferentes grados de contribución.

En la población con DF existe una alta prevalencia de Helicobacter pilory, sin embargo, no existe asociación entre este y los trastornos fisiopatológicos de la DF. Helicobacter pylori tampoco se asocia a ninguna forma de presentación clínica, no afecta el vaciamiento gástrico y no afecta la acomodación gástrica. Sin embargo, el erradicar Helicobacter pylori tiene un rol marginal en modificar los síntomas de la DF. Existe un subgrupo de pacientes con DF que refiere alivio al erradicar Helicobacter pylori con NNT de 8. Se cree que esta asociación se debe al proceso inflamatorio de gastritis crónica activa secundaria a la infección por Helicobacter pylori.

Manifestaciones Clínicas

La plenitud postprandial, la saciedad precoz, el dolor epigastrio y el ardor epigástrico son síntomas característicos de la DF.

Se describen dos formas de presentación clínica: un grupo caracterizado por un síndrome de malestar postprandial relacionado a la ingesta de comida (con plenitud postprandial y saciedad precoz) y otro caracterizado por un síndrome de dolor epigástrico no relacionado a la ingesta de comida (con dolor y ardor epigástrico).

A continuación se describen otros síntomas frecuentemente observados en la DF, no incluidos en los criterios diagnósticos.

Distensión abdominal. Si bien es un síntoma frecuente en la DF, este corresponde a un síntoma más frecuentemente asociado a Síndrome de Intestino Irritable o a Constipación.

Náuseas y vómitos. Síntomas que si bien pueden estar presentes en algunos casos de DF, suelen tener un origen distinto, como por ejemplo en gastroparesia excesiva.

Eructos excesivos. Síntoma que suele reflejar aerofagia, frecuentemente encontrado en contexto ERGE, pero que también pueden encontrarse en algunos pacientes con DF.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos establecidos por Roma III se encuentran presenten en la Tabla 4. Se deben tener en cuenta que, con los criterios diagnósticos presentados, la DF corresponde a una patología de descarte, al contrario de otras patologías como el Síndrome de Intestino Irritable, que no necesitan el descarte activo de otras enfermedades con estudio endoscópico.

Dispepsia Funcional y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

En general, en individuos con dispepsia asociada a pirosis y/o regurgitación frecuente, es decir, dos o más veces por semana, se ha llegado al consenso que el diagnóstico es de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo, existen individuos que no relatan pirosis ni regurgitación y sin embargo su malestar epigástrico es debido a ERGE de todas formas. Estos pacientes explicarían gran parte de pacientes que son catalogados como con DF y que responden al tratamiento del ERGE.

La prevalencia de pHmetría en 24 horas alterada en los individuos que son catalogados de DF es mayor que en la población general. Alrededor de un 20% de los individuos con DF tienen evidencias de ERGE, ya sea esofagitis y/o pHmetría en 24 horas alterada.

Tratamiento

Pese a que no existe acuerdo acerca del resultado de las medidas generales, se debe aconsejar sobre un estilo de vida saludable (cese del hábito tabáquico, disminuir la ingesta de alcohol, evitar el sobrepeso). Estas medidas en algunos pacientes pueden ayudar a la disminución de su sintomatología y de todas

formas brindan beneficios adicionales sobre el estado de salud general del paciente.

Se debe tener en cuenta siempre que el tratamiento farmacológico de la DF corresponde a un tratamiento sintomático. De modo que se debe explicar a los pacientes acerca del uso crónico de medicamentos.

Los Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) son efectivos hasta en un 50-60% de los pacientes con DF con presentación clínica de síndrome de dolor epigástrico, no así en el grupo con síndrome de malestar postprandial, en que el porcentaje de respuesta es muy variable. Posiblemente la presentación clínica de dolor epigástrico responde bien al tratamiento con IBP dado a que, un porcentaje importante de ellos presentaba ERGE.. En aquellos pacientes con síndrome de malestar postprandial, los proquinéticos, que corresponden a un grupo heterogéneo de fármacos que estimulan la contracción del músculo liso y mejoran el vaciamiento gástrico como la Cisaprida (actualmente en desuso por efectos adversos) o la Domperidona, pueden lograr alivio en un 57%.

De esta forma, se recomienda tratar la DF por tres a cuatro semanas con IBP, independiente de la presentación clínica, sabiendo que la sintomatología del 60% del total de pacientes mejorará. En caso de que la sintomatología no mejore, se debe continuar con IBP asociados a proquinéticos, con esto se espera que la sintomatología del 80% del total de pacientes mejore. También hay autores que plantean que, en pacientes con manifestación clínica de malestar postprandial, se puede plantear el iniciar su tratamiento con proquinéticos y en caso de refractariedad sumar un IBP. Habiendo cumplidos estos ciclos, en caso de no mejorar la sintomatología, los pacientes deben ser derivados a re-evaluación por un Gastroenterólogo.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de DF.

Debe incluir uno o más de los siguientes síntomas:
a. Plenitud postprandial: sensación de estar satisfecho luego de comer, centrada en el epigastrio.
b. Saciedad precoz: sensación de estar satisfecho ante poca cantidad de comida.
c. Dolor epigástrico.
d. Ardor epigástrico.
Sin evidencias de enfermedad que explique los síntomas, incluyendo EDA sin hallazgos patológicos.
A lo menos tres meses con síntomas presentes.
Síntomas deben estar presentes en un periodo de lo menos seis meses previos al diagnóstico.

Figura 2. Resumen conceptual de enfrentamiento a la dispepsia.

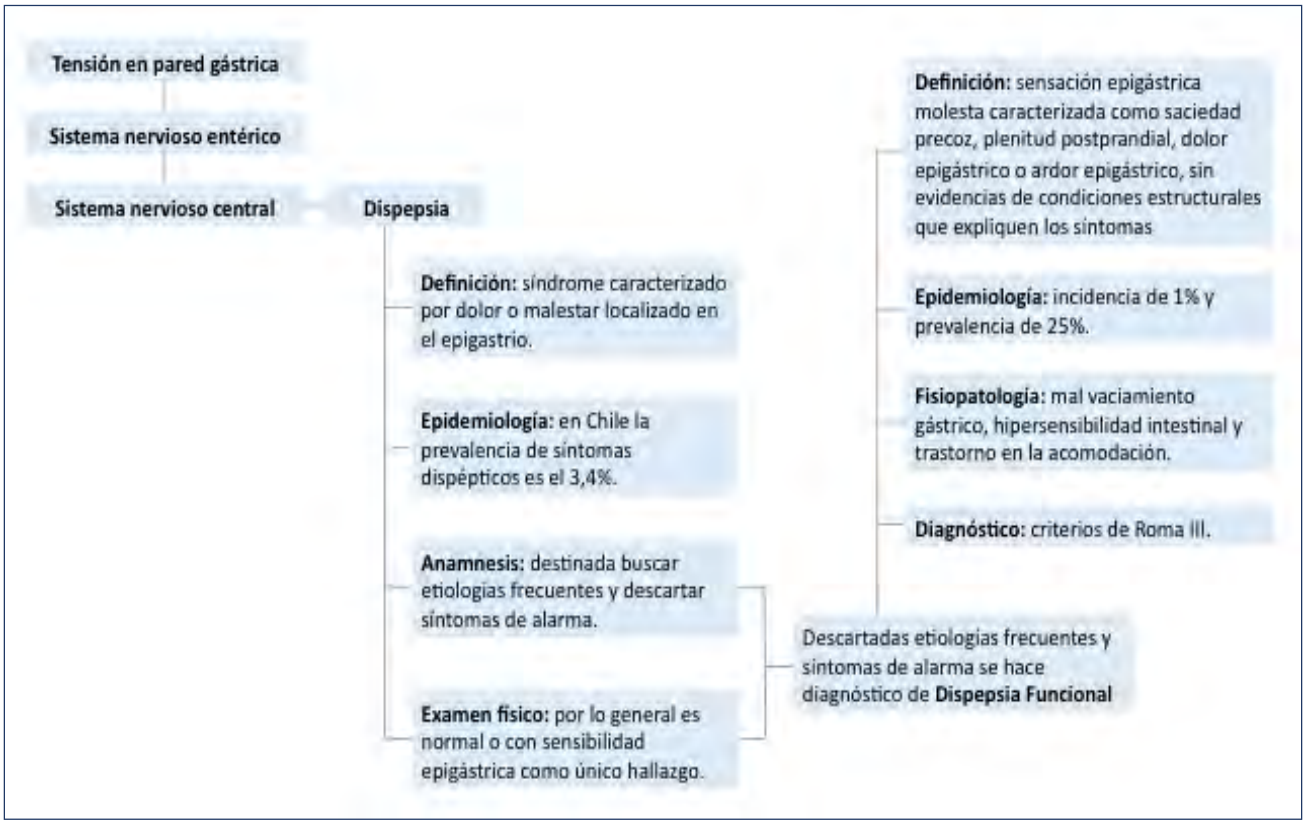


Figura 3. Mapa conceptual de la caracterización de la dispepsia y dispepsia funcional.

Referencias consultadas

1. Mahadeva S, goh Kl. epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective.World J gastroenterol. 2006;12:2661-6.

2. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile – Encuesta Nacional de Salud 2009-10.

3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. "The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus". Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900.

4. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. "Functional gastroduodenal disorders". Gastroenterology. 2006;130(5):1466.

5. Camilleri M." Clinical practice. Diabetic gastroparesis. ".N Engl J Med 2007 Feb 22;356(8):820-9.

6. 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(2):296.

7. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, Masaoka T, Törnblom H, Simrén M, Van Oudenhove L, Tack JF. "In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity". Gastroenterology. 2013 Sep;145(3):566-73.

8. Saslow SB, et al. "Influence of H. pylori infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers". Dig Dis Sci 1998; 43: 258

9. Tucci A, et al. "Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia". Gastroenterology 1992; 103:768 d.

10. Talley NJ, et al. "What role does Helicobacter pylori play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against H. pylori being associated with dyspeptic symptoms". Gastroenterology 1997;113(6 Suppl):S67

11. Moayyedi P, et al. "WITHDRAWN: Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia". Cochrane Database Syst Rev 2011;Feb 16;(2):CD002096.

12. Locke III GR, et al. "Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota". Gastroenterology 1997; 112: 1448

13. KlauserAG, et al. "What is behind dyspepsia?".Dig Dis Sci 1993;38:147

14. Farup PG, et al. "Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern". Scand J Gastroenterol 1999;34:575

15. Small PK, et al. "Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia". Gut 1995;36(2):189

16. Quigley EM. "Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both?". Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(Suppl 1):S13

17. N Talley, K Lauritsen. "The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies ". Gut 2002;50(Suppl IV):iv36–iv41

18. Heading RC. "Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review." Scand J Gastroenterol Suppl;231:3-8, 1999.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO

Rodrigo Tejos Sufán

Dr. Fernando Crovari Eulufi

Dr. Manuel Álvarez Lobos

Resumen

El dolor abdominal agudo se define como dolor abdominal repentino y con una duración inferior a las 48 horas. Este puede ser estimulado por diferentes vías: visceral, somático y referido. En el enfrentamiento clínico, la mnemotecnia "ALICIAS" es de utilidad para no olvidar aspectos importantes de la anamnesis. El examen físico debe ser realizado de forma cuidadosa, comenzando por la evaluación general y terminando en pruebas semiológicas específicas. Se debe recordar que los signos de irritación peritoneal no siempre se encuentran presentes, sobre todo en población geriátrica. Las causas de dolor abdominal son múltiples y se pueden agrupar según la ubicación del dolor. Es importante recordar que la elección de pruebas de laboratorio e imágenes varía en función de la situación clínica y se deben solicitar en base a nuestra sospecha clínica. Para el manejo de pacientes con dolor abdominal existen distintas opciones de manejo, las cuales se pueden elegir de acuerdo a patrones de presentación clínica.

Definición

El dolor es definido como una experiencia sensorial desagradable y establecer su origen cuando se localiza a nivel del abdomen puede presentar grados variables de dificultad debido a la diversidad y características anatómicas de los órganos contenidos en esta cavidad. El dolor abdominal agudo se define como dolor abdominal no diagnosticado previamente que surge de forma repentina y con una duración inferior a las 48 horas. Este cuadro clínico representa un espectro variable de condiciones que abarca desde enfermedades benignas y autolimitadas hasta urgencias quirúrgicas. El término "abdomen agudo" corresponde a un diagnóstico provisorio o *"de trabajo"*, que se utiliza para enfrentar una enfermedad caracterizada por dolor abdominal de etiología desconocida y de iniciación brusca que, dejada a su espontánea evolución sin tratamiento, podría conducir a la muerte del paciente.

El dolor abdominal es un motivo de consulta frecuente, llegando a representar entre un 5-10% de las visitas al servicio de urgencia en los Estados Unidos. En Chile no existen datos oficiales publicados, sin embargo estudios locales señalan cifras similares.

Etiopatogenia y Fisiopatología

El dolor abdominal puede ser estimulado por tres vías neurales:

- Dolor visceral: transmitido por fibras nerviosas C que encuentran comúnmente en el músculo, periostio, mesenterio, el peritoneo y las vísceras. La distensión de una víscera estimula los nervios localmente, iniciando un impulso que viaja por fibras nerviosas aferentes del sistema nervioso autónomo al tracto espinal y al sistema nervioso central (SNC). Las fibras nerviosas de los diferentes órganos abdominales se sobreponen y además transmiten estímulos aferentes sensoriales a ambos lados de la médula espinal lo que da cuenta de la poca especificidad del malestar. Es percibido como un dolor difuso, sordo, mal caracterizado, generalmente en epigastrio, periumbilical o en la zona media suprapúbica. También es más probable que tengan una mayor variación y duración en comparación con el dolor somático.

- Dolor somático: transmitido por nervios somáticos de fibras A-δ en el peritoneo parietal, músculo o piel unilateralmente a la médula espinal de T6 a L1, habitualmente es un dolor bien localizado e intenso (epicrítico). Los procesos intraabdominales manifestarán dolor somático si la víscera comprometida presenta un proceso inflamatorio que toca el componente inervado (peritoneo parietal).

- Dolor referido: participan nervios aferentes de diferentes sitios que comparten vías a nivel central, por ejemplo, la pleura parietal y la pared abdominal. Es un dolor en zona alejada del

órgano enfermo. Se produce cuando hay una convergencia de las neuronas aferentes viscerales con las neuronas aferentes parietal de diferentes regiones anatómicas en las neuronas de segundo orden en la médula espinal en el mismo segmento de la columna vertebral.

Diagnóstico

La evaluación del dolor abdominal requiere un enfoque que se basa en la historia del paciente, examen físico y eventualmente, pruebas de laboratorio y estudios de imagen.

1. Historia clínica

Se debe tratar de obtener una historia lo más completa posible, ya que en la mayoría de los casos es la base de un diagnóstico certero. La historia debe incluir una descripción completa del dolor del paciente y los síntomas asociados. Elementos de la anamnesis remota como historial médico, quirúrgico y social también se deben buscar, ya que puede proporcionar información clave en el proceso diagnóstico. La literatura anglosajona propone como mnemotecnia clásica el "PQRST" (position, quality, region, severity, temporal factors). Una adaptación a nuestro idioma sería la mnemotecnia "ALICIAS":

A: Aparición (súbito, insidioso)

L: Localización

I: Irradiación

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

I: Intensidad

A: Agravantes, atenuantes.

S: Síntomas asociados

Aparición

El dolor de inicio súbito, sobre todo si es grave, debe hacernos sospechar de inmediato en una potencial patología grave intraabdominal. Así mismo el dolor que despierta al paciente del sueño debe ser considerado grave hasta que se demuestre lo contrario. La consideración más importante es una emergencia vascular tal como un aneurisma roto de aorta abdominal (AAA) o disección aórtica. Otras consideraciones para el dolor de inicio agudo incluyen una úlcera perforada, vólvulo, la isquemia mesentérica y la torsión; sin embargo, estas condiciones también pueden ocurrir sin un inicio agudo. Por el contrario, procesos infecciosos o inflamatorios frecuentemente tienen un inicio insidioso.

Localización

La localización del dolor puede ser bastante orientadora de la causa del dolor, por lo que debe ser uno de los elementos más importantes a reconocer en la anamnesis. En la sección *Etiologías* se presentan las distintas patologías según su presentación típica en las distintas regiones del abdomen.

Existen ciertos cuadros clínicos con características semiológicas que vale la pena conocer. En el caso del cólico nefrítico, es una rareza un paciente que presente un dolor que atraviese la línea media. Por otro lado, el dolor migratorio (epigastrio a fosa iliaca derecha) es posiblemente el elemento de mayor seguridad en el diagnóstico de apendicitis aguda. De este mismo modo, un paciente que inicia el dolor en fosa ilíaca derecha (FID), en particular si es mujer, hace más dudoso su diagnóstico (considerar la ovulación hemorrágica, la anexitis u otros procesos ginecológicos dentro del diagnóstico diferencial). Entre los dolores agudos supraumbilicales debe tenerse presente la patología biliar [particularmente frecuente en Chile], la enfermedad ulcerosa péptica y la pancreatitis aguda. El dolor de estructuras retroperitoneales, como la aorta y los riñones, generalmente es referida en la parte posterior del abdomen. Por otro lado, frente a un dolor repetitivo y de localización variable, deben considerarse los trastornos digestivos funcionales.

Irradiación

Es la transmisión o propagación del dolor. Existen irradiaciones típicas, como las del cólico biliar (hipocondrio, irradiado a epigastrio y dorso) pancreatitis (dolor abdominal supraumbilical en faja, irradiado a dorso) y cólico renal (dolor lumbar, irradiado hacia cara anterior del abdomen en dirección a región inguinocrural).

Carácter

Aunque en ocasiones no es fácil para el paciente describir la sensación de dolor, debemos realizar preguntas abiertas y ofrecer algunas opciones sin influir en la decisión del paciente con el fin de evitar sesgos. Existen asociaciones que nos pueden orientar como el dolor cólico (ascenso lento hasta un máximo, para decrecer paulatinamente) en obstrucción intestinal, patología infecciosa benigna gastrointestinal, patología biliar, ureterolitiasis, etc. El dolor sordo o persistente de baja

intensidad, es característico de fenómenos neoplásicos. El dolor pulsátil es descrito en abscesos.

Intensidad

El dolor de gran intensidad aumenta la sospecha de una causa grave subyacente, sin embargo un dolor de baja-mediana intensidad no excluye totalmente una enfermedad grave, especialmente en pacientes de edad avanzada. Entre los dolores abdominales más intensos se encuentra el aneurisma de aorta abdominal roto, aneurisma disecante de la aorta, pancreatitis aguda, accidente vascular mesentérico, cólico nefrítico, perforación de víscera hueca (úlcera péptica perforada, diverticulitis perforada, pertitonitis de cualquier causa), necrosis intestinal por isquemia, vólvulo o adherencias.

Agravantes / Atenuantes

Se definen como factores o condiciones que aumentan o disminuyen el dolor. Son de utilidad en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo. Crisis de dolor desencadenadas por comidas ricas en grasas y localizadas preferentemente en el hemiabdomen superior, nos debe hacer plantear la patología biliar como una de las primeras opciones. Un cuadro de dolor después de una transgresión alimentaria puede darse en el contexto de una intoxicación alimentaria ("gastroenteritis aguda") o pancreatitis aguda. El dolor de un paciente que prefiere estar en movimiento para aliviar su dolor sugiere como diagnóstico un cólico nefrítico. Un paciente que permanece inmóvil en la cama por la intensidad del dolor o por su exacerbación con el movimiento, sugiere la presencia de una peritonitis o de una pancreatitis aguda. Por otra parte, un dolor epigástrico que se alivia con las comidas y se exacerba con el ayuno puede corresponder a patología péptica.

Síntomas acompañantes

Se debe preguntar por presencia y características de fiebre, anorexia, vómitos, diarrea y evidencias de sangrado de origen digestivo (hematemesis, melena, hematoquezia). La anorexia clásicamente se ha relacionado con apendicitis, sin embargo estudios han concluido que está presente sólo en un 68% de los pacientes, disminuyendo hasta un 20% en población de mayor edad. Es infrecuente que un cuadro de posible resolución quirúrgica se inicie con diarrea profusa y/o vómitos y posteriormente se inicie el dolor abdominal. El orden inverso es mucho más frecuente. La fiebre y evidencias de sangrado digestivo son síntomas acompañantes que otorgan mayor gravedad al cuadro, siendo necesario descartar patología intraabdominal de mayor relevancia.

2. Examen físico

El aspecto general es lo primero que observamos cuando nos enfrentamos a un paciente. Se debe prestar especial atención a la actitud, facie, movimientos espontáneos y patrón respiratorio del paciente. Las alteraciones en los signos vitales (frecuencia cardiaca, temperatura, presión arterial) son frecuentes y precoces y se correlacionan con la gravedad del cuadro, sin embargo, la presencia de signos vitales normales no excluye un diagnóstico grave. Aunque la fiebre suele indicar una causa infecciosa o complicación, puede estar ausente, en especial en el inicio del cuadro. Por ejemplo, la fiebre está ausente en más de 30% de los pacientes con apendicitis y en la mayoría de las personas con colecistitis aguda.

Examen físico abdominal

La inspección es importante para la detección de cicatrices quirúrgicas, cambios en la piel, incluyendo signos de herpes zoster, signos de enfermedad hepática (ej. Cabeza de medusa) y hemorragia (signo de Grey Turner: equimosis en el flanco proveniente de una fuente de sangrado retroperitoneal, signo de Cullen: azulado periumbilical en sangrado intraperitoneal). Con un abdomen distendido, la percusión permitirá la diferenciación entre la obstrucción del intestino grueso (timpanismo tipo tambor) y ascitis avanzada (matidez desplazable).

La auscultación puede revelar sonidos agudos en etapas tempranas de la obstrucción del intestino delgado o silencio abdominal en íleo o etapas tardías en el curso de cualquier catástrofe abdominal. Se han descrito soplos en la estenosis arteriales de la aorta, renal o mesentérica, sin embargo rara vez se logran apreciar en el contexto de un servicio de urgencias.

Pruebas de irritación peritoneal

La determinación de la presencia o ausencia de peritonitis es un objetivo primario de la exploración abdominal, desafortunadamente, los métodos para detectarla a menudo son inexactos. En la tabla 1 se exponen las pruebas clínicas para determinar compromiso peritoneal. El error más común en el examen físico del paciente con dolor abdominal agudo es realizar la palpación abdominal en forma ruda y profunda, lo que puede despertar dolor importante aún en pacientes sanos. La palpación debe ser suave y no debe lastimar al paciente.

Prueba	Descripción	Sensibilidad	Especificidad
Rigidez abdominal	Palpación abdominal suave revela rigidez, es decir, es difícilmente depresible a la palpación. Grado máximo: abdomen en tabla.	6-31%	96-100%
Defensa muscular	Contracción muscular a la palpación abdominal suave. Se sugiere realizar maniobras de distracción (ej. Hacer que paciente cierre los ojos y cuente qué comió ayer) para eliminar el componente voluntario.	13-69%	56-97%
Prueba de rebote o Blumberg	Depresión suave de la pared abdominal durante aproximadamente 15 a 30 segundos con liberación repentina. Se considera positivo si el dolor es mayor con la liberación.	80%	40-50%
Signo de Dunphy o prueba de la tos positiva	Solicitar al paciente que tosa. El signo es positivo si el dolor aumenta y el paciente realiza una expresión facial dolorosa (mueca) o si lleva las manos al abdomen.	78%	79%
Signo de Murphy	Se realiza una palpación profunda del hipocondrio derecho y se solicita al paciente que inspire. El signo es positivo si el paciente deja de inspirar por dolor.	65%	79-96%
Signo del psoas	Elevación y extensión de la pierna derecha contra la mano del examinador. El signo es positivo si hay aumento del dolor, lo que sugiere la irritación del músculo psoas por un proceso inflamatorio contigua al músculo.	16%	95%
Signo de Rovsing	Presión aplicada en el hemiabdomen inferior izquierdo evoca el dolor en el punto de Mc Burney (trazando una línea desde el ombligo a la EIAS derecha, en la unión del 1/3 inferior con los 2/3 superiores)	68%	58%

Tabla 1. Signos clínicos para evaluación de irritación peritoneal.

3. Laboratorio

La elección de pruebas de laboratorio varía en función de la situación clínica. Un recuento sanguíneo es apropiado si se sospecha una infección o pérdida de sangre. En sujetos con dolor en el cuadrante superior derecho, las pruebas de bioquímica hepática son importantes y en pacientes con dolor epigástrico, se recomienda solicitar amilasa y lipasa. La Proteína C reactiva (PCR) es de utilidad diagnóstica en caso de sospecha de apendicitis aguda, ya que un estudio de pacientes con sospecha de apendicitis encontró que un recuento de glóbulos blancos mayor a 10.000 asociado a un valor de PCR mayor a 8 tienen un gran valor predictivo positivo (LR+ 23,32).

Un análisis de orina debe ser obtenido en pacientes con hematuria, disuria y dolor en el costado. Una prueba de embarazo en orina debe ser considerado siempre en mujeres en edad fértil que consultan por dolor abdominal.

4. Imágenes

El apoyo con métodos de imagenología se debe realizar en forma racional y en la medida que se presenten dudas en el diagnóstico. Recordemos que gran parte de los cuadros quirúrgicos son de diagnóstico clínico. A modo de ejemplo, un paciente con una peritonitis difusa clásica no necesita una imagen, sino una laparotomía.

En el caso de que recurrir a exámenes de apoyo diagnóstico por imágenes, las recomendaciones generales para la selección del examen se muestran en la tabla 2.

Región abdominal	Examen imagenológico
Cuadrante superior derecho	Ecografía abdominal
Cuadrante superior izquierdo	TAC abdomen
Cuadrante inferior derecho	TAC abdomen con contraste
Cuadrante inferior izquierdo	TAC abdomen con contraste
Suprapúbico	Ecografía abdominal

Tabla 2. Recomendaciones para elección de exámenes de apoyo diagnóstico imagenológico. (Tabla adaptada de Cartwright et al.)

La ecografía se recomienda cuando un paciente se presenta con dolor en el cuadrante superior derecho. La tomografía axial computarizada (TAC) con contraste intravenoso se recomienda

para la evaluación de los adultos con dolor en el cuadrante inferior derecho e izquierdo. La diverticulitis sigmoidea es la causa más común de dolor en el cuadrante inferior izquierdo de los adultos y la TAC tiene una sensibilidad del 79 al 99 por ciento para esta patología. Por otra parte la TAC es mejor que la ecografía para el diagnóstico de la apendicitis y puede detectar causas extracolónicas de dolor abdominal. El dolor en el cuadrante superior izquierdo es causada por una variedad de condiciones clínicas; por lo tanto, las recomendaciones de imagen no son claras. Si la historia del paciente y el examen físico sugieren un origen esofágico o patología gástrica se recomienda una endoscopia digestiva alta o TAC con cortes gastrointestinales superiores. En otros pacientes con dolor en el cuadrante superior izquierdo, la TAC es útil porque proporciona una imagen del páncreas, el bazo, los riñones, los intestinos y los vasos sanguíneos abdominales.

Etiologías

Existe un largo listado de causas de dolor abdominal, las que podemos agrupar según la ubicación del dolor. A modo esquemático, se expondrán las causas de dolor abdominal según sean difusos, localizados en línea media o en los distintos cuadrantes del abdomen. (Figuras 1, 2 y 3 adaptadas de Nagle et al.)

Manejo

Al enfrentar un paciente con dolor abdominal agudo en el servicio de urgencias, se debe realizar paralelamente una serie de acciones primarias en conjunto con el proceso diagnóstico basado en la anamnesis, examen físico, pruebas de laboratorio e imágenes explicadas anteriormente.

- Monitorización/electrocardiograma: en pacientes inestables o de alto riesgo cardiovascular. No se deben olvidar cuadros coronarios (IAM) o vasculares como posible origen del dolor.

- Volumen: La administración de fluidos intravenosos se aconseja en pacientes con evidencias clínicas de sepsis o hipovolemia (shock o deshidratación).

- Oxígeno: Se aconseja en conjunto con la administración de volumen, en pacientes que tendrán resolución quirúrgica de urgencia y requieren una optimización previa.

- Accesos venosos: Además de su instalación, se recomienda solicitar exámenes en caso de que el paciente lo requiera. Recordar siempre que en pacientes que requieren volumen, debemos solicitar 2 accesos venosos con vía venosa de grueso calibre (ej:16 G). En pacientes que requieren sólo una vía para aporte de analgesia y/o exámenes, basta una vía 18-20 G.

- Analgesia: si bien en el pasado se cuestionaba que el uso de analgesia podría enmascarar cuadros quirúrgicos de dolor abdominal, hoy la medicina basada en la evidencia ha logrado concluir que el uso de analgesia en el dolor abdominal agudo no enmascara los hallazgos clínicos ni retrasa el diagnóstico y/o tratamiento15.

Luego del proceso diagnóstico y acciones primarias correspondientes, existen 4 opciones posibles de manejo:

1. Operación inmediata (cirugía ahora!)
2. Preparación preoperatoria y operación diferida (cirugía durante las próximas horas)
3. Tratamiento conservador con observación activa, fluidos intravenosos, antibióticos, etc
4. Alta domiciliaria y manejo ambulatorio

Esta última opción (alta domiciliaria) merece una consideración: muchos pacientes con dolor abdominal agudo son sometidos a un examen físico y a un estudio limitado para ser finalmente catalogados como “dolor abdominal inespecífico” o DAI y luego dados de alta. En el servicio de urgencias más de la mitad de los pacientes que se presenten con dolor abdominal agudo tienen DAI. Se debe recordar que los pacientes en los que se decida alta domiciliaria con el diagnóstico de DAI, tienen una probabilidad más alta de tener un diagnóstico orgánico subyacente, por ejemplo, algún cáncer abdominal. Por lo tanto, debe indicarse claramente al paciente la necesidad de realizarse mayor estudio de forma ambulatoria. Por otra parte, una gran mayoría de pacientes con dolor abdominal estarán en el contexto de cuadros infecciosos agudos, como síndromes diarreicos o estados virales, los cuales se deben enviar con alta domiciliaria, manejo sintomático y explicitar claramente signos de alarma para re-consulta precoz en el servicio de urgencias (fiebre, sangre en deposiciones, dolor abdominal progresivo, etc).

Existen 5 patrones clínicos de abdomen agudo que se deben identificar al evaluar a un paciente en el servicio de urgencias.

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

Cada uno de estos patrones requerirá una opción específica de acción. Así, resulta suficiente identificar el patrón clínico para saber que se debe hacer con el paciente.

Dolor abdominal y shock

Es el más dramático y el modelo clínico menos frecuente de abdomen agudo. Por lo general el paciente se presenta pálido y sudoroso, el dolor abdominal es intenso y se asocia a hipotensión. Las dos etiologías más comunes de este patrón clínico son la ruptura de un aneurisma de la aorta abdominal y el embarazo ectópico roto. La indicación es la operación inmediata (cirugía ahora!). No se debe desperdiciar tiempo en "preparaciones" o investigaciones subordinadas, por ejemplo una TAC.

Peritonitis generalizada

El cuadro clínico de la peritonitis generalizada consiste en dolor abdominal intenso y difuso en un paciente que se aprecia muy comprometido e intoxicado. El paciente generalmente yace inmóvil, tiene su abdomen sensible y con presencia de signos de irritación peritoneal. Se sugiere tener especial precaución en población geriátrica, puesto que pueden tener una musculatura abdominal débil y no mostrar los signos peritoneales clásicos. Además hay que tener precaución de no realizar la palpación abdominal en forma ruda y profunda, debe ser suave y no debe lastimar al paciente. Las dos causas más frecuentes de peritonitis generalizada en adultos son una perforación colónica por diverticulitis complicada y úlcera péptica perforada. En población pediátrica la apendicitis aguda perforada es la causa más común. El manejo es una adecuada preparación preoperatoria (volumen, oxígeno, antibióticos) y la cirugía en cuanto sea posible. La única excepción a esta opción es el paciente con pancreatitis aguda. Mientras la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda se presentan con sensibilidad epigástrica moderada-leve, ocasionalmente puede presentarse con un cuadro clínico que simule en casi todo una peritonitis difusa. Como medida preventiva, se aconseja solicitar Lipasemia/ amilasemia en cualquier paciente que se presente con síntomas abdominales importantes.

Peritonitis localizada

El paciente con peritonitis localizada, limita o restringe los signos al cuadrante del abdomen comprometido. En el cuadrante inferior derecho (CID), la causa más común es la apendicitis aguda. En el cuadrante superior derecho es la colecistitis y en el cuadrante inferior izquierdo es la diverticulitis. La peritonitis restringida al cuadrante superior izquierdo es infrecuente. Como regla general, la peritonitis localizada no siempre es una indicación para una cirugía inmediata. Por el contrario, cuando el diagnóstico está poco claro, puede tratarse inicialmente en forma conservadora con antibióticos endovenosos, analgesia, hidratación parenteral y observación activa por medio de exámenes físicos seriados en el transcurso de las horas. El tiempo es un excelente apoyo en estos casos, muchas veces al re-examinar a un paciente pueden encontrarse las claves diagnósticas que faltaban. Posteriormente se puede realizar la planificación quirúrgica correspondiente. La excepción universal y única a esta regla es una fosa ilíaca derecha sensible, donde el diagnóstico de trabajo es la apendicectomía y la cirugía está por lo tanto claramente indicada. Sin embargo no se ha demostrado que existen diferencias significativas entre realizar una apendicectomía antes de las 12 horas y entre 12-24 hrs. de presentación del cuadro.

Obstrucción intestinal

El cuadro clínico de obstrucción intestinal consiste en dolor cólico de ubicación central, distensión, vómitos y ausencia de deposiciones. Vómitos y dolor cólico son característicos de intestino delgado, mientras que distensión abdominal y ausencia de deposiciones es típico de obstrucción colónica. Hay dos opciones de manejo para estos pacientes: el tratamiento conservador (fluidos y descompresión intestinal con sonda nasogástrica) y el tratamiento quirúrgico después de una preparación adecuada. El tratamiento conservador sólo se debe instaurar ante la ausencia de signdos orientadores a complicación de la obstrucción que sugieren el compromiso isquémico del intestino o estrangulación, como son la presencia de un abdomen sensible, fiebre o leucocitosis progresivamente elevada. Ante estos signos la indicación de cirugía es clara e inmediata. Además a diferencia de la obstrucción de intestino delgado, la obstrucción de colon es siempre un indicador para cirugía.

Causas médicas importantes

Hay un gran número de causas no quirúrgicas que pueden ocasionar dolor abdominal agudo, dos de ella se deben tener siempre presentes: el infarto agudo al miocardio de pared inferior y la cetoacidosis diabética.

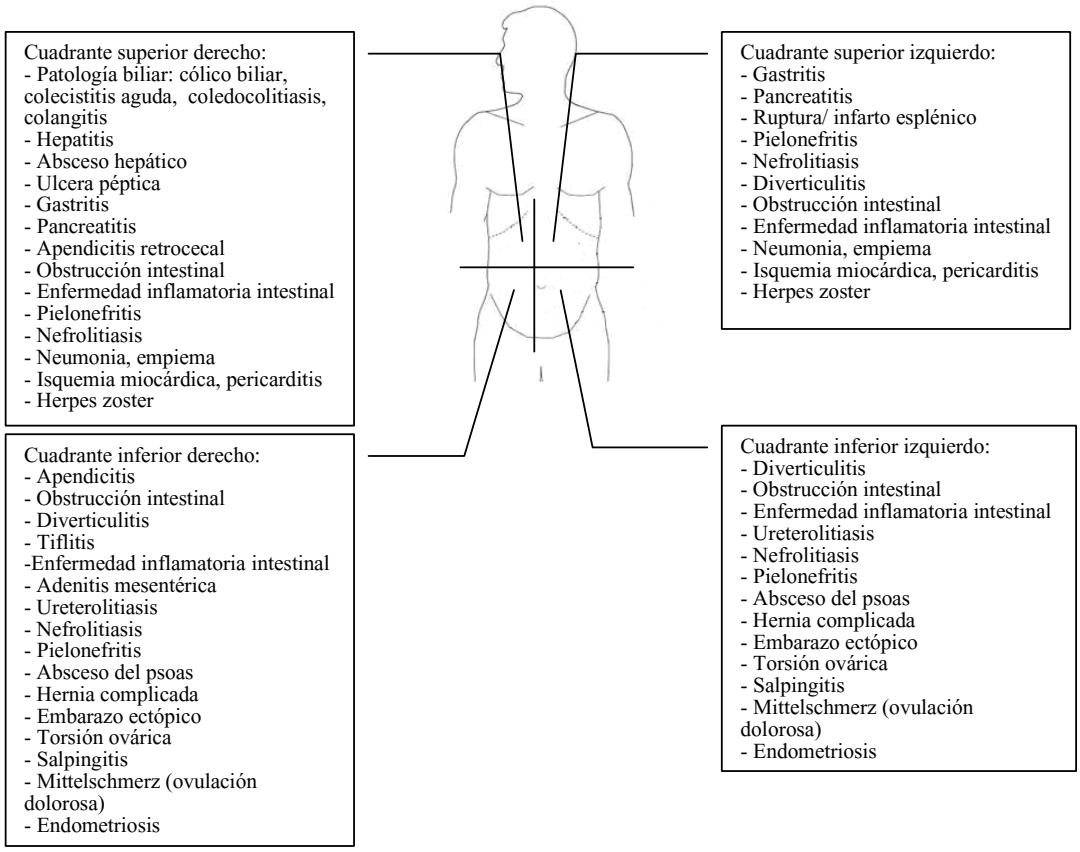


Figura 1. Etiologías del dolor abdominal según cuadrantes topográficos.

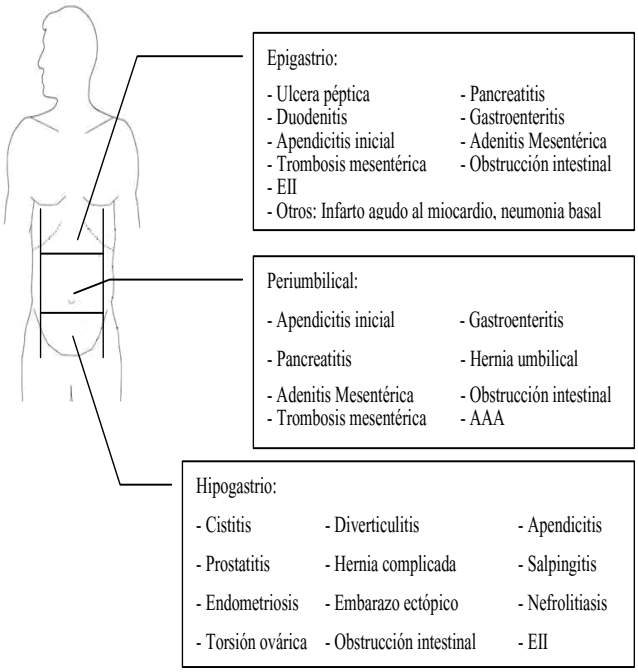


Figura 2. Etiologías del dolor abdominal en línea media.

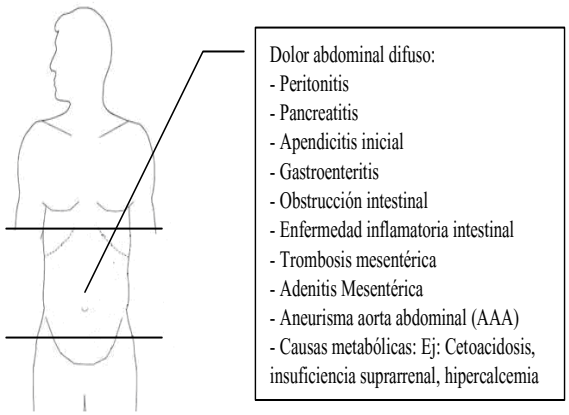


Figura 3. Etiologías del dolor abdominal difuso.

Referencias

1. Defilipppi C. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Capítulo: Dolor abdominal. Santiago: Sociedad Chilena de Gastroenterología, 2013. Pags. 21-25.

2. Nagle A. Acute abdominal pain, In: Ashley S, Wilmore DW, Klingensmith ME, Cance WG, Napolitano LM, Jurkovich GJ, Pearce WH, Pemberton JH, Soper NJ, editors. ACS surgery: principles and practice 2011. BC Decker: Chicago. IL, 2011.

3. Cartwright S, Knudson M. Evaluation of Acute Abdominal Pain in Adults. Am Fam Physician. 2008;77:971-978

4. Diagnostic approach and management of acute abdominal pain. Abdullah M1, Firmansyah MA. Acta Med Indones. 2012 Oct;44(4):344-50.

5. Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. Emerg Med Clin North Am. 2003;21:61

6. García E. "Perfil de Consulta del Servicios de Urgencia de Atención Primaria,-Padre Joan Alsina de la Comuna de San Bernardo". 2013. http://www.saludpublicachile.cl/

6. Publicaciones Medicina UC, vol 23, Nº3 1994: Mecanismo y vías del dolor. http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/dolor/mecanismosvias.html

7. Goic, A. Semiología Médica. 2nd ed. Santiago: Mediterraneo, 1999. Pags. 77-81.

8. Publicaciones Medicina UC, Pediatría hospitalaria. Dolor abdominal.

http://publicacionesmedicina.uc.cl/pediatriaHosp/DolorAbdominal.html

9. Macaluso CR, McNamara RM: Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. Int J Gen Med; 2012;5:789-97

10. Silen W. Method of diagnosis: the history. In: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen . New York: Oxford; 2010:18–27.

11. Hendrickson, M., Naparst, T.R. Abdominal surgical emergencies in the elderly. Emerg Med Clin N Am. 2003;21:937–969.

12. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? JAMA . 1996;2786:1589–1594.

13. Kraemer M, Franke C, Ohmann C, et al. Acute appendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review for the literature. Arch Surg. 2000;3835:470–481

14. Trowbridge RL, Ruttconski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? JAMA . 2003;289:80–86.

15. Manterola C1, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3)

16. Schein M, Saadia R, Rosin D. Schein's common sense emergency abdominal surgery. 2nd. New York: Springer; 2005. Pags 9-15.

17. Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, et al. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. Arch Surg . 2006;141(5):504-507.

SINDROME DIARREICO AGUDO

Manuel Álvarez Lobos

Danisa Ivanovic-Zuvic Seeger

Resumen

La diarrea aguda (DA) corresponde a deposiciones de consistencia disminuida y alta frecuencia de una duración menor o igual a 14 días. Es una patología frecuente, y se produce por disminución de la reabsorción de líquido, aumento de la secreción o aumento de la motilidad intestinal. Las causas más frecuentes son infecciosas (principalmente virales), pero también pueden deberse por medicamentos, tóxicos, sobrecarga alimentaria u otros. Es importante la evaluación del compromiso general del paciente, su estado de hidratación y características de la DA, en especial si es de características inflamatorias o no inflamatorias, lo cual determinará su manejo. La mayoría de los cuadros son autolimitados, no requieren estudio y se manejan con medidas de soporte, pero en casos específicos requieren estudio etiológico y necesidad de antibióticos empíricos. En pacientes con antecedentes de viajes, inmunosupresión o uso de antibióticos previos requieren un manejo más activo y específico.

Definición

Se define diarrea como una cantidad de deposición de más de 200 gramos en 24 horas. Clínicamente esto se manifiesta por la presencia de deposiciones de consistencia disminuida y alta frecuencia (mayor a 3 veces por día) debido al aumento en el contenido de agua.

Se diferencia la diarrea aguda (DA), la cual tiene una duración menor o igual a 14 días (habitualmente menos de 7 días), la diarrea en vías de prolongación, con una duración entre 15 a 30 días, y la diarrea crónica (DC), que se prolonga por más de 30 días.

La mayoría de las diarreas son de etiología infecciosa y autolimitadas. A medida que se prolonga la duración de la diarrea, la proporción de las etiologías no infecciosas aumenta.

En el caso de las diarreas en vías de prolongación se sugiere estudiar de forma inicial como DA. En base a los hallazgos, se debe decidir si prolongar el estudio como sospecha del inicio de una DC.

Epidemiología

La DA es una patología extremadamente frecuente. En Chile a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 un 18% de la población refiere haber presentado diarrea en los últimos 15 días. De quienes presentaron diarrea en un 58,1% de los casos ésta tuvo un día de duración, un 22,6% dos días y en un 14,8% tres días. En Estados Unidos se ha estimado prevalencias de diarrea en adultos de 3 a 7% al interrogar por DA en el último mes, similar a lo reportado en Alemania.

La DA presenta una elevada morbimortalidad en países no desarrollados. Sin embargo, esto ha disminuido con la introducción de mejores condiciones sanitarias, vacunación, prolongación de la lactancia materna, mejorías nutricionales y medidas terapéuticas como sales de rehidratación oral.

Etiopatogenia y Fisiopatología

El tracto intestinal normalmente permite el adecuado transporte, digestión y absorción de agua, nutrientes y electrolitos. En promedio ingresan 10 litros de agua al día al tracto gastrointestinal, constituidos por agua ingerida, alimentos y secreciones de las glándulas salivales, estómago, vía biliar, páncreas y duodeno. Se reabsorbe la mayor cantidad de agua en el intestino delgado (90%) y el 10% restante en el intestino grueso. Diariamente, solo 100 ml de agua se eliminan en las deposiciones.

En condiciones normales el intestino alberga una microbiota compuesta por bacterias anaerobias estrictas y levaduras, que corresponden al 60% de la masa fecal. Estas tienen un rol en la homeostasis y modulación inmune, tanto intestinal como sistémica, para la respuesta inmune innata frente a la injuria.

La causa más frecuente de DA son las infecciones virales. Solo 1,5 a 5,6% de los cultivos de pacientes con DA se identifican bacterias, sin embargo, éstos se asocian a diarreas más severas y su hallazgo ha aumentado con la introducción de PCR múltiples. En la Tabla 1 se especifican las diversas causas de DA.

La diarrea se produce ya sea por disminución de la reabsorción de líquido, aumento de la secreción o aumento de la motilidad intestinal.

A su vez, los agentes infecciosos pueden alterar la homeostasis intestinal desencadenando DA mediante diversos mecanismos:

Secreción de enterotoxinas (*V. Cholerae*, *E. Coli* enterotoxigénica). Inducen secreción por parte del intestino delgado.

Daño de superficie de reabsorción de microvellosidades (*Giardia lamblia*). Produce malabsorción de disacáridos.

Invasión del epitelio intestinal (*Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*). Genera inflamación y daño tisular.

Ingesta de toxinas preformadas en alimentos (S. aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringes, enterotoxina en marea roja, keilorrea del mero).

La principal vía de transmisión infecciosa de la DA es la fecal-oral. Existe predisposición de infección de alimentos por algunos microorganismos específicos, descritos en la Tabla 2.

Tabla 1. Causas de diarrea aguda.

Infecciosas	
Virus	Rotavirus, Norovirus, Adenovirus, Astrovirus, citomegalovirus, enterovirus, otros.
Bacterias	*Salmonella spp*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp*, *Yersinia enterocolítica*, *Vibrio cholerae y parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli spp*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile y botulinum*, *Bacilus cereus*, *etc.*
Protozoos	*Giardia Lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Criptosporidium*, *Isospora Belli*, *cystoisospora belli*
Hongos	*Candida*, *Histoplasma*, *Aspergillus*
Fármacos y tóxicos	
Laxantes, digital, colchicina, sales de oro, antibióticos, tiroxina, agentes colinérgicos, prostaglandinas, alcohol, intoxicación por metales pesados u por hongos silvestres, pesticidas organofosforados y herbicidas.	
Otras causas	
Enterotoxinas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*), marea roja, keilorra (mero), sobrecarga alimentaria, diarrea aguda funcional, brote inicial de una diarrea crónica, colitis isquémica, oclusión intestinal parcial.	

Tabla 2. Agentes causales de DA según su vía de transmisión.

Alimento	Microorganismo infeccioso posible
Agua	*V. Cholerae*, *G.lamblia*, *Cryptosporidium* sp, Norovirus.
Crema, mayonesa	*Staphylococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*.
Quesos	*Listeria* sp.
Pollo	*Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*.
Vacuno	*E. coli* enterotoxigénica.
Huevos	*Salmonella* sp.
Pescados y mariscos	*Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella*.
Arroz	*Bacillus Cereus*

Manifestaciones Clínicas

La anamnesis y el examen físico tienen gran relevancia en la evaluación de la DA. Es importante establecer la duración de la diarrea, frecuencia de las deposiciones y las características de esta, como la presencia de sangre, mucus o pus.

Se deben reconocer los síntomas acompañantes como vómitos, fiebre o dolor abdominal.

Además, es importante la forma de inicio y tiempo de latencia desde la ingesta del alimento sospechoso y el comienzo de los síntomas. En general, el inicio de síntomas más precoz se debe a toxinas bacterianas, luego virus y bacterias.

Por otro lado, consultar por ingesta de fármacos (antibióticos, laxantes, etc.), hospitalizaciones recientes, exposición a tóxicos, estado emocional, actividad laboral, contactos epidemiológicos y antecedentes de viajes.

Es importante conocer las comorbilidades, con especial énfasis en estados de inmunosupresión.

Algunos síntomas asociados pueden orientar al agente etiológico. La presencia de fiebre sugiere la presencia de un agente invasor (ej: *Shiguella*, *Salmonella*, *Campilobacter*), virus entéricos u organismos citotóxicos como C. *Difficile* o E. *Histolítica*. El desarrollo de artritis reactiva puede ocurrir luego del inicio de DA por Salmonella, Yersinia y Shigella por el desarrollo de anticuerpos contra epítopes compartidos entre la articulación y la bacteria.

Es importante diferenciar la DA de cuadros confundentes tales como la incontinencia fecal, la pseudodiarrea por impactación fecal (fecaloma) o hiperdefecación en pacientes con hipertiroidismo (aumento en frecuencia de deposiciones con consistencia normal).

En el examen físico se debe evaluar el estado de hidratación y volemia según lo descrito en la Tabla 3. Por otro lado, es importante verificar si el paciente tiene fiebre, o si presenta lesiones cutáneas que puedan estar asociados con síndromes diarreicos específicos (ej: petequias en extremidades inferiores propias del púrpura de Schonlein Henoch).

Tabla 3. Evaluación clínica de la deshidratación.

	Deshidratación Leve	Deshidratación moderada	Deshidratación Severa
Aspecto del paciente	Alerta, sed +	Alerta, sed ++	Somnoliento, sed +++
Pulso carotídeo	Normal	Normal	Débil
Pulso radial	Normal	Rápido y débil	Ausente o muy débil
Presión arterial sistólica	Normal	Normal o débil	Inferior a 80 mm Hg
Mucosas	Húmedas	Secas	Muy secas
Turgor de la piel	Normal	Disminuida	Muy disminuido
Ojos	Normales	Normales	Hundidos
Flujo urinario	Normal	Disminuido	Ausente o mínimo
Perdida peso corporal	4 – 5 %	6 – 9 %	10 % o más
Déficit hídrico estimado	40-50 ml / kg	60–90 ml / kg	100-110 ml / kg
Vía de aporte	Oral	Oral	Intravenoso

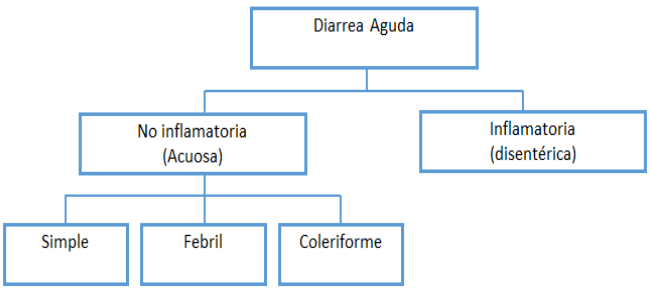


Figura 1. Enfrentamiento clínico de la diarrea aguda.

Desde el punto de vista clínico es de utilidad clasificar la DA en **diarrea líquida no inflamatoria y diarrea inflamatoria (disentérica),** para la búsqueda de un diagnóstico etiológico y un adecuado tratamiento (Figura 1).

1. Diarrea Aguda no inflamatoria (acuosa)

La mayoría de las diarreas corresponden a esta categoría. Se caracterizan por heces líquidas, de volumen variable, sin sangre ni pus en las deposiciones, escaso dolor abdominal, sin pujo ni tenesmo y ausencia de fiebre o fiebre de baja magnitud. Son

autolimitadas y en general no requieren terapia específica. Dentro de este tipo de diarrea se identifican 3 subtipos.

Diarrea aguda simple. También llamada "gastroenteritis", corresponde a la diarrea más frecuente. Esta no se acompaña de fiebre, pero sí de importantes náuseas, vómitos y dolor cólico abdominal. Usualmente se debe a toxinas bacterianas (ej: Toxina *Staphylococcus aureus*), sobrecarga alimentaria (cafeína, etanol), fármacos o virus.

Diarrea aguda febril. También llamada enteritis infecciosa. Afecta generalmente al intestino delgado, y se acompaña de fiebre, habitualmente de baja magnitud y corta duración. La diarrea es de moderado volumen, con vómitos escasos y dolor abdominal, sin síntomas disentéricos. Se debe en general a bacterias (*Escherichia coli* enteropatógena, *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp*, *Yersenia spp*, Clostridium *difficile*), virus (Rotavirus, Adenovirus, Calcivirus, Astrovirus, Enterovirus, Norovirus), o Cyclospora cayetanensis.

Diarrea aguda coleriforme. Es una diarrea acuosa de alto volumen, frecuente, sin fiebre, sin dolor abdominal o de leve intensidad. Puede llevar rápidamente a una hipovolemia marcada con un alto riesgo de muerte. Se presenta en brotes epidémicos y tiene una directa relación al estado de higiene ambiental de la región. Es causada por el *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigénica y otros agentes menos frecuentes.

2. Diarrea aguda inflamatoria o disentérica

Se caracteriza por presentar deposiciones con sangre, mucus y pus. Dado que habitualmente afectan el colon, la diarrea es de alta frecuencia y de escaso volumen, acompañada de pujo, tenesmo rectal, dolor abdominal bajo importante y generalmente fiebre. Las causas más frecuentes son *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Yersenia spp*, *Campylobacter spp*, *Escherichia coli enteroinvasora*, *Yersinia spp*, *Clostridium difficile*, amebiasis o agentes quimioterapéuticos.

Algunas bacterias se presentan asociados a algunos signos clínicos o características particulares. La *Salmonella* se asocia a cefalea frontal. La *Yersenia* simula un cuadro de apendicitis aguda.

Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA). En caso de estar frente a un cuadro único de intoxicación alimentaria (náuseas, vómitos, diarrea) que afecta sólo a una persona se denomina "caso". Si son dos o más los afectados, se denomina "brote". Todos los brotes deben ser notificados mediante formulario de vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (ETA). Las toxinas de *S. Aureus* y *B. Cereus* o los virus presentan un inicio precoz (menor a 6 horas) luego de ingesta de comida contaminada. En cambio, en la DA por Clostridium perfringens el inicio es a las 8 a 16 horas luego de ingesta. Luego de 16 horas puede ser infección tanto viral como bacteriana. Sin embargo, estos no son concluyentes de un diagnóstico etiológico.

Diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, la anamnesis y el examen físico, en especial la evaluación del estado de hidratación, son relevantes para establecer el estado general del paciente y construir con seguridad un diagnóstico presuntivo de la etiología de la DA.

La mayoría de las DA son leves y autolimitadas por lo que no requieren estudios complementarios.

En situaciones de epidemia, compromiso importante del estado general, fiebre alta o prolongada, hipovolemia, sangre en las deposiciones, dolor abdominal severo, 6 o más deposiciones en 24 horas, edad superior a 70 años, antecedente de uso de antibióticos u hospitalización reciente, sospecha de inmunodeficiencia o diarrea en vías de prolongación se aconseja el apoyo en laboratorio.

Se sugiere la toma de exámenes generales como hemograma y velocidad de hemosedimentación (VHS), proteína C reactiva (PCR), creatininemia, nitrógeno ureico plasmático, electrolitos plasmáticos y gases sanguíneos.

Se describen las pruebas diagnósticas específicas disponibles para el estudio de la DA en la Tabla 4.

Tabla 4. Pruebas diagnósticas específicas en el estudio de diarrea aguda.

Pruebas diagnósticas específicas en el estudio de diarrea aguda	
Leucocitos fecales-sangre oculta en deposiciones	- Indica inflamación de la mucosa en algún lugar del tubo digestivo. - Asociado a agentes enteroinvasores. - Baja utilidad por su bajo valor predictivo positivo. - Sensibilidad y especificidad de 20 a 90%. - Apoya el diagnóstico de infección bacteriana en pacientes de alto riesgo.
Lactoferrina fecal	- Marcador de mayor precisión de leucocitos fecales. - Menor variabilidad según agente infeccioso. - Sensibilidad y especificidad entre 90-100% para distinguir diarrea inflamatoria (ej: colitis bacteriana o enfermedad inflamatoria intestinal) de causas no inflamatorias (ej: colitis viral, síndrome intestino irritable). - Baja disponibilidad.
Coprocultivo	- Solo un 1,5 a 5,6% de los cultivos en DA serán positivos. - Permite guiar el tratamiento antibiótico. - Útil en pacientes graves, donde se aísla agente etiológico hasta en el 87% de los cultivos. - Cultivo corriente: estudia la presencia de *Shigella spp*, *Salmonella spp* y *Yersinia spp.* - Se deben solicitar cultivos especiales si se desea estudiar *Campylobacter spp.* (Tinción de Hucker), y V. *Cholerae*. -Indicado en disentería moderada-severa, pacientes inmunocomprometidos, diabéticos mal controlados, en pacientes en estado grave, fiebre >38.5°C, diarrea en vías de prolongación, trabajadores de la salud y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
Parasitológico + tinción Ziehl Neelsen	- Se puede realizar en una única muestra o en 3 muestras (seriado), con fijadores Telemann o PAF. - Identifica la presencia de *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica*, microscopia electrónica para *microsporidium spp*., tinción Ziehl Neelsen *Isospora*, *Criptosporidium o Ciclospora* y flotación para *Isospora*. - Especial importancia en pacientes inmunosuprimidos, en diarrea del viajero, disentería con escasos leucocitos fecales y diarrea en vías de prolongación.
Toxina A y B C. *Difficile*/ PCR C. *Difficile*:	- Útil en pacientes con antecedentes de uso de antibióticos o diarrea nosocomial. (Ver capítulo *Diarrea asociada a Antibióticos*)
Antígenos en deposición	- Disponible para rotavirus.
PCR múltiples para virus / bacterias	- Técnica moderna. - Detecta el material genético del patógeno - No permite distinguir entre colonización e infección activa. - Se ha visto que al asociarlo con exámenes que demuestren inflamación local aumenta su valor predictivo.
Estudio endoscópico + biopsia	- Alto rendimiento diagnóstico - Asociado a mayores costos y riesgos que estudios no invasivos. - Especial utilidad en distinguir enfermedad inflamatoria intestinal de diarrea infecciosa - Útil ante la sospecha de infección por oportunista como Citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos, disentería con cultivos negativos y persistencia de síntomas y en sospecha de colitis isquémica luego de un estudio radiológico no concluyente.
Estudio radiológico	- Radiografía simple. - TAC en caso de duda diagnóstica o gravedad.

Tratamiento

En la gran mayoría de los casos tiene buen pronóstico a través de medidas terapéuticas simples de soporte. El principal objetivo es la obtención de una hidratación adecuada.

1. Rehidratación

Preferir la vía oral siempre y cuando sea posible. En caso de intolerancia oral o deshidratación grave se debe administrar volumen por vía parenteral. En casos de deshidratación leve a moderada el manejo puede realizarse de forma ambulatoria y se utiliza la sed como principal guía para el aporte de volumen.

Para la reposición de volumen y electrolitos por vía oral, se recomienda usar fórmulas que contengan glucosa y sodio, para favorecer la absorción de sodio por medio del transporte conjunto glucosa-sodio en el epitelio intestinal, lo que facilita la absorción de agua. Este mecanismo se encuentra indemne en la mayoría de los cuadros de DA.

La Organización Mundial de la Salud recomienda las Sales de Rehidratación oral, las cuales presentan la siguiente fórmula:

3 gr. de NaCl + 2,5 gr de NaHCO3 + 1,5 gr KCl + 20 gr glucosa, cantidad suficiente para 1 litro de agua.

Sin embargo, se pueden preparar con alimentos de uso común en caso de no disponer de sales de rehidratación oral:

2 cucharadas soperas azúcar +1/2 cucharadita sal + 1cucharadita Bicarbonato de sodio (NaHC03) +1 taza de jugo de naranja + agua hasta completar 1 litro.

La administración debe ser en volúmenes pequeños y frecuentes (cada 5 a 10 minutos) para evitar acentuar los vómitos y mejorar su absorción. La frecuencia y volumen del aporte de sales se puede disminuir de forma gradual si hay disminución de la diarrea, mejoría de la hidratación y disminución de la sed.

En los casos de deshidratación severa o intolerancia oral es necesario el aporte de volumen por vía parenteral. Se utilizan soluciones cristaloides como suero fisiológico al 0,9% o Ringer lactato®. Además, debe haber un control periódico del estado de electrolitos, ácido-base, función renal y glicemia. En base a la respuesta a la terapia y condición basal se decide la hospitalización. En caso de shock hipovolémico se debe aportar volumen en forma rápida (500 a 1000 ml en 10 a 15 minutos) a través de dos vías venosas adecuadas (Nº 14 o 16), instaladas en ambos brazos.

2. Dieta

Si existe una buena tolerancia oral se debe mantener la alimentación oral, introduciendo algunas modificaciones: favorecer la ingesta de líquidos, sopas, galletas saladas, plátanos, arroz, puré de manzana y tostadas. En cambio, se deben evitar los lácteos, la fibra, salsas, condimentos y el café.

Por otro lado, es común luego de un cuadro de DA el desarrollo de malabsorción de lactosa secundaria que puede durar semanas a meses. Se recomienda evitar alimentos con lactosa temporalmente.

3. Control de síntomas

Anticolinérgicos. Está indicado sólo como alivio del dolor abdominal cólico intenso. Existen variados preparados disponibles para su uso por vía oral o intravenosa. Se utilizan distintos anticolinérgicos como propinoxato, escopolamina y propifenazona. Las dosis y frecuencia de administración varían de acuerdo al fármaco, al paciente y a la intensidad o frecuencia de los síntomas. Sus principales efectos adversos se asocian a constipación, mareos, taquicardia e insomnio.

Antidiarreicos. Su principal indicación es la diarrea de alta frecuencia, como alivio sintomático. Los agonistas opioides, como la loperamida y el difenoxilato, son efectivos en disminuir la motilidad intestinal y la secreción, lo que lleva a una disminución del volumen y frecuencia de la diarrea. No obstante, se deben evitar en síndrome disentérico, fiebre alta o distensión abdominal importante.

Absorbentes intestinales. Las pectinas promueven deposiciones más formadas pero no producen alivio sintomático.

Antinflamatorios/Bactericidas. El salicilato de bismuto utilizado en altas dosis puede reducir el número de deposiciones hasta en un 50 %. Neuropéptidos, como la somatostatina o su análogo el octreotide, actúan disminuyendo la motilidad y la secreción intestinal. Esta especialmente indicado en diarreas secretoras de alto volumen en pacientes inmunocomprometidos.

Antieméticos. Para pacientes con vómitos profusos son útiles tanto para el alivio sintomático, como para permitir el uso de la vía oral. Se puede usar antagonistas dopaminérgicos como la metoclopramida y la domperidona. En raras ocasiones puede exacerbar la diarrea y el dolor abdominal. Otros antieméticos más potentes rara vez son requeridos como el Torecan® y el Izofran®.

Tabla 5. Indicaciones de antibióticos empíricos en pacientes con diarrea aguda.

Indicaciones de uso empírico de antibióticos en diarreas agudas (DA)
DA inflamatoria
DA coleriforme (con deshidratación importante)
DA no inflamatoria por más de 7 días
DA con fiebre por más de 3 días
DA asociado a hipovolemia
DA con > 8 deposiciones al día, fiebre >38,5°C y dolor
Edades extremas (menores 12 meses y mayores a 65 años)
DA nosocomial (inicio desde 3er día de ingreso)
Casos especiales: inmunodeprimidos, VIH, transplantados, uso de prótesis, neoplasias, asociada a uso de ATB o del viajero

4. Antibióticos empíricos

Las indicaciones de antibióticos empíricos son mencionadas en la Tabla 5. Sin embargo, algunas indicaciones son relativas en base al estado general del paciente y sus antecedentes mórbidos y epidemiológicos.

La elección del antibiótico de forma empírica no es fácil y debe cubrir las causas frecuentes y más probables de la diarrea infecciosa. En ausencia de sospecha de diarrea por C. difficile, E. *coli* enterohemorrágica o *Campilobacter*, se sugieren las fluoroquinolonas de forma oral (Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, Norfloxacino 400 mg al día, Levofloxacino 500 mg al día) por 3 a 5 días. Alternativamente se puede utilizar la Azitromicina 500 mg al día por 3 días. Una vez que se encuentren disponibles los resultados de exámenes específicos se puede ajustar la antibioterapia.

5. Probióticos

Son concentrados de bifidobacterias o lactobacilos. Tienen efecto controvertido en la DA, pero han demostrado ser útiles en el tratamiento de la diarrea del viajero y la diarrea asociada a antibióticos. Compiten con los patógenos por los sitios de adhesión y nutrientes. Se ha visto que disminuirían el Síndrome de intestino irritable post infección intestinal (presente en 5-10% de infección bacteriana inflamatoria, menos frecuente en infecciones virales y parasitarias), y reducirían los efectos deletéreos de los antibióticos sobre la microbiota normal.

6. Situaciones especiales

Diarrea del viajero. Historia de inicio de DA luego de viaje. La etiología depende de la epidemiología local. En general responde a tratamiento sintomático y antibiótico empírico con Azitromicina o Ciprofloxacino.

Diarrea asociada a uso de antibióticos. Se refiere al uso de antibióticos en las 8 semanas previo al inicio del cuadro de DA y se asocia al riesgo de infección por C. difficile. (Ver capítulo *Diarrea Asociada a Antibióticos*).

Diarrea en inmunocomprometidos. Se debe realizar estudio de gérmenes habituales y específicos, con especial sospecha en *Criptosporidium* y *microsporidium*. Considerar intolerancia a terapia antiretroviral.

Tabla 6. Antibióticos recomendados en base a microorganismo específico (vía oral).

Antibióticos recomendados en base a microorganismo específico (vía oral)	
***Campylobacter* sp.**	Eritromicina 500 mg. cada 6 hrs. por 5 días ó Azitromicina 500 mg al dia por 3 días.
***Shigella* sp.**	Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 3 días
***Salmonella* sp.**	Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 10 días
Yersinia	Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 3 días
Clostridium difficile	Metronidazol 250-500mg cada 6 a 8 horas por 10-14 días (*ver capítulo correspondiente*)
E. histolytica	Metronidazol 500-750 mg cada 8 horas por 10 días
Giardia Lamblia	Metronidazol 250 -500 mg. cada 8 horas por 5-7 días
V. Cholerae	Tetraciclina 500 mg cada 6 horas por 3-5 días ó Ciprofloxacino 1gr/día por 1 vez
Cyclospora	Cotrimoxazol forte 2 comp al día por 7-10 días
Cystoisospora belli	Cotrimoxazol forte 1 comp cada 12 horas por 7-10 días

Referencias consultadas

1. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Tomo 1. Disponible en http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf [Consultado el 01 Abril 2015].
2. Roy SL, Scallan E, Beach MJ. The rate of acute gastrointestinal illness in developed countries. J Water Health 2006;4: Suppl 2:31-69.
3. Acuña R. Diarrea Aguda. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Editorial Iku, 2013, 27-32.
4. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. Rheum Dis Clin North Am 2009;35:21-44.
5. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterol 2003; 98:1309.
6. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. Clin Infect Dis 1996; 22:1019.
7. DuPont H. Acute Infectious Diarrhea in Immunocompetent Adults. N Engl J Med 2014;370:1532-40.
8. Liu J, Gratz J, Maro A, et al. Simultaneous detection of six diarrhea-causing bacterial pathogens with an in-house PCRluminex assay. J Clin Microbiol 2012;50:98- 103.
9. DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1997; 92:1962.
10. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Engl J Med 2000; 342:1930.

SINDROME DIARREICO CRÓNICO

Manuel Álvarez Lobos

Danisa Ivanovic-Zuvic Seeger

Resumen

La diarrea crónica (DC) se define por deposiciones de consistencia disminuida y alta frecuencia que se prolonga por más de 30 días. Puede ser una patología única, o como parte de una enfermedad sistémica. En la aproximación clínica se debe distinguir entre diarrea funcional de orgánica, y clasificarlas en base a su fisiopatología, ya sea por mecanismos osmóticos o malabsortivos, secretores, inflamatorios o por trastornos de la motilidad. Existen múltiples etiologías y estudios diagnósticos, por lo que la anamnesis, examen físico, exámenes básicos y sospechas etiológicas debe ser esquemáticas y organizadas. El tratamiento va a depender en la enfermedad de base, y en algunos casos, con medicamentos sintomáticos.

Definición

Se define diarrea como una cantidad de deposición de más de 200 gramos en 24 horas. Clínicamente esto se manifiesta por la presencia de deposiciones de consistencia disminuida y alta frecuencia (mayor a 3 veces por día) debido al aumento en el contenido de agua. La diarrea crónica (DC) es aquella que tiene una duración de más de 30 días.

Epidemiología

En Chile, a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, un 10,6% de la población refiere cambio del hábito intestinal de predominio diarreico en los últimos 3 meses, y solo un 0,1% refiere DC. A pesar de los escasos datos disponibles, se estima una prevalencia de 4 a 5% en el mundo occidental, con un importante efecto en la calidad de vida de los pacientes.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Aunque un gran porcentaje de las enfermedades que causan DC presentan más de un mecanismo fisiopatológico involucrado, la mayoría tiene un mecanismo predominante causante de la diarrea, por lo que se clasifican en:

1. Diarrea osmótica o malabsortiva.

Ocurre debido a la presencia intraluminal de sustancias con propiedades osmóticas, los que producen un arrastre de líquido hacia el lumen intestinal desde los compartimentos intracelulares y extracelulares. Por esto, es una diarrea predominantemente acuosa, en la que existen elementos osmóticamente activos que al arrastrar agua, diluyen los electrolitos presentes en el lumen, como el sodio y potasio. Esto es posible medirlo a través del cálculo del gap osmótico fecal.

Donde 290 representa la osmolaridad fecal habitual = osmolaridad plasmática.

Na y K representan la concentración de sodio y potasio en las deposiciones (mmol/L).

Gap osmótico fecal normal es < 100 (usualmente < 50).

La salida del agua hacia el lumen produce una dilución de la sustancia osmótica pero también de los electrolitos presentes en las deposiciones, con la consiguiente disminución de su concentración. De esta forma, hay un gap osmótico fecal aumentado, mayor a 100 con un Na fecal < 60 mmol/L, y un pH fecal<6.

$$\text{Gap Osmótico Fecal} = 290 - 2\,(Na + K)_{\,fecal}$$

Entre las condiciones que causan diarrea osmótica están las enfermedades malabsortivas, en especial si hay malabsorción de hidratos de carbono, que son sustancias con una alta capacidad osmótica. En condiciones con malabsorción clínica evidente como cuando hay esteatorrea o lientería el principal mecanismo sigue siendo osmótico ya que en la gran mayoría de estas condiciones existe también una malabsorción de hidratos de carbono. Otra causa frecuente es la ingesta de sustancias osmóticas no absorbibles, como la ingesta de laxantes. La diarrea osmótica cede con el ayuno.

Dentro de las causas más frecuentes se encuentran el uso de laxantes (lactulosa, polienitelglicol), drogas (colchicina, neomicina, colestiramina), déficit congénito de disacaridasas

como lactasa o adquirido post enteritis, malabsorción de sales biliares post colecistectomía, fibrosis quística, insuficiencia pancreática y la resección intestinal.

2. Diarrea secretora

Esta diarrea también es acuosa, pero en mayor volumen. Hay una activa secreción hacia el lumen desde las células epiteliales, en respuesta a un estímulo secretor (secretagogo). Estos estímulos pueden venir por vía luminal, local y/o sistémica.

En general, la diarrea secretora **no cede con el ayuno**, con excepción que el secretagogo se esté ingiriendo, y está presente día y noche. Esta diarrea tiene **gap osmótico fecal normal**, ya que no hay sustancias osmóticamente activas en el lumen que arrastren agua, además que también hay secreción de electrolitos. El gap osmótico fecal habitualmente es menor a 50 (con un Na fecal > 90 mmol/L). Puede asociarse a hipokalemia, alcalosis metabólica por pérdida de potasio y bicarbonato, con **pH fecal >6**.

Dentro de los agentes secretores más frecuentes de origen exógeno se encuentran los laxantes (aloe, aceite de castor), drogas (colinérgicas, furosemida, tiazidas, hormona tiroidea, prostaglandinas), tóxicos (cafeína, alcohol, organosfosforados), toxinas (*S. aureus*, *C. perfringens*, *B. cereus*) y alergias alimentarias. De origen endógeno se encuentran enterotoxinas bacterianas (*V. cholerae*, *E. coli toxigénica*, *Campilobacter*, *Yersenia*, *Klebsiella*, *C. difficile*, shock tóxico por *S. aureus*), laxantes endógenos (ácidos grasos de cadena larga, ácidos biliares) y tumores productores de hormonas.

3. Diarrea inflamatoria.

Existe daño y destrucción de las células epiteliales con una respuesta inflamatoria local y sistémica en diferentes grados. Se produce un trastorno de la permeabilidad, malabsorción, secreción e hipermotilidad. Hay aumento en los niveles locales de múltiples mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de las plaquetas, etc.

Las etiologías son diversas. En el caso de las infecciosas estas obedecen a una invasión por el microorganismo o por la presencia de toxinas citotóxicas. Pueden ser infecciones por virus (CMV, VIH), bacterias (*Yersinia*, *C. Difficile*, *Chlamidia*, *Mycobacterium avium*, *TBC*) y parásitos (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Ascaris*, *helmintos*, *Entamoeba histolytica*).

En caso de etiologías inflamatorias autoinmunes se encuentran la Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Colitis microscópica, alergia alimentaria, injerto vs huésped y otras. Por otro lado, también hay etiologías vasculares (enteritis actínica, colitis isquémica) o drogas (quimioterapia).

4. Diarrea por alteración de la motilidad

En estos trastornos existiría una hipermotilidad como factor primario lo que llevaría a un tránsito intestinal acelerado. Esto se asociaría a una inadecuada digestión y absorción de los nutrientes por lo que un mecanismo osmótico de la diarrea puede estar presente secundariamente. Dentro de las causas se encuentran el síndrome de intestino irritable, el hipertiroidismo y la diabetes mellitus.

Puede haber DC secundaria a hipomotilidad, pero en general la diarrea es intermitente y rara vez crónica. En estos casos el mecanismo de la diarrea es probablemente secundario al sobrecrecimiento bacteriano asociado a la hipomotilidad. Entre las enfermedades que lo pueden causar está también la diabetes mellitus, hipotiroidismo, secundaria a vagotomía, amiloidosis, esclerodermia, drogas (anticolinérgicos), o cualquier causa de pseudobstrucción intestinal crónica.

En base a etiologías específicas, las DC más frecuentes son por alteraciones de la motilidad, síndrome de intestino irritable e intolerancia a la lactosa. En la tabla 1 se especifican algunas causas frecuentes en base a su ubicación.

Por otro lado, múltiples medicamentos pueden producir DC. En la Tabla 2 se describen medicamentos de uso regular que pudiesen causar esta alteración. Es importante en este caso distinguir si existe una relación temporal entre el inicio del medicamento y la DC.

Manifestaciones Clínicas

En la aproximación clínica de un paciente con DC es vital distinguir si la diarrea es el único o principal síntoma del paciente o si se da dentro de un contexto de múltiples afecciones o con variados antecedentes mórbidos. En este sentido existen varias enfermedades sistémicas que pueden presentar DC, tales como el VIH, la diabetes mellitus, hiper/hipotiroidismo, amiloidosis, neoplasias y enfermedades del mesénquima. No olvidar el examen físico, el cual puede guiar la sospecha de enfermedades sistémicas (dermatitis herpetiforme en enfermedad celiaca, hiperpigmentación en enfermedad de Adisson o Whipple, eritema nodoso, úlceras bucales y masa abdominal en enfermedad inflamatoria intestinal, bocio en hipertiroidismo, etc).

Tabla 1. Causas de DC en base a ubicación o sistema etiológico.

Causas de DC en base a ubicación o sistema.	
Intestino delgado	Enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, intolerancia a la lactosa, enfermedad de Whipple, isquemia mesentérica, infecciones crónicas, linfoma, enteritis por radiación.
Intestino grueso	Neoplasia de colon, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, Colitis microscópica.
Páncreas	Pancreatitis crónica, carcinoma pancreático, fibrosis cística.
Sistema endocrino	Hipertiroidismo, diabetes, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, tumores secretores de hormonas.
Otros	Diarrea facticia, drogas, alcohol, neuropatía autonómica, secundario a cirugías (resección intestinal, fístula intestinal).

Tabla 2. Medicamentos asociados al desarrollo de DC.

Medicamentos asociados a diarrea	
Sistema cardiovascular	IECAs/ARAII, Digitálicos, Quinidina, Hidralazina, betabloqueadores, Furosemida, Acetazolamida, metildopa, estatinas, gemfibrozilo.
Sistema nervioso central	Inhibidores de la recaptura de serotonina, litio, alprazolam, levodopa, anticolinérgicos.
Sistema endocrino	Metformina, tirosina.
Sistema gastrointestinal	Laxantes, antagonistas receptor H2, inhibidores bomba protones, antiácidos con Magnesio, 5-aminosalicilato.
Sistema esquelético	Ibuprofeno, ácido mefenámico, naproxeno, colchicina.
Otros	Quimioterapia, antibióticos (ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina, neomicina, tetraciclina), alcohol, vitamina C, Magnesio.

Tabla 3. Comparación clínica entre diarrea orgánica y diarrea funcional.

Característica	Diarrea orgánica	Diarrea funcional
Edad de inicio	Cualquier edad	Menor de 45 años
Diarrea Nocturna	+ / -	-
Baja de peso	+ / -	-
Fiebre	+ / -	-
Palidez	+ / -	-
Signos carenciales	+ / -	-
Sangre en deposición	+ / -	-
Esteatorrea o lientería	+ / -	-

Uno de los puntos más relevantes en diferenciar si la diarrea es de origen orgánico funcional. Se entiende funcional una diarrea secundaria a una alteración del funcionamiento del tubo digestivo, sin ninguna alteración estructural micro o macroscópica, como por ejemplo, el síndrome de intestino irritable. En la Tabla 3 se describen elementos que ayudan a distinguir entre ambos grupos.

El dolor abdominal, sexo, duración de la diarrea, numero de deposiciones y presencia de mucus no son buenos indicadores para distinguir entre diarrea orgánica o funcional. Si el cuadro es sugerente de una probable diarrea funcional, la asociación a otros síntomas funcionales como dolor diurno o distensión abdominal diurna o periodos de normalización de las deposiciones (incluso periodos de constipación), apoya fuertemente esta posibilidad.

Si el cuadro es sugerente de diarrea orgánica, la siguiente etapa es distinguir el nivel de origen de la diarrea, ya sea alto (a nivel de intestino delgado) o bajo (intestino grueso). En la Tabla 4 se describen elementos que permiten distinguir entre estos distintos niveles.

Tabla 4. Comparación clínica entre diarreas de origen alto o bajo.

Característica	D. orgánica de origen alto	D. orgánica de origen bajo
Volumen de cada deposición	Abundantes	Escasas
Frecuencia	Baja	Elevada
Pujo y tenesmo rectal	NO	+ / -
Sangre, mucus, pus en heces	NO	+ / -
Lientería o esteatorrea	+ / -	-

Luego hay que evaluar las características de las deposiciones, las cuales nos pueden arrojar indicios del mecanismo fisiopatológico subyacente:

1. Diarrea acuosa (sin productos patológicos)

Hay que establecer si es diarrea osmótica (con o sin alteración de la motilidad) o secretora. Como se mencionó con anterioridad, en caso de una diarrea osmótica cede con el ayuno y posee un gap osmótico fecal elevado. Si el origen de la diarrea es secretora, ésta no cede con el ayuno y tienen un gap osmótico fecal bajo.

2. Diarrea esteatorreica o lientería

Aquí existe una malabsorción clínicamente evidente, el cual puede obedecer a un trastorno de cualquiera de los órganos involucrados en la absorción de lípidos y sus productos relacionados. Cede con el ayuno, y en general solo tiene un origen alto (ver capítulo de *Sindrome malabsortivo*).

3. Diarrea inflamatoria (disentérica)

Existe un daño y destrucción del epitelio del tubo digestivo. El órgano comprometido habitualmente es el colon, con evidencias clínicas y/o endoscópicas y/o histológicas de una colitis. Hay síntomas sistémicos de grado variable como compromiso del estado general, taquicardia, fiebre, dolor abdominal continuo y deposiciones con mucus, pus y sangre. No cede con el ayuno.

Se presenta en la Figura 1 un esquema conceptual del enfrentamiento clínico de la DC.

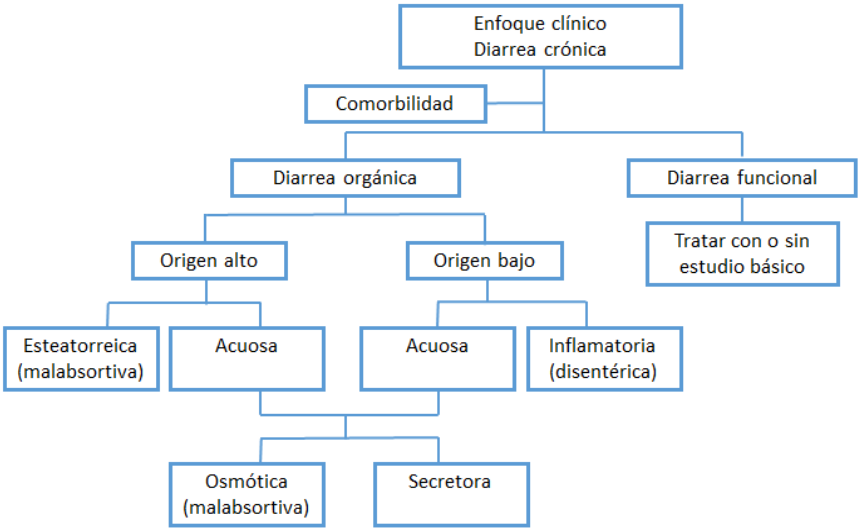


Figura 1. Mapa conceptual de enfrentamiento clínico a la DC.

Diagnóstico

El tipo de estudio a realizar se guía según las características de la diarrea y los antecedentes del paciente, por lo que no hay un esquema único de estudio. En los casos de diarrea de probable origen funcional pudiese tratarse como tal y observar su evolución. En general, se sugiere que en todo paciente se realice exámenes complementarios básicos como Hemograma, velocidad de sedimentación (VHS), proteína C reactiva (PCR), perfil bioquímico con albúmina y colesterol, electrolitos plasmáticos, pruebas de coagulación, VIH, pruebas tiroideas y coprocultivo o parasitológico. En el caso de ser normales, apoyan con más fundamento esta probabilidad.

Si el origen es probablemente orgánico es necesario pensar en enfermedades sistémicas que puedan manifestarse como DC y dirigir el estudio en base a esto.

En caso de diarrea orgánica el estudio se focaliza según el nivel de origen de la alteración y las características de la diarrea.

Si la historia no logra diferenciar la diarrea acuosa osmótica de la secretora, se sugiere medir el Gap osmótico fecal (sodio y potasio fecal) y pH fecal.

En caso de una diarrea acuosa de probable origen alto y osmótica la búsqueda dirigida de algún agente exógeno es necesaria. Si no existen elementos de esta índole, la intolerancia a la lactosa y la enfermedad celiaca son causas frecuentes de diarrea (ver capítulos *Intolerancia a la lactosa* y *Enfermedad celiaca*). Una enfermedad malabsortiva generalizada por un trastorno en cualquiera de las fases de digestión y absorción es factible. El estudio de la mucosa del intestino delgado con biopsia puede ser diagnóstico. Sin embargo, la alteración también puede estar en la fase luminal de la absorción por lo que el estudio del páncreas, hígado y vías biliares puede ser necesario. Otra causa puede ser el sobrecrecimiento bacteriano, ya que si es así el tratamiento empírico con antibióticos puede ser lo beneficioso y costo efectivo (ver capítulo *Sindrome malabsortivo*).

Las diarreas acuosas osmóticas de origen bajo exclusivo prácticamente no existen.

En las diarreas orgánicas acuosas de probable origen alto y secretora se sugiere que el estudio primero se focalice en descartar agentes exógenos secretores. El estudio endoscópico puede mostrar evidencia de abuso de laxantes como es la presencia de melanosis. La biopsia de duodeno puede detectar algunos agentes infecciosos, al igual que el cultivo, parasitológico y otros estudios específicos de las deposiciones. Este es el principal mecanismo por el cual el VIH y las sobreinfecciones agregadas producen diarrea.

Entre las diarreas acuosas de probable origen bajo y secretoras se encuentran las diarreas asociadas a malabsorción de ácidos biliares y/o ácidos grasos, la secundaria al adenoma velloso, o la secundaria a colitis microscópica o colágena.

En las diarreas inflamatorias de origen alto el estudio se focaliza en detectar la presencia de agentes infecciosos a este nivel con cultivo de deposiciones, parasitológico, y estudio endoscópico alto.

En las diarreas inflamatorias de origen bajo el estudio está en descartar agentes infecciosos de colitis con cultivos, coprocultivo, parasitológico, estudio de *C. difficile* y realizar un estudio endoscópico bajo con biopsia. Los leucocitos fecales positivos apoyan un proceso inflamatorio (*ver capítulo Enfermedad Inflamatoria Intestinal*).

Las diarreas esteatorreicas son por definición de origen alto por lo que el estudio es similar al de las diarreas osmóticas altas.

En el último tiempo ha surgido el uso de la enteroscopía con doble balón y la cápsula endoscópica en pacientes donde los estudios de laboratorio, imágenes, endoscópicos altos y bajos no han sido capaces de dar un diagnóstico certero.

Tratamiento

Lo importante en la DC es establecer el diagnóstico o al menos el mecanismo fisiopatológico subyacente, por lo que el tratamiento ideal es corregir el trastorno de base. Sin embargo, puede ser necesario terapia antidiarreica específica debido a lo molesto o intenso del síntoma.

Se debe estar atento a mantener una adecuada hidratación y controlar el estado hidroelectrolítico y ácido-base del paciente (hipokalemia, hipomagnesemia o acidosis), las cuales deben ser corregidas.

La gran mayoría de los agentes antidiarreicos incluidos aquellos con propiedades antisecretoras producen su efecto alterando la motilidad intestinal. Esto permite que el fluido intraluminal permanezca por más tiempo en contacto con la mucosa y pueda absorberse. Esto no sería deseable en pacientes con diarrea de origen infeccioso al aumentar el tiempo de exposición de la mucosa a agentes infecciosos. Así mismo, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal el uso de antidiarreicos que actúan sobre la motilidad puede llevar a un megacolon tóxico.

Los agentes antidiarreicos específicos pueden ser divididos en aquellos usados en diarreas leves a moderadas y aquellos usados en diarreas secretoras o intensas. Cada uno de estos agentes tienen riesgos, por lo que su indicación debe ser criteriosa y adecuada.

En las diarreas leves a moderadas pueden ser utilizados medicamentos ya mencionados en el capítulo de *Sindrome diarreico agudo*, tales como loperamida, subsalicilato de bismuto, anticolinérgicos y otros.

En las diarreas más voluminosas y/o secretoras existen distintos medicamentos, los cuales son mencionados en la Tabla 5.

Tabla 5. Medicamentos usados en diarreas secretoras y/o voluminosas.

Droga	Mecanismo	Efectos laterales	Indicación
Octreotide	Antisecretor, ↓ peristalsis y ↓ síntesis de hormonas.	↓ Secreción pancreática exocrina y endocrina.	Diarrea secretora, tu. neuroendocrinos, intestino corto.
Clonidina	Efecto α2 adrenérgico Antisecretor.	Hipotensión postural, depresión.	Diarrea diabética o secretora.
Phenotiazinas	↓ peristalsis (-) calmomodulina.	Hipotensión postural, depresión, disquinesia tardía.	Diarreas secretoras, tumores neuroendocrinos.
Indometacina	antisecretor y ↓ peristalsis. (-) prostaglandinas, antisecretor y proabsortivo.	Úlcera péptica y nefrotoxicidad.	Adenoma velloso, Ca medular de tiroides, VIH.
Glucocorticoides	Antinflamatorio, proabsortivo.	Síndrome de Cushing.	Enf. inflamatoria intestinal.
(-) canales calcio	Antisecretor y ↓ peristalsis.	Hipotensión postural y efectos cardiacos.	Diarreas secretoras y tu. Neuroendocrinos.
(-) bomba de protones. **Antiserotoninérgicos.**	↓ secreción gástrica. Antisecretor y ↓ peristalsis.	No significativos. Disquinesia tardía y toxicidad medular.	S. Zollinger Ellison. Tu neuroendocrinos y mastocitosis.

Derivación a especialista. Se sugiere derivar al gastroenterólogo en caso de:

- Diarrea con sangre y cultivos negativos
- Diarrea persistente con el ayuno (secretora)
- Presencia de esteatorrea
- Sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal
- Falla de respuesta al tratamiento antidiarreico

Pacientes inmunosuprimidos con DC

Referencias consultadas

1. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Tomo 1. Disponible en http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf [Consultado el 01 Abril 2015].
2. Schiller L. Definitions pathophysiology and evaluation of chronic diarrhea, 2nd edition. Gut 2003; 52 (suppl 5) v1-15.
3. Holt PR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30:427.
4. Schiller LR. Chronic Diarrhea. Curr Treat Options Gastroenterol 2005; 8:259.

SÍNDROME MALABSORTIVO

Manuel Álvarez Lobos
María Ignacia Morales Vergara
Cristián Hernández Rocha

Resumen

La malabsorción corresponde a una alteración en la absorción de uno o más nutrientes contenidos en la dieta. Existen múltiples causas, las que pueden afectar el proceso de absorción a distintos niveles: luminal, absortivo y post-absortivo, pudiendo comprometer a todos los nutrientes (malabsorción global) o a algunos nutrientes en particular (malabsorción parcial). Las manifestaciones clínicas del síndrome malabsortivo son diversas y variables, pudiendo incluso ser asintomático. Los síntomas dependerán de la etiología de la malabsorción, la magnitud de ésta, si es global o parcial y cuál es el nutriente afectado. El estudio diagnóstico debe orientarse según la clínica y si existe sospecha de alguna causa específica. El tratamiento se basa en 3 pilares: identificar y tratar la causa, tratar la diarrea si está presente e identificar y corregir las carencias nutricionales.

Definición

La malabsorción se define como una alteración en la absorción de uno o más nutrientes contenidos en la dieta. Puede ser global o parcial. La malabsorción global es resultado del compromiso difuso de la mucosa intestinal, una superficie de absorción reducida o alteraciones pancreáticas, mientras que la parcial es causada por enfermedades que afectan la absorción de un nutriente específico.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Una apropiada absorción de nutrientes consta de 3 fases:

1) Fase luminal: Digestión de los nutrientes en el lumen intestinal.

2) Fase absortiva o de la mucosa: Absorción a través de la mucosa intestinal.

3) Fase post-absortiva o de remoción: Transporte a la circulación sanguínea o linfática.

Alteraciones en cualquiera de estas etapas pueden causar malabsorción. Los mecanismos varían según el nutriente comprometido.

1. Malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles

Fase Luminal:

Alteraciones de las sales biliares. Las sales biliares permiten la emulsión de los lípidos, necesaria para la acción de la lipasa pancreática. Pueden verse afectadas a distintos niveles:

- Alteraciones de la síntesis: Teóricamente podría ocurrir en daño hepático crónico avanzado, sin embargo es raro de ver en la práctica clínica por la gran reserva funcional del hígado.

- Alteraciones de la secreción: Síndromes colestásicos o cualquier alteración que obstruya el flujo biliar.

- Inactivación intraluminal: Debido a sobrecrecimiento bacteriano se produce desconjugación e hidroxilación de las sales biliares.

- Pérdida de sales biliares: Las sales biliares son reabsorbidas en el íleon terminal, por lo que alteraciones en este segmento como resecciones mayores a 1 metro o una Enfermedad de Crohn ileal pueden alterar la reabsorción. La producción hepática de novo no es suficiente para compensar esta pérdida, ocasionando malabsorción de grasas.

Alteraciones de la lipasa pancreática. La lipasa pancreática es la enzima encargada de hidrolizar los lípidos para que puedan ser absorbidos. Para su adecuado funcionamiento requiere de un pH alrededor de 6,5. Su función puede verse afectada por:

- Alteraciones de la síntesis: En insuficiencia pancreática exocrina, por ejemplo pancreatitis crónica. Se requiere una disminución de la secreción pancreática >90% para que se produzca malabsorción clínicamente evidente. La lipasa es la enzima más susceptible de alteración en el páncreas, por lo que una insuficiencia pancreática exocrina se manifestará primero con malabsorción de lípidos.

- Inactivación intraluminal: Por presencia de pH ácido en el duodeno, como en el Síndrome de Zollinger-Ellison donde hay hipersecreción ácida gástrica.

- Desincronización entre secreción enzimática y llegada de alimentos al intestino: como ocurre en los Bypass gástricos o gastrectomías Billroth II.

Fase Absortiva:

Se produce una alteración de la superficie absortiva, principalmente en el intestino delgado. Existen múltiples causas (Tabla 1) que se pueden clasificar en:

- Inflamatorias: como la enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y enteritis actínica.

- Carenciales: como la desnutrición proteica o la hipovitaminosis de B12, que puede producir atrofia intestinal por incapacidad de recambio celular.

- Infecciosas: Diversos agentes infecciosos pueden causar malabsorción a través de daño del ribete en cepillo del epitelio intestinal, atrofia de las vellosidades o inflamación de la mucosa. Estados de inmunosupresión como el VIH predisponen al desarrollo de estas infecciones.

- Infiltrativas o tumorales: como amiloidosis, linfoma o esclerodermia.

- Por inadecuada superficie absortiva: como ocurre en resecciones intestinales importantes o en el Bypass gástrico.

- Genéticas.

Fase Post-absortiva:

Los ácidos grasos de cadena larga son transportados exclusivamente por la circulación linfática, por lo que enfermedades que afecten el flujo linfático también pueden producir malabsorción. Un ejemplo es la linfangectasia intestinal, que puede ser idiopática o secundaria a tumores linfáticos, retroperitoneales, radioterapia, entre otros.

2. Malabsorción de carbohidratos

Fase Luminal:

Déficit de amilasa pancreática. La amilasa es la enzima encargada de la digestión de almidón. Se altera por las mismas causas que la lipasa pancreática.

Déficit de disacaridasas. Las disacaridasas son enzimas ubicadas en el ribete en cepillo del epitelio intestinal, degradan los disacáridos en monosacáridos permitiendo su absorción. Pueden verse afectadas por las mismas causas que alteran la mucosa intestinal en la malabsorción de lípidos, como enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, etcétera. Dentro de los déficits de disacaridasas destaca el déficit de lactasa, que puede ser congénito o adquirido. La forma congénita de inicio tardío es la más frecuente: con la edad se produce una progresiva disminución de la actividad de esta enzima, lo que está determinado genéticamente. Las formas adquiridas son secundarias a cualquier causa que dañe el ribete en cepillo. Los hidratos de carbono no absorbidos a nivel del colon son fermentados por la flora bacteriana produciendo metano, CO_2 y ácidos grasos de cadena corta, lo que produce meteorismo y/o diarrea. Estos ácidos grasos pueden ser absorbidos por el colonocito y transportados a la circulación portal, lo que permite compensar parcialmente la malabsorción.

Fase Absortiva:

Los hidratos de carbono también se ven afectados por alteraciones en la superficie intestinal absortiva. Sus causas son las mismas que afectan la mucosa intestinal en la malabsorción de lípidos.

Fase Post-absortiva:

Teóricamente, una alteración de la circulación mesentérico-portal y/o venosa central podría ocasionar malabsorción, pero no es una condición que se observe en la práctica clínica. Eventualmente una trombosis mesentérico-portal podría afectar la absorción de carbohidratos.

3. Malabsorción de proteínas

Fase Luminal:

Déficit de enzimas pancreáticas por las mismas causas previamente mencionadas en la malabsorción de lípidos.

Fase Absortiva:

Alteración de la superficie absortiva, tal como en la malabsorción de lípidos e hidratos de carbono.

Fase Post-absortiva:

Alteración de la circulación mesentérico-portal y/o venosa central.

Tabla 1. Enfermedades que producen malabsorción por alteraciones a nivel de la superficie absortiva.

Mecanismo Fisiopatológico	Causas
Inflamatorias	Enfermedad celíaca Enteritis regional (E. de Crohn) Enteritis actínica Otras: Mastocitosis, Enteritis eosinofílica, Yeyunoileítis ulcerativa, Alergia alimentaria, Duodenitis péptica.
Carenciales/tóxicas	Desnutrición proteica Hipovitaminosis (déficit B12) Drogas (colchicina, AINEs, neomicina, colestiramina) Alcohol
Infecciosas	*Giardia lamblia* *Cryptosporidium* *Isospora spp* *Tropheryma whippelii* (enfermedad de Whipple) *Strongyloides* *Mycobacterium avium* y *tuberculosis* VIH
Infiltrativas y tumorales	Amiloidosis Esclerodermia Linfoma Enteritis colágena
Inadecuada superficie absortiva	Resección intestinal o bypass gástrico.
Bioquímicas/genéticas	Abetalipoproteinemia Enfermedad de Hartnup Cistinuria

4. Malabsorción de vitaminas hidrosolubles y minerales

Vitamina B12. La vitamina B12 de la dieta se encuentra unida a proteínas, por lo que requiere de la acción de proteasas gástricas para quedar en su forma libre. La B12 libre se debe unir al factor intrínseco que se produce a nivel gástrico por las células parietales. Este complejo B12-factor intrínseco se absorbe en el íleon por un receptor específico. La absorción de B12 puede verse afectada en caso de gastrectomía o atrofia de la mucosa gástrica de tipo autoinmune, que afecta a las células parietales ocasionando déficit de factor intrínseco (anemia perniciosa); en resección o enfermedad del íleon, y en sobrecrecimiento bacteriano, ya que las bacterias pueden captar la vitamina B12, limitando su absorción.

Calcio. Su absorción ocurre en el duodeno y yeyuno. Requiere de niveles adecuados de vitamina D, pues ésta regula la presencia del transportador de calcio en el intestino. Factores que pueden alterar su absorción a nivel luminal son sustancias quelantes de calcio en altas concentraciones como magnesio, fosfatos o lípidos, ya que el exceso de ácidos grasos en el lumen intestinal se une a los cationes bivalentes como calcio y magnesio, formando jabones. A nivel absortivo, influyen factores como déficit de vitamina D, daño de la mucosa y uso de tiazidas, pues éstas alteran la función del transportador de calcio.

Hierro. Se absorbe en el intestino delgado proximal. En condiciones normales el hierro heme, de origen animal, se absorbe en un 30%, mientras que el hierro no heme, de origen vegetal, se absorbe en un bajo porcentaje. La absorción puede

alterarse a nivel luminal por quelantes de hierro como fosfatos, carbonatos, fitatos y calcio. A nivel absortivo influyen las enfermedades de la mucosa intestinal y la falta de acidez gástrica, especialmente en el hierro inorgánico.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables y dependerán de la causa de la malabsorción, su magnitud, el nutriente afectado y si es global o parcial.

Síntomas

El espectro de presentación clínica es amplio y puede ser:

- Asintomático con alteraciones sólo de laboratorio.

- Oligosintomático con síntomas gastrointestinales leves como deposiciones blandas, malestar abdominal, meteorismo, distensión abdominal, anorexia. Es la forma de presentación más frecuente.

- Malabsorción global evidente con esteatorrea, lientería o baja de peso con apetito conservado. Es infrecuente.

El dolor abdominal es poco común en malabsorción, excepto en caso de pancreatitis crónica, enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn.

Los síntomas asociados a malabsorción de nutrientes específicos se detallan en la Tabla 2.

Antecedentes

Los antecedentes pueden ser útiles para determinar la causa de la malabsorción. Es importante preguntar por antecedentes de cirugías del tracto gastrointestinal (gastrectomía, resección de intestino delgado o de páncreas), pancreatitis crónica (consumo de alcohol), colestasia crónica o radioterapia. También es importante preguntar por antecedentes familiares de enfermedad Celíaca, enfermedad de Crohn, fibrosis quística y déficit de lactasa.

Examen Físico

Se debe realizar un examen físico completo, en búsqueda de signos de carencias nutricionales. Posibles hallazgos al examen físico son baja de peso, signos de anemia, presencia de equímosis o petequias, hiperqueratosis, glositis, signo de Chvostek y Trousseau, edema, distensión abdominal y disminución de masas musculares. Los hallazgos son variables según el nutriente afectado (Tabla 2).

Diagnóstico

Exámenes Generales

Dado que con frecuencia los síntomas pueden ser inespecíficos, resulta útil realizar exámenes generales para orientar el diagnóstico:

Hemograma. Puede mostrar anemia micro o macrocítica, linfopenia.

Perfil bioquímico. Las proteínas totales, Albúmina y colesterol pueden estar disminuidos, lo que sugiere desnutrición proteica. También es posible encontrar niveles bajos de calcio y magnesio.

Pruebas de coagulación. Puede mostrar prolongación del tiempo de protrombina.

Cinética de hierro. En anemia ferropriva se encuentra una disminución del hierro sérico y ferritina, y aumento de la capacidad de fijación de hierro.

Exámenes específicos

Si la historia es sugerente de una causa específica, el estudio puede ir dirigidamente a confirmar el diagnóstico.

Medición de grasa fecal. La medición cualitativa de grasa fecal mediante Sudán III o Esteatocrito es capaz de detectar más del 90% de los pacientes con esteatorrea clínicamente significativa. En caso de ser negativa y si la sospecha clínica es alta, se puede realizar una medición cuantitativa de grasa fecal por 72 horas con una dieta de 100 gramos de grasa/día, éste es el *gold standard*. También puede medirse mediante espectrometría infrarroja.

Test espiratorios. Miden la presencia de gases como hidrógeno en aire espirado. La producción de estos gases aumenta por la fermentación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos. Es útil para diagnosticar malabsorción de carbohidratos específicos como lactosa, fructosa, sacarosa isomaltosa, entre otros. Puede haber falsos positivos en sobrecrecimiento bacteriano, y falsos negativos con el uso de antibióticos.

Test de tolerancia a la lactosa. Se miden los niveles de glucosa sanguínea a los 0, 60 y 120 minutos después de una administración oral de 50g de lactosa. Un aumento de la glucosa menor a 20mg/dl y la aparición de síntomas es diagnóstico de intolerancia a la lactosa. Pueden ocurrir falsos positivos en pacientes con diabetes, sobrecrecimiento bacteriano o vaciamiento gástrico acelerado y falsos negativos en pacientes con vaciamiento gástrico retardado. Su sensibilidad y especificidad es de 75 y 96% respectivamente, similar al test espiratorio.

Anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa. Son muy certeros en la detección de enfermedad celíaca.

Ecografía abdominal. Permite visualizar vesícula, hígado, páncreas, adenopatías, engrosamiento de la pared intestinal (sugerente de Enfermedad de Crohn) o dilatación de asas yeyunales (sugerente de enfermedad celíaca).

Endoscopía digestiva alta con biopsia de duodeno. La biopsia permite realizar el diagnóstico de enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn u otras alteraciones de la mucosa intestinal como infecciones o linfoma.

Ileocolonoscopía con biopsia de íleon y colon. En caso de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal o déficit de B12.

Test de Absorción de D-Xilosa. La D-Xilosa es una pentosa que se absorbe casi exclusivamente en el intestino delgado proximal. Permite evaluar la capacidad absortiva de la mucosa intestinal. Se ingieren 25g de D-xilosa, se colecta la orina por 5 horas y se toma una muestra de sangre a la hora post-ingesta. Una excreción urinaria y/o niveles plasmáticos de D-xilosa disminuidos sugieren alteración de la absorción. Hay falsos positivos en insuficiencia renal, inadecuada recolección de orina, vaciamiento gástrico retardado, ascitis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y uso de drogas como neomicina, aspirina, indometacina y glipizida.

Test de hidrógeno espirado con lactulosa. Permite detectar sobrecrecimiento bacteriano.

En caso de sospecha de insuficiencia pancreática exocrina se pueden pedir pruebas de función secretora (elastasa o quimiotripsina en heces) y/o imágenes como TAC de abdomen, resonancia magnética de páncreas o ERCP.

Tratamiento

Se basa en 3 pilares:

1. Identificación y tratamiento de la causa subyacente de malabsorción.

Revisar el tratamiento específico de cada enfermedad en el capítulo correspondiente.

2. Tratamiento de la diarrea.

Si existe diarrea en general se resuelve con el tratamiento de la enfermedad de base. Su manejo cobra importancia en aquellos casos en que no es posible corregir en su totalidad la causa subyacente. Se recomienda el uso de Loperamida porque es metabolizada en gran medida en primer paso hepático y no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que conlleva menor riesgo de efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central. Otras opciones son el difenoxilato con atropina y el láudano, éste último es de alta potencia y resulta útil en casos de malabsorción severa.

En conjunto con el tratamiento farmacológico, también se recomiendan modificaciones de la dieta tales como evitar beber más de una taza de café al día (u otras bebidas con cafeína) y evitar jugos y bebidas altos en azúcar, ya que aumentan el volumen de la diarrea por un efecto osmótico.

3. Identificación y corrección de las carencias nutricionales.

La suplementación nutricional depende de varios factores, entre ellos están el grado de depleción de nutrientes, la urgencia de los requerimientos, la duración estimada del soporte nutricional, el estado funcional del tubo gastrointestinal, y la forma de aportar calorías y proteínas.

La mayoría de los pacientes tienen baja de peso leve a moderada, por lo que el tratamiento de la causa específica y una ingesta oral normal es suficiente para recuperar el peso.

Se deben suplementar vitaminas y minerales por vía oral para corregir las carencias existentes. Inicialmente (primeras semanas) pueden administrarse en dosis 5-10 veces mayores que la dosis diaria máxima recomendada, para corregir el déficit en menos tiempo.

Los pacientes con enfermedad celíaca requieren aporte de hierro y ácido fólico. En resecciones intestinales extensas o en malabsorción severa de lípidos debe suplementarse calcio, magnesio y Vitamina D.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y de laboratorio según nutriente afectado. Adaptado de Uptodate.com
(http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F76166&topicKey=GAST%2F4781&source=see_link&utdPopup=true)

Nutriente	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones Laboratorio
Lípidos	Desnutrición calórica con baja de peso. Déficit de vitaminas liposolubles. Diarrea secretora: por hidroxilación de ácidos grasos por bacterias colónicas. Esteatorrea, deposiciones pálidas y voluminosas.	Grasa fecal > 6gr/d
Carbohidratos	Desnutrición calórica con baja de peso Diarrea osmótica (acuosa) Meteorismo: por fermentación colónica de carbohidratos. Típicamente alrededor de 90 minutos después de consumir carbohidratos.	Test de hidrógeno en aire espirado elevado. pH fecal ácido. Gap osmótico fecal.
Proteínas	Desnutrición proteica con edema y atrofia muscular. Amenorrea	Hipoproteinemia Hipoalbuminemia Hipocolesterolemia Linfopenia, hipogamaglobulinemia
Vitamina B12	Anemia Parestesias, ataxia, pérdida del sentido de posición y vibración. Diarrea: por daño global del epitelio intestinal Glositis	Anemia macrocítica Niveles de B12 disminuidos Test de Schilling alterado Ácido metilmalónico y homocisteína séricos elevados.
Vitamina B en general	Queilitis, glositis, estomatitis angular, acrodermatitis.	
Ácido Fólico	Anemia	Anemia macrocítica Folato sérico y de glóbulos rojos disminuido. Homocisteína sérica elevada.
Vitamina A	Hiperqueratosis folicular Ceguera nocturna	Disminución de retinol plasmático.
Vitamina K	Equímosis, petequias, coagulopatías.	TP prolongado, disminución de factores de coagulación vitamina K-dependientes (II, VII, IX, X).
Calcio y Vitamina D	Parestesias, tetania, signo de Chvostek y Trousseau (+). Fractura patológica por osteomalacia.	Hipocalcemia Fosfatasas alcalinas elevadas Densitometría ósea alterada
Hierro	Anemia Glositis Pagofagia	Anemia microcítica Disminución hierro sérico y ferritina, aumento de la capacidad de fijación de hierro.

Referencias consultadas

1. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. Malabsorption. 2007. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/13_malabsorption_en.pdf
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108:656.
3. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368:149.
4. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010; 105:2498.
5. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8:405
6. Fan X, Sellin JH. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;29 (10):1069-77.
7. Thomas P, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. Gut. 2003 Jul;52 Suppl 5: v1-15
8. Tischendorf JJ, Wopp K, Streetz KL, et al. The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients. Z Gastroenterol 2008; 46:771.
9. Schiller L. Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhoea. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 5: 551-62.
10. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116:1461.
11. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach. Mayo Clin Proc. 2012 Jun;87(6):596-602.

CONSTIPACIÓN

María Ignacia Pérez Garayar
Carolina Pavez Ovalle
María Eugenia Morales Figueroa

Resumen

La constipación corresponde a un síntoma definido como defecación no satisfactoria, presente en una importante proporción de la población. Según su origen puede ser una alteración primaria/idiopática o secundaria, siendo la primera la más frecuente. La constipación se asocia a un deterioro en la calidad de vida, por lo tanto resulta vital su oportuno diagnóstico y tratamiento. Hoy en día existen múltiples alternativas terapéuticas, que van desde cambios conductuales y dietarios asociados a educación al paciente, uso de fármacos, rehabilitación del piso pélvico y en algunos casos específicos se plantea la alternativa quirúrgica. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas, mejorando así la calidad de vida y previniendo futuras complicaciones.

Definición

La constipación corresponde a un síntoma definido como la defecación no satisfactoria, caracterizada por deposiciones infrecuentes, dificultad en la evacuación o ambas situaciones. Se debe considerar que el término constipación tiene diversos significados entre los pacientes; para algunos puede significar que las deposiciones sean muy duras o pequeñas, para otros puede implicar que la deposición resulte dificultosa o infrecuente. Los tres primeros criterios pueden resultar difíciles de cuantificar en la práctica clínica; la frecuencia si se podría medir y comparar en relación a la población general. Es debido a esto que se ha planteado un consenso para definir que debe ser considerado como constipación, además de caracterizar lo que se considera deposiciones normales. Se entiende como un hábito intestinal normal aquel que ocurre con una frecuencia de 2-3 veces por día hasta 3 veces por semana, con consistencia y volumen tipo 3 o 4 según la escala de Bristol (Figura 1) y que no exista dificultad para defecar.

Si bien muchas veces el origen de estas molestias puede ser primario, en ocasiones la constipación puede ser secundaria a alguna patología orgánica, por lo que se deben plantear los diagnósticos diferenciales para cada caso particular.

Epidemiología

Según estudios norteamericanos la prevalencia de constipación crónica varía entre un 2 a 27% según la definición que se utilice. La mayoría de las investigaciones sugiere una prevalencia promedio de 15% entre la población general. Estas cifras suelen ser mayores si se considera el autoreporte como criterio de estudio. La constipación es más frecuente en mujeres, de raza negra y mayores de 65 años. Algunos estudios también señalan que existiría mayor prevalencia en poblaciones con bajos ingresos, bajo nivel educacional y pobre actividad física diaria. La constipación crónica se ha asociado a un deterioro en la calidad de vida, sobretodo en pacientes mayores.

Dado lo anterior, la constipación resulta un motivo de consulta relativamente frecuente que debe ser manejado tanto por médicos especialistas como médicos generales.

Etiopatogenia y Fisiopatología

El tiempo de tránsito oro-cecal es de aproximadamente 3 horas, mientras que el tránsito colónico puede tardar entre 1 a 3 días, por lo tanto el colon es el principal determinante en la constipación.

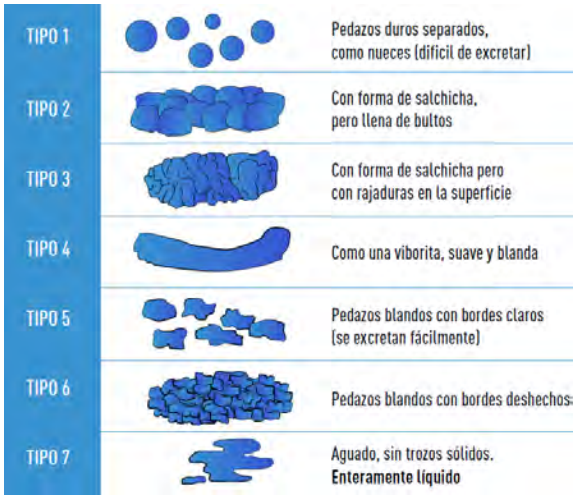


Figura 1. Escala de heces de Bristol

La defecación normal incluye una serie de procesos que se inician con la entrada de las heces a la ampolla rectal. La distensión rectal progresiva conduce a la relajación del esfínter anal interno como conducta refleja. Luego la urgencia defecatoria aumenta a medida que avanzan las heces a través de la ampolla rectal y una vez que surge la necesidad de defecación, el ángulo anorrectal se hace más obtuso voluntariamente y la presión abdominal aumenta por el esfuerzo. Todo esto generará el descenso del piso pélvico, la contracción del recto y la inhibición voluntaria del esfínter anal externo y del músculo puborectal, con la consiguiente evacuación del contenido rectal. (Figura 2)

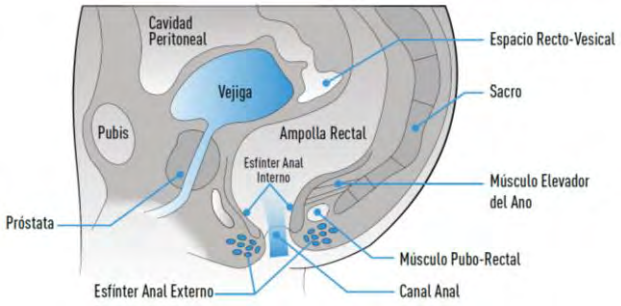


Figura 2. Piso pélvico: Esfínter anal y reflejo de defecación

Según su etiopatogenia, la constipación se puede clasificar como primaria (o funcional) y secundaria.

1. Constipación primaria

Se plantea una vez que se han descartado las posibles causas de constipación secundaria. Esta resulta más frecuente en mujeres y se reconocen distintos subtipos:

-Constipación de tránsito lento (10-15%)
-Defecto expulsivo (25-40%)
-Constipación con tránsito colónico normal (50-70%)

Constipación de tránsito lento. También conocida como inercia colónica, se define según el tránsito de colon con marcadores radio opacos, como el paso retardado de dichos marcadores a través del colon proximal en ausencia de una anormalidad en la defecación. Estos pacientes suelen tener un escaso aumento de la actividad motora luego de las comidas y mala respuesta a fármacos colinérgicos. Todos estos hallazgos sugieren que existiría una disfunción del plexo nervioso entérico, a lo que se asocia una disminución de las células intersticiales de Cajal, las que participan en la motilidad colónica.

Constipación por defecto expulsivo. Ocurre una defecación inefectiva debido a una falla en la relajación o una contracción inapropiada del músculo puborectal y el esfínter anal externo. La patogenia de este defecto no se conoce, pero se plantea que debe ser multifactorial. Generalmente la frecuencia de las deposiciones no se encuentra tan alterada, pero existe alta incidencia de maniobras digitales e intentos de defecación frustrados.

Constipación con tránsito colónico normal. Concentra la mayor cantidad de pacientes, dentro de los cuales se considera que perciben erróneamente la frecuencia intestinal, además de asociarse a mayores alteraciones psicosociales. En esta forma de constipación existe alta sobreposición con el síndrome de intestino irritable de predominio constipación.

2. Constipación secundaria

Es aquella en que se reconoce una causa responsable de la dificultad para la defecación. Esta se sospecha ante la presencia de signos de alarma tales como: edad de inicio mayor a 50 años, presencia de sangre en deposiciones, anemia, inicio reciente con intensidad creciente, dolor abdominal intenso o nocturno, baja de peso, masa abdominal palpable e historia personal o familiar de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal. Las principales causas secundarias se describen en la Tabla 1.

Clínica y Diagnóstico

La evaluación inicial de un paciente con constipación crónica debe incluir una historia clínica acuciosa y un buen examen físico. En la historia clínica se debe indagar acerca de que es lo que más incomoda al paciente, caracterizar adecuadamente la frecuencia y consistencia de las deposiciones, además de las dificultades que se puedan tener al momento de defecar. Siempre preguntar por la necesidad de realizar maniobras digitales y el uso de laxantes o enemas. Investigar posibles alteraciones de la esfera psicosocial dada la frecuente asociación a síndrome de intestino irritable.

A pesar de que la constipación primaria es la forma más frecuente, siempre se debe considerar la posibilidad de que se trate de una constipación secundaria por lo que se ha de realizar una historia detallada y buscar síntomas que sugieran organicidad. Esto implica preguntar acerca del uso de fármacos, hábitos alimenticios y actividad física, patologías asociadas, historia de sangrado rectal, dolor abdominal, baja de peso y antecedentes personales o familiares de cáncer o enfermedades intestinales.

Categoría	Ejemplos
Medicamentos	Opiáceos, agentes anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antiespasmódicos, bloqueadores de los canales de calcio, drogas antiparkinsonianas, simpaticomiméticos, entre otros
Estenosis Orgánica	Cáncer colorectal, masas intra o extra intestinales, estenosis por causas inflamatorias, isquémicas o quirúrgicas
Trastornos Endocrinos o Metabólicos	Hipotiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, diabetes, porfiria, IRC, pan-hipopituitarismo, embarazo
Trastornos Neurológicos	Daño médula espinal, enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, paraplejia, esclerosis múltiple, neuropatía autonómica
Neuropatías Entéricas	Enfermedad de Hirschprung, pseudo obstrucción intestinal crónica
Trastornos Miogénicos	Distrofia miotónica, dermatomiositis, esclerodermia, amiloidosis, pseudo obstrucción intestinal crónica
Trastornos Anorectales	Fisuras anales, estenosis anal

Tabla 1. Principales causas de constipación secundaria (Adaptado de Basilisco G, et al.)

Además del examen físico general y segmentario, se deben incluir un examen neurológico completo, un examen ginecológico en las mujeres y siempre realizar un tacto rectal. Este último permite buscar causas de dolor anal como fisuras y hemorroides trombosadas que pueden precipitar constipación o ser secundarias a esta. Se debe buscar la presencia de impactación fecal, analizar la tonicidad del esfínter anal tanto en reposo como al solicitarle al paciente que lo contraiga y evaluar la sensibilidad del periné.

Para el diagnóstico de constipación crónica se considera el uso de los criterios Roma III descritos en la Tabla 2.

Dado que la constipación es un síntoma y en la mayoría de los casos es de causa primaria, no se necesitan exámenes para determinar su existencia y por lo tanto la mayoría de estos pacientes no requiere de estudios específicos.

Sin embargo cuando hay casos muy severos, con constipación persistente y/o se sospecha una causa secundaria, se debe derivar al paciente y hacer un estudio pertinente al caso. Dentro del estudio de laboratorio se deben incluir hormonas tiroídeas, glicemia, hemograma, calcio y fósforo. Pacientes con signos de alarma, síntomas que sugieran una patología orgánica o mayores de 50 años debieran ser estudiados mediante una colonoscopía.

Tabla 2. Criterios Roma II para constipación crónica.

Criterios Roma III para Constipación Crónica
Los criterios deben haber estado presentes en los últimos 3 meses, y los síntomas se deben haber iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico.
Se deben incluir al menos 2 de los siguientes puntos: - Esfuerzo defecatorio en al menos un 25% de las defecaciones - Deposiciones duras o compactas en al menos un 25% de las defecaciones - Sensación de evacuación incompleta en al menos un 25% de las defecaciones - Sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal en al menos un 25% de las defecaciones - Uso de maniobras manuales para facilitar la defecación en al menos un 25% de los casos (evacuación digital o apoyo del piso pélvico) - Menos de 3 deposiciones a la semana
Las heces blandas son raramente presentes sin el uso de laxantes
Criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable

En casos de constipación refractaria, se sugiere derivar al paciente para estudios fisiológicos de la función anorectal y del tránsito colónico. La primera se puede evaluar mediante el test de expulsión de balón rectal, la manometría anorectal o mediante la defecografía. El tránsito colónico a su vez, puede ser estudiado mediante el uso de marcadores radiopacos que son ingeridos por el paciente y luego de 5 días se toma una radiografía de abdomen simple para ver la ubicación de estos. Según la cantidad eliminada y la posición de los marcadores restantes, se puede determinar si el tránsito está lento. (Figura 3).

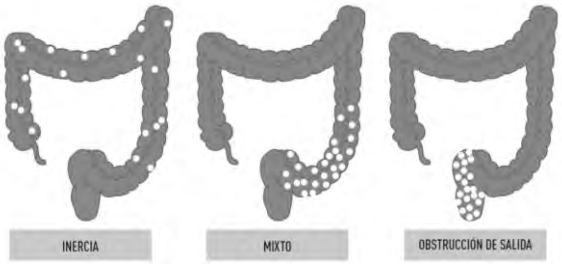


Figura 3. Estudio del tránsito colónico con marcadores radiopacos

Tratamiento

El manejo inicial de la constipación primaria consiste en educar al paciente, instaurar cambios en la dieta y el uso de laxantes. Se le debe enseñar al paciente que las deposiciones diarias no son la norma y por lo tanto se debe evitar el abuso de laxantes. Además se debe indicar dieta con alto contenido en fibra vegetal (20-35 gr/día), buena hidratación (aproximadamente 2 litros de agua diarios) y promover la actividad física. Se sugiere que el paciente intente defecar en las mañanas al despertar y luego de las comidas, de modo de aprovechar el aumento normal de la motilidad colónica en dichas situaciones.

Si ante estas medidas no se obtienen resultados, se puede suplementar la dieta con el uso de una fibra soluble como el psyllium, advirtiendo al paciente que puede tener como efectos adversos distensión, flatulencia y dolor abdominal. En pacientes que no responden o no toleran el uso de fibra se plantea el uso de agentes osmóticos, dentro de los cuales están la lactulosa y el polietilenglicol (PEG). El uso de supositorios y enemas se ha planteado como terapia de rescate en algunos casos durante los ensayos farmacológicos, sin embargo, no está estudiada su eficacia ni el plazo en que podrían ser usados estos fármacos de forma segura.

Ante la presencia de trastornos de la defecación del tipo discinérgico se debe usar rehabilitación del piso pélvico (ej. *Biofeedback*). Mediante el uso de manometrías y sensores electromiográficos, se sensa la función anorectal y muscular del piso pélvico para luego hacer retroalimentación visual y auditiva al paciente, de modo que pueda aprender apropiadamente a aumentar la presión intraabdominal y relajar los músculos del piso pélvico durante la defecación. Luego el paciente debe practicar mediante el uso de un balón con aire que debe ser expulsado desde el recto y que en caso de ser necesario, puede ser ayudado mediante la tracción con un catéter unido al globo. Esta técnica resulta muy eficaz para el manejo de la constipación por defecto expulsivo, lamentablemente aún no es ampliamente reconocida y no hay suficientes profesionales que la manejen adecuadamente.

En algunos casos altamente seleccionados, que no han respondido a educación y terapia médica, se puede plantear la cirugía como alternativa de tratamiento. Existen diversas opciones según cuál sea la alteración que determine la constipación. Entre dichas opciones se encuentra:

1. Colectomía subtotal

Se realiza en pacientes con constipación crónica de tránsito lento refractaria a tratamiento médico y que no tengan disfunción del piso pélvico o dismotilidad gastrointestinal difusa.

Consiste en la remoción de una porción del colon para luego hacer una anastomosis ileorectal. Se debe advertir a los pacientes que esta cirugía permite corregir los síntomas tales como la dificultad y baja frecuencia de defecación, pero no el meteorismo. Además pueden surgir efectos adversos tales como dolor abdominal y obstrucciones intestinales secundarias.

2. Estimulación del nervio sacral

Permite tratar a pacientes con constipación por tránsito lento y/o disfunción del piso pélvico. Se basa en la estimulación eléctrica continua de las raíces del nervio sacro. Estudios europeos mostraron que más de la mitad de los pacientes sometidos a este tratamiento tuvieron una disminución del esfuerzo defecatorio y de la sensación de defecación incompleta, además de un aumento en el número de deposiciones semanales. Sin embargo, otros estudios muestran que aproximadamente el 60% de estos pacientes llegan a presentar pérdida de eficacia, dolor o la necesidad de reintervención quirúrgica.

3. Stapled transanal resection (STARR)

Se utiliza para la obstrucción defecatoria causada por un prolapso rectal oculto o por un rectocele. La técnica de STARR consiste en una resección de la mucosa rectal redundante mediante el uso de grapadoras.

4. Toxina botulínica

Se inyecta en el músculo puborectal y permite el tratamiento de la constipación secundaria a disfunción del piso pélvico. Para mantener los resultados podría ser necesario utilizar inyecciones más de una vez.

Por lo tanto en determinados pacientes, en que la terapia médica no ha dado resultados y han sido estudiados cuidadosamente, se plantean alternativas quirúrgicas para el manejo de la constipación. Siempre se debe tener en cuenta que estos procedimientos conllevan un riesgo de complicaciones, por lo que se deben seleccionar bien los candidatos que vayan a ser sometidos a este tipo de intervenciones.

Pronóstico

Dentro de las complicaciones que se presentan en los pacientes con constipación crónica está en primer lugar la impactación fecal. Luego hay otras complicaciones más raras como la incontinencia urinaria y fecal, ulceraciones estercorales, el megacolon y la perforación colónica.

Los pacientes con constipación crónica tienen un importante deterioro en su calidad de vida, dada por alteraciones de la esfera mental y en el funcionamiento social. Existen estudios que demuestran que aquellos pacientes que presentan dolor abdominal además de constipación tienen peor calidad de vida y mayor impacto de los síntomas intestinales en asociación a mayor cantidad de síntomas somáticos.

Lo anterior, sumado a la alta prevalencia de constipación y la posibilidad de tratar efectivamente la mayoría de los casos, recalca la importancia de manejar adecuadamente el tema y tomar una conducta activa en su detección y posterior tratamiento.

Referencias

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:1582.
2. Koloski NA, Jones M, Wai R, et al. Impact of persistent constipation on health-related quality of life and mortality in older community-dwelling women. Am J Gastroenterol 2013;108:1152–1158.
3. Shafik A, Shafik AA, El Sibai O, et al. Role of the rectosigmoidal junction in fecal continence: concept of the primary continent mechanism. Arch Surg 2006; 141:23.
4. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation a European perspective. Neurogastroenterol Motil 2011:23;697–710.
5. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. Gastroenterology 2006;130:1510.
6. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. Gastroenterology 2006;130:657–64.
7. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. Neurogastroenterol Motil 2010;293–e82.
8. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology 2013;144:218–38.
9. Basilisco G, Coletta M. Chronic constipation: A critical review. Digestive and Liver Disease 2013;45:886-893.
10. Hyphantis T, Tomenson B, Paika V, et al. Somatization is associated with physical health-related quality of life independent of anxiety and depression in cancer, glaucoma and rheumatological disorders. Quality of Life Research 2009;18:1029–1042.
11. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, et al. Digital rectal examination is a usefultool for identifying patients with dyssynergia. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010;8:955–60.
12. Noelting J, Ratuapli SK, Bharucha AE, et al. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. American Journal of Gastroenterology 2012;107:1530–1536.

* Figura 1, 2 y 3 obtenida de: Autoinstructivo de Constipación 2013 Pontificia Universidad Católica

ENFRENTAMIENTO CLÍNICO DEL PACIENTE CON ICTERICIA

Cristián Jarry Trujillo
Alejandro Soza Ried
Francisco Barrera Martínez

Resumen

La ictericia es un signo clínico que se define como la pigmentación amarilla de la piel, escleras y mucosas debida a una elevación de la bilirrubina plasmática. La fisiopatología de la hiperbilirrubinemia está determinada principalmente por el metabolismo del grupo heme, por la capacidad de conjugación hepática y por una efectiva excreción canalicular. Al ser un signo inespecífico, se hace imprescindible dentro del enfrentamiento clínico, realizar un examen físico completo y una anamnesis acuciosa para discriminar entre las distintas causas de hiperbilirrubinemia. Luego de este primer acercamiento, se debe identificar en los exámenes de laboratorio el patrón de elevación de la bilirrubina, sea este directo o indirecto, para que junto a otras pruebas químicas o imágenes se pueda discriminar entre los distintos diagnósticos diferenciales que surgen ante un paciente ictérico.

Definición

Corresponde a la pigmentación amarilla de la piel, escleras y mucosas debida a una elevación en la concentración plasmática de bilirrubina. Habitualmente cuando la bilirrubinemia total se eleva sobre 2,5 mg/dL la ictericia se hace evidente en la piel del paciente. Si bien este signo se suele vincular a patología hepatobiliar, conviene tener presente que es un signo inespecífico y que por tanto la patología responsable de su aparición puede no tener relación con estos órganos. Algunos ejemplos son la anemia hemolítica, la insuficiencia cardíaca congestiva o la sepsis por bacterias Gram (-) de cualquier origen.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Previo a discutir un enfrentamiento clínico al paciente con ictericia, es de suma importancia conocer el catabolismo del grupo h*eme* hasta la formación de bilirrubina y la fisiopatología de la hiperbilirrubinemia.

La secreción biliar cumple dos funciones principales en el organismo: 1) la digestión y absorción de los lípidos de la dieta y 2) la excreción al intestino de metabolitos endógenos y xenobióticos a través de la bilis. Entre los metabolitos endógenos eliminados en la bilis destaca la bilirrubina, que corresponde al producto de degradación del catabolismo del grupo *heme*, componente de la hemoglobina.

1. Catabolismo del grupo *heme* y formación de bilirrubina

El grupo *heme* es una metaloporfirina que forma parte de diversas enzimas involucradas en procesos fisiológicos relacionados principalmente con el transporte de oxígeno y reacciones de óxido reducción. Entre las proteínas que poseen *heme* como grupo prostético, encontramos catalasas, peroxidasas, algunos citocromos y mioglobina, pero por sobre todas destaca la hemoglobina, proteína fundamental en el transporte de oxígeno realizado por el eritrocito.

En consecuencia, la síntesis de bilirrubina comienza cuando cumplida la vida útil del glóbulo rojo (aproximadamente 120 días), este es destruido en el sistema retículo endotelial del bazo o hígado, liberando hemoglobina. Esta entregará a su vez un grupo *heme* para ser transformado a biliverdina y luego bilirrubina en reacciones sucesivas. Este mecanismo da cuenta del 80-90% de la producción total de bilirrubina.

El otro 10-20% del total, se genera por la hemoglobina de los eritrocitos inmaduros destruidos en la medula ósea previo paso a la circulación, lo que se conoce como eritropoyesis inefectiva, y por el catabolismo de otras proteínas como las mencionadas anteriormente.

La estructura terciaria de la bilirrubina formada oculta sus grupos polares haciéndose insoluble en agua y fácilmente soluble en solventes orgánicos y lípidos. Es por esto que atraviesa con facilidad membranas celulares teniendo un potente efecto inhibitorio sobre la respiración celular y por lo tanto se puede considerar como tóxica.

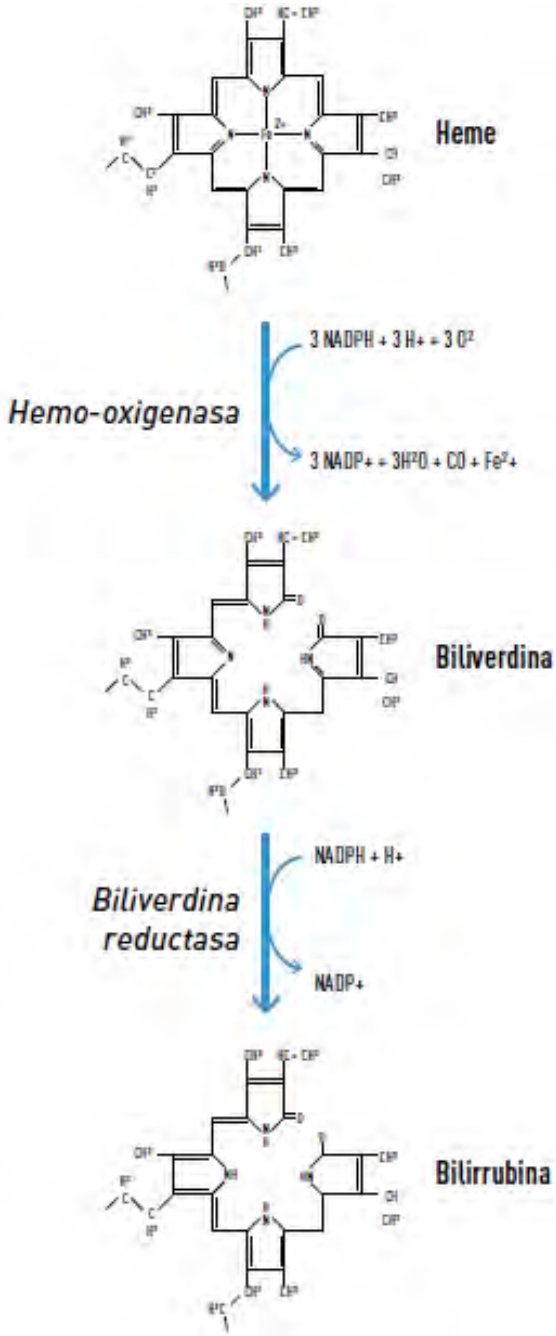


Figura 1. Catabolismo del grupo *heme* y formación de bilirrubina. Una vez liberado el grupo *heme* de la hemoglobina, durante una primera reacción el fierro contenido se separará del anillo tetrapirrólico y por medio de la heme-oxidasa, este anillo será tranformado en biliverdina. Esta molécula será a su vez reducida por la biliverdina reductasa a bilirrubina. *Existen 3 tipos de heme-oxidasa (HO), que varían en su distribución y regulación dentro del organismo. La HO-1 es la que predomina en condiciones normales en el bazo y la HO-2 en el hígado; en cuanto a la tercera isoforma (HO-3) su rol permanece incierto.

2. Transporte

Una vez en el plasma, la bilirrubina circula unida a albúmina, lo que impide su entrada a las células, con la excepción de los hepatocitos, que la capturan y la convierten en una molécula hidrosoluble susceptible de ser eliminada en la bilis. En el citosol de los hepatocitos hay dos proteínas - Y (o ligandina) y Z - cuya afinidad por la bilirrubina es muy superior a la de la albúmina y por lo tanto la captura del pigmento por estas proteínas acelera su difusión desde el plasma a través de la membrana del polo sinusoidal.

3. Hepatocito

Dentro del hepatocito, la bilirrubina es conjugada con ácido glucurónico, reacción que es catalizada por la enzima microsomal glucuronil - transferasa, ubicada en el retículo endoplásmico liso. La bilirrubina conjugada resultante, llamada bilirrubina directa, es hidrosoluble, por lo cual puede circular libremente por la sangre pero le es dificultoso atravesar pasivamente las membranas celulares, siendo prácticamente inofensiva. No obstante lo anterior, entra a la circulación difundiendo desde el hepatocito, proceso que se exacerba cuando existe daño hepatocelular o obstrucción de la via biliar intra o extra hepática. Una vez circulante, es filtrada por el glomérulo y en condiciones normales reabsorbida en su totalidad.

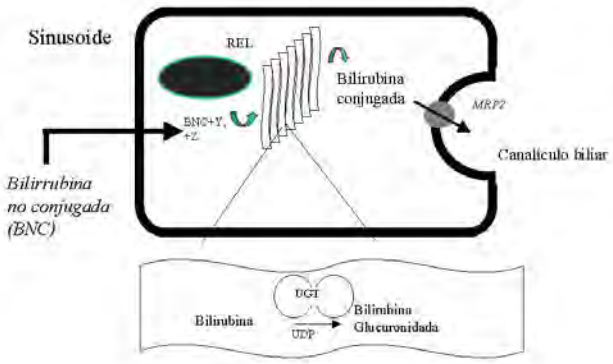


Figura 2. Paso de la bilirrubina por el hepatocito.

4. Excreción canalicular

Luego de que la bilirrubina es conjugada, se excreta hacia el lumen canalicular. Esta constituye la etapa limitante de todo el proceso, ya que se realiza a través de una membrana de superficie relativamente pequeña, altamente especializada y con un gran

gasto energético dada la gradiente de concentración citoplasma/lumen canalicular. El proceso de excreción es dependiente de la *Multidrug resistance protein 2* (MRP2), una proteína transportadora que también cumple esta función con otras moléculas como los conjugados de glutatión. La familia MRP (*Multidrug Resistant Proteins*) constituye un conjunto de varias proteínas transportadoras, que cumplen con la función de excretar metabolitos endógenos y compuestos xenobióticos. Su nombre deriva de su papel en la eliminación de ciertas drogas citotóxicas, lo que en parte explica la resistencia a la quimioterapia de múltiples formas de cáncer.

Los canalículos biliares reciben en condiciones normales 300 - 350 mg de bilirrubina conjugada al día que son transportados hasta la vesícula biliar donde será almacenada y liberada hacia el duodeno según el estímulo alimenticio. Es importante mencionar que del total de bilirrubina que entra al hepatocito, cerca del 60% es conjugada y el resto vuelve al plasma en su forma liposoluble para unirse a albúmina.

5. Circulación entero-hepática

Una vez secretada hacia el lumen intestinal, la bilirrubina directa es parcialmente metabolizada por la flora colónica, dando origen a urobilinógeno y esterobilinógeno. El primero será absorbido por el enterocito y posteriormente eliminado por la orina en proporción de 4 mg/día bajo condiciones normales. Los esterobilinógenos también llamados urobilinógenos fecales, serán eliminados por las deposiciones como estercobilina en cantidades cercanas a 200 mg/día aportando a la coloración café de las heces. Otra fracción de la bilirrubina, quedará libre para ser absorbida y volver al hígado para ser conjugada

Hiperbilirrubinemia

La elevación de la bilirrubina o hiperbilirrubinemia da cuenta de un desbalance entre su producción y eliminación y puede ser clasificada de dos maneras: según el predominio que presenta en los exámenes de laboratorio y según la causa de su elevación.

1. Según su predominio

Normalmente los niveles de bilirrubina plasmática son menores a 1,0 mg/dl, de la cual un 85 a 90% es bilirrubina indirecta. Teóricamente no debiera circular bilirrubina directa; pero como se mencionó anteriormente, pequeñas cantidades refluyen del hepatocito al sinusoide, alcanzando un nivel máximo normal de 0,4 mg/dL. Según lo anterior, en relación a las pruebas de laboratorio realizadas a un paciente ictérico debemos preguntarnos si su hiperbilirrubinemia es de predominio directo o indirecto. Hablamos de predominio directo cuando más de un 20% de la bilirrubina circulante, lo hace en su forma conjugada y de predominio indirecto si esto no ocurre.

Hiperbilirrubinemia indirecta. Se explica por una incapacidad del hígado de poder conjugar la bilirrubina. Esto se puede explicar por: A) Una sobrecarga en la producción de bilirrubina, como ocurre cuando hay hemolisis, eritropoyesis inefectiva sostenida o cuando existe reabsorción de grandes hematomas. B) La incapacidad del hígado para obtener la bilirrubina, como ocurre en insuficiencia cardiaca o cuando existen shunts porto-sistémicos. C) Una conjugación deficiente, como ocurre en el síndrome de Crigler-Najjar o de Gilbert, o también cuando hay hipertiroidismo, daño hepático avanzado o ictericia neonatal.

Hiperibilirrubinemia directa. Ocurre cuando la elevación de bilirrubina se acompaña de un incremento de su fracción directa, llegando esta última a superar el 20% de la total. Este patrón manifiesta el reflujo de bilirrubina conjugada hacia el sinusoide, dado por su acumulación al interior del hepatocito, ya sea por una excreción ineficiente hacia el lumen canalicular o por una obstrucción del sistema biliar. Se le llama comúnmente colestasia a esta situación y se clasifica a su vez en: A) Colestasia extrahepática: suele ser por obstrucción de la vía biliar. Encontramos como causas principales una coledocolitiasis, tumores en la vía biliar (ampulares o periampulares), cáncer de la cabeza del páncreas, colangitis esclerosante e infecciones parasitarias, entre otras. B) Colestasia intrahepática: aquellas enfermedades que cursan con daño hepatocelular ya sea agudo o crónico. Encontramos en esta categoría a la hepatitis viral, alcohólica, autoinmune, CBP, drogas o tóxicos, sepsis o shock, enfermedades infiltrativas, embarazo y cirrosis, siendo esta última una de las más importantes.

2. Según su causa

Existe otra clasificación descrita en 1943 por el doctor Héctor Ducci, hepatólogo chileno, que orienta a la causa subyacente en relación al hígado. Identificamos entonces causas pre-hepáticas, hepáticas o post-hepáticas.

Causa pre-hepática. Generalmente relativa a una sobreproducción de bilirrubina como ocurre cuando existe hemolisis.

Causa hepática. Cuando el problema ocurre al interior del hepatocito, ya sea por defectos en la conjugación (síndrome de Gilbert por ejemplo) o bien en el transporte de la bilirrubina ya conjugada como ocurre cuando hay un daño hepatocelular.

Causa post-hepática. Cuando se ve alterada la excreción canalicular o bien se ve obstruida la vía biliar con el reflujo resultante hacia el sinusoide.

Manifestaciones clínicas de la hiperbilirrubinemia

1. Ictericia

Se le llama ictericia a la pigmentación amarillenta de piel y mucosas. Como se mencionó anteriormente, se requiere que la bilirrubinemia total se eleve sobre los 2,5 mg/dl para que este signo clínico sea evidente. Desde un punto de vista práctico, conviene observar las escleras en búsqueda de ictericia ya que muchas veces cuando es leve, se puede identificar más claramente en esta zona. No obstante lo anterior, existen muchas personas que poseen naturalmente las escleras un poco "sucias", en cuyo caso es de ayuda levantar el parpado superior del ojo cuando la mirada hace excursión caudal para observar un mayor área del globo ocular y poder discriminar ante qué situación estamos.

Además se debe tener presente que el caroteno o ciertos medicamentos pueden dar un tinte amarillo a la piel del paciente, sin embargo, en estos casos las escleras no se verán afectadas. Es importante también examinar cuidadosamente e idealmente con luz natural las conjuntivas oculares y la mucosa oral para no confundir la ictericia con una palidez terrosa, por ejemplo.

Tabla 1. Principales causas de hiperbilirrubinemia

	Causas pre-hepáticas	Causas hepáticas	Causas post-hepáticas
Hiperbilirrubinemia de predominio directo (Bilirrubina directa > 20%)		Cirrosis hepática Hepatitis viral Hepatitis medicamentosa Colestasia inducida por medicamentos Dubin Johnson Sd. Rotor	Obstrucción de conductos biliares Coledocolitiasis Neoplasias en cabeza del páncreas, conductos biliares o ampolla de Vater
Hiperbilirrubinemia de predominio indirecto (Bilirrubina directa < 20%)	Anemia hemolítica Eritropoyesis inefectiva Reabsorción de grandes hematomas Sepsis	Síndrome de Gilbert Síndrome Crigler-Najjar Enfermedad de Wilson Ictericia neonatal	

2. Coluria

Cuando la bilirrubinemia directa sobrepasa los 0,8 mg/dL (en general, 1,5 mg/dL de bilirrubina total) es filtrada por el glomérulo y aparece coluria. La coluria es un signo precoz y se puede observar previo al cuadro ictérico propiamente tal. Se observa como una orina amarilla oscura que tiende a café. Para diferenciarla de otras causas de oscurecimiento de la orina, basta agitarla en un envase trasparente y la espuma resultante se teñirá también.

3. Acolia

En condiciones como la obstrucción completa de la vía biliar principal (por cálculos o algún tumor periampular) o la falla brusca del sistema canalicular de excreción (como suele suceder en la hepatitis aguda), en las cuales se ve impedida la llegada de bilirrubina directa al intestino, las deposiciones toman un color claro característico que se denomina acolia.

Aproximación clínica al paciente ictérico

El abordaje clínico realizado en base a los exámenes de laboratorio y de imagen se abordará en otros capítulos. Nos remitiremos en este, a conocer las principales causas de ictericia y a destacar aquellos aspectos de la anamnesis y examen físico que previa evaluación de laboratorio nos permiten plantear diagnósticos pre-test.

El enfrentamiento inicial debe iniciarse con una evaluación de la estabilidad del paciente, ya que si bien la gran mayoría de pacientes ictéricos llegan estables, existen causas de ictericia que cursan con riesgo vital inminente como por ejemplo una falla hepática fulminante, una colangitis aguda, una hemólisis masiva, hiperbilirrubinemia en contexto de un neonato o bien hígado graso agudo en paciente embarazada. Si el paciente llega hipotenso, comprometido de conciencia o con cualquier signo de inestabilidad, la prioridad será entonces corregir ese estado para posteriormente seguir con el proceso diagnóstico.

1. Anamnesis

Es importante conocer en qué paciente se presenta el cuadro (neonato, joven, adulto). Constatar el inicio y el curso que lleva el cuadro ictérico también es importante, pero lo principal es recabar síntomas acompañantes:

a. Coluria: orienta a causa de hiperbilirrubinemia directa o mixta.

b. Acolia: puede indicar obstrucción de la vía biliar.

c. Malestar general, náuseas, anorexia, nauseas y vómitos: orientan a hepatitis viral.

d. Dolor abdominal: orienta a colédocolitiasis.

e. Síndrome constitucional (baja de peso): orienta a neoplasia.

f. Fiebre: hepatitis viral, sepsis bacteriana, colangitis aguda.

g. Prurito intenso: más frecuente en cuadro colestásico.

*Cuadros característicos:

a. **Colangitis:** Triada de Charcot: fiebre (suele ser con calofríos) + dolor en hipocondrio derecho + ictericia; si se agrega confusión mental y shock se sospecha un cuadro más severo (Péntada de Reynolds).

b. **Cirrosis biliar primaria:** ictericia que se continúa con prurito en mujer de mediana edad.

c. **Colédocolitiasis:** asociada a cólico biliar.

d. **Obstrucción biliar por tumor en la cabeza del páncreas:** ictericia sin dolor abdominal asociada a baja de peso (ictericia silente).

La anamnesis remota nos entrega gran información sobre la etiología del cuadro ictérico, pero por sobre todo nos orienta a la causa del daño hepático subyacente.

a. Hábitos: Ingesta alcohólica (cirrosis o hepatitis). Conducta sexual de riesgo (VIH, VHB). Drogas intravenosas (VHB, VHC).

b. Antecedentes médicos previos: VIH, insuficiencia cardiaca, autoinmunidad, transfusiones.

c. Antecedentes quirúrgicos: trasplante, cirugía reciente.

d. Medicamentos: fármacos hepatotóxicos o colestásicos.

e. Exposición: a contacto epidemiológico, viajes, parásitos.

f. Antecedente familiar de enfermedad hepática.

g. Embarazo.

2. Examen físico

Debe examinarse cuidadosamente el abdomen y las vísceras abdominales. También es importante buscar estigmas de daño hepático crónico o signos específicos de otras patologías. Buscar dirigidamente:

a. Hepatomegalia dolorosa: orienta a hepatitis.

b. Vesícula palpable dolorosa: orienta a colecistitis.

c. Hepatopatía crónica: telangectasias, arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia.

d. Alcoholismo: hiperplasia parotidea, retracción de Dupuytren.

e. Signos de hipertensión portal: ascitis, circulación colateral, esplenomegalia.

f. Hiperpigmentación en hemocromatosis

g. Anillo de Kayser-Fleisher en enfermedad de Wilson.

h. Xantomas en cirrosis biliar primaria.

i. Caquexia y vesícula palpable no dolorosa (Signo de Curvoisier-Terrier) en neoplasia.

Luego de una acabada anamnesis y examen físico, conviene proseguir el estudio con exámenes de laboratorio e imágenes según la sospecha desarrollada.

Referencias consultadas

1. Spencer, A., Bagai, I., Becker, D., Zuiderweg, E., & Ragsdale, S. (2014). Protein/Protein Interactions in the Mammalian Heme Degradation Pathway. *Journal Of Biological Chemistry*, *289*(43), 29836-29858. doi:10.1074/jbc.m114.582783
2. Maines, M. (1997). THE HEME OXYGENASE SYSTEM:A Regulator of Second Messenger Gases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, *37*(1), 517-554. doi:10.1146/annurev.pharmtox.37.1.517
3. Ramappa, V. and Aithal, G. (2014). Jaundice: applying lessons from physiology. *Surgery* (*Oxford*), *32*(12), 627-634.
4. Wheatley, M., & Heilpem, K. (2008). Jaundice: An Emergency Department Approach To Diagnosis And Management. *Emergency Medicine Practice*, *10*(3), 1-24.
5. Roche, S. and Kobos, R. (2004). Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician*, *69*(2), 299-304.
6. Goic, A., Chamorro, G. and Reyes, H. (2011). *Semiología Médica.* 3rd ed. Santiago: Mediterraneo, 89-92.

ENFRENTAMIENTO CLÍNICO DEL PACIENTE CON PRURITO

Cristián Jarry Trujillo
Francisco Barrera Martínez
Alejandro Soza Ried

Resumen

Se define prurito como una sensación desagradable percibida en la piel, que produce la necesidad imperiosa de rascarse. Su fisiopatología es desconocida aún, no obstante se han planteado diversas teorías que explican su conducción nerviosa y se han reconocido múltiples sustancias y moléculas pruritogénicas. Entre estas, destaca la histamina como principal mediador, aunque en patología hepatobiliar no cumple un rol determinado. Desde un punto de vista clínico las clasificaciones son diversas, pero se recomienda utilizar las aportadas por el IFSI. En enfermedad hepatobiliar, el prurito tiene especial relevancia y su tratamiento debe realizarse muchas veces en paralelo al de la patología subyacente. La anamnesis, el examen físico y los test de laboratorio aportan importantes datos la causa que origina este síntoma.

Definición

Es el síntoma conocido comúnmente como picazón o comezón y se define como aquella sensación desagradable en la piel que produce el deseo reflejo de rascarse.

El prurito puede presentarse en una zona localizada o bien ser generalizado, así mismo puede clasificarse como crónico o agudo. Entre sus etiologías destacan dos grandes grupos: aquellas dermatológicas y aquellas sistémicas; además existen causas neurológicas y otras asociadas a trastornos psicosomáticos.

En este capítulo, se abordará brevemente la fisiopatología de este síntoma, algunas de sus causas (poniendo énfasis en patología hepatobiliar) y por último, se destacarán aquellos elementos del examen físico y la anamnesis que no pueden faltar en el enfrentamiento de un paciente con prurito.

Fisiopatología

La fisiopatología del prurito es compleja: comparte algunos elementos con el dolor, involucra mecanismos neurológicos y puede ser producido por múltiples tipos de mediadores inflamatorios.

La sensación comienza en presencia de un mediador pruritogénico. El principal que se ha identificado es la histamina, que realiza su acción mediante el receptor tipo-1 de histamina. Sin embargo, se ha descubierto que algunas prostaglandinas, opioides, citoquinas y neuropéptidos también tienen relevancia como elementos pruritogénicos, abriendo la puerta a nuevas posibilidades terapéuticas más allá de los antihistamínicos.

En lo que a patología hepatobiliar respecta, destaca el rol del ácido lisofosfatídico (LPA) como agente pruritogénico. Este, es un fosfolípido cuyos niveles se elevan en enfermedad colestásica, junto a su enzima formadora, la autotaxina (ATX). Estudios en ratas han demostrado su rol pruritogénico: al ser inyectado intradérmicamente, generan una respuesta pruriginosa dosis dependiente.

En cuanto a la relación prurito-dolor, cabe mencionar que se ha demostrado que un mismo estímulo puede desatar una respuesta pruriginosa y dolorosa a la vez. No obstante lo anterior, gran parte de los estímulos nociceptivos difieren de aquellos pruriceptivos, e incluso algunos de estos últimos tienen efecto analgésico como por ejemplo los opioides; en contraste, algunos nociceptivos como rascarse producen una disminución del estímulo pruriginoso.

No se sabe aún el mecanismo neurológico detrás del prurito. Se ha postulado que un grupo específico de neuronas sería responsable de la producción del síntoma, otros declaran que son las mismas neuronas nociceptivas aquellas que ante estímulos diferentes, gatillarían una respuesta de potenciales de acción en un patrón que no sería ya interpretado como dolor sino como picazón.

En materia de neuroanatomía, se ha podido identificar que la conducción del estímulo pruriginoso se realiza mediante las mismas fibras amielínicas que llevan las señales dolorosas e incluso a través de los mismos tractos, pero que a nivel central ambas sensaciones tendrían un control distinto.

Conocer en mayor profundidad la fisiopatología del prurito y sus componentes moleculares y neurológicos más precisos, no es un objetivo de este capítulo, sin embargo, se puede complementar lo anterior leyendo la bibliografía adjunta.

Clasificación

Resulta clínicamente relevante clasificar el prurito, y para ello se han propuesto diferentes formas.

Primero que todo, se debe diferenciar temporalmente. Si es menor de 6 semanas hablamos de prurito agudo, y si ya lleva más de 6 semanas hablamos de prurito crónico. Dada la importancia de este último es que se han propuesto múltiples clasificaciones operativas.

Previamente, se clasificaba según sus mecanismos, existiendo cuatro categorías: prurito pruritoceptivo, neuropático, neurogénico y psicogénico.

Actualmente, el Foro Internacional del Estudio del Prurito (International Forum on the Study of Itch, IFSI) sugiere la evaluación y clasificación del prurito crónico en dos pasos. En primer lugar, identificando al paciente en uno de los siguientes grupos:

Tabla 1. Clasificación clínica de prurito según el IFSI.

Grupo I	Prurito en piel inflamada
Grupo II	Prurito en piel sana
Grupo III	Prurito en piel con lesiones por grataje

En segundo lugar, sugieren identificar la causa de la enfermedad subyacente que podría explicar el síntoma. Dentro de ellas encontramos enfermedades dermatológicas (Categoría I), sistémicas (Categoría II), neurológicas (Categoría III), psicogénicas (Categoría IV) y mixtas (Categoría V). Cuando no se logra determinar la causa se llama "prurito de origen indeterminado" (Categoría VI).

Otra forma complementaria de clasificar el prurito es según si es localizado o generalizado (de todo el cuerpo), siendo este último asociado casi exclusivamente a causa sistémica.

En el último tiempo, vale destacar que se ha impulsado el uso de la Escala Visual Análoga (EVA) en la evaluación del paciente con picazón. Se considera Prurito Leve aquel que en la EVA recibe un puntaje entre 0 y 3,9; Moderado si en la EVA su puntaje va de 4 a 6,9; Severo si en la EVA se encuentra entre 7 y 8,9 y Muy Severo si en la EVA su puntaje es mayor a 9. Existe además evaluación mediante cuestionarios.

Etiología

Habiendo previamente descrito la clasificación clínica del prurito, conviene agrupar las causas más importantes según los grupos y categorías planteados.

Grupo I: causas principalmente dermatológicas (categoría I).

Grupo II: cuando la piel se encuentra normal, pensamos principalmente en un trastorno sistémico, y según ello en categorías II, III y IV.

Grupo III: la etiología en estos pacientes es variada. Categorías I-IV.

En la tabla 2 (al final del capítulo) adaptada de Stander et al se enumeran las diversas causas según categoría.

Prurito en enfermedad hepatobiliar

1. Ejemplos de enfermedades hepatobiliares que cursan con prurito

La picazón como síntoma está presente en cerca del 30% de los pacientes con enfermedades colestásicas, pero también en pacientes con hepatitis crónica. Algunos ejemplos importantes:

Cirrosis biliar primaria. Un 69% de los pacientes presenta prurito y de estos un 75%, lo hace previo diagnóstico. Se puede presentar en la noche comprometiendo la higiene del sueño. (Ver capítulo de Enfermedades hepáticas autoinmunes).

Colangitis esclerosante primaria. (Ver capítulo de Enfermedades hepáticas autoinmunes).

Colestasia en embarazo o gravídica.

Hepatitis crónica viral. Entre un 15 y 30% de los portadores de hepatitis por VHC sufren prurito. Es intermitente y generalizado.

2. Fisiopatología

Las causas permanecen inciertas. Se postula que la acumulación de sales biliares sería pruritogénica. Otros postulan que el aumento de opioides endógenos concomitante sería el causante. También se han medido elevados niveles de histamina en pacientes con prurito colestásico, no obstante no hay una clara relación entre estos niveles y la severidad del prurito.

En el último tiempo ha cobrado relevancia el rol del LPA y la enzima que lo forma (autotaxina, ATX), dado que, como se mencionó anteriormente, se ha visto que ambos se elevan en pacientes con prurito colestásico. Estudios en ratas apoyan esta relación, pero además, experimentos in vitro permiten postular el LPA como un posible blanco terapéutico del prurito colestásico. Se ha visto que la rifampicina logra inhibir la ATX, reduciendo el

LPA, lo que explicaría la reducción del prurito en pacientes usuarios de aquel fármaco.

3. Manejo

Este síntoma puede comprometer significativamente la calidad de vida del paciente, y en enfermedades hepatobiliares el manejo cumple un rol fundamental dado que debe realizarse en paralelo y de manera independiente al tratamiento de la patología subyacente. La razón de ello es que, a excepción de lo que ocurre con la colestasia gravídica, la resolución de la enfermedad colestásica no termina con la picazón.

En cuanto al manejo farmacológico, se suele utilizar colestiramina como primera línea. Posteriormente y ante la inefectividad del tratamiento de elección, pueden agregarse otros agentes. La excepción es la colestasia en embarazo, en la cual el ácido ursodeoxicólico ha mostrado mayor seguridad y efectividad que la colestiramina, y podría tener un impacto en el bienestar fetal.

Otros medicamentos utilizados como segunda línea y actualmente en investigación son la rifampicina, que ha mostrado efectividad en prurito colestásico refractario y asociado a malignidad y los antagonistas opioides como la naloxona, que también han mostrado buenos resultados, pero su uso se ha restringido dado sus efectos adversos.

Hay que destacar que si bien es habitual su uso en clínica, los antihistamínicos no han justificado su rol en el manejo de prurito asociado a colestasia.

Por último, ante pruritos refractarios se ha sugerido el uso de diálisis con albúmina y plasmaféresis, mostrando buenos resultados.

Estudio

1. Anamnesis

Evaluación de acuerdo a las clasificaciones mencionadas.

- Local o generalizado.
- Con lesiones en la piel o no.
- Agudo o crónico.
- Intensidad.

Importante reconocer la repercusión en la calidad de vida y estado emocional, preguntar por enfermedades previas o actuales, factores atenuantes o agravantes y realizar una buena revisión por sistemas que recoja presencia o ausencia de síntomas asociados a las diversas causas de prurito.

En cuanto a los antecedentes, preguntar siempre por fármacos y evaluar probable reacción alérgica (algunos ejemplos en Tabla 2)

2. Examen físico

Examen general:

- Importante observar la piel en busca de lesiones, ictericia o signos de grataje.
- Revisar además mucosas y escleras para identificar ictericia en casos donde no es evidente en la piel.
- Evaluar el estado nutricional.
- Buscar factores desencadenantes como signos de infección o reacción alérgica a fármacos.

Examen segmentario:

- Ajustarlo a las enfermedades subyacentes y a la sospecha etiológica.

3. Exámenes complementarios

De especial utilidad ante el prurito de origen desconocido (Categoría VI) o bien para confirmar sospecha diagnóstica.

- Hemograma y VHS.
- Pruebas de función hepática.
- Urea, BUN, Creatinina, FA.
- Glicemia.
- TSH.
- Examen de orina: albuminuria, glucosuria y sedimento.
- Sangre en deposiciones y parasitológico seriado.
- Radiografía de tórax.

Tabla 2. Categorías de prurito según el IFSI, adaptada de Clinical Classification of Itch: a Position Paper of the International Forum for the Study of Itch.

Categoría I: Prurito crónico de origen dermatológico	
Dermatosis inflamatorias	Dermatitis atópica, de contacto o por drogas, psoriasis.
Dermatosis infecciosas	Hongos, bacterias, virus, foliculitis, sarna, pediculosis, mordeduras.
Dermatosis autoinmunes	Dermatosis herpetiforme bulosa, pénfigo buloso, dermatomiositis.
Genodermatosis	Enfermedad de Darier, Enfermedad Hailey-Hailey, epidermólisis bulosa pruriginosa.
Neoplasia	Linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, infiltrados leucémicos de la piel.
Categoría II: Prurito crónico de origen sistémico	
Enfermedades nefrológicas	Enfermedad renal crónica
Enfermedad hepatobiliar	Ictericia obstructiva, colestasia gravídica, cirrosis biliar primaria.
Infecciones	VIH, parasitosis.
Enfermedades hematológicas y linfoproliferativas	Linfoma, leucemia, policitemia vera, plasmocitoma.
Neoplasias	Tumores sólidos y síndrome paraneoplásico.
Drogas	Opioides, IECAs, Amiodarona, estrógenos, tiazidas.
Embarazo	Prurito gravídico sin colestasia, colestasia gravídica
Otros	Hipertiroidismo, malabsorción
Categoría III: Causa neurológica o neuropática	
Origen neurogénico	Ocurre cuando es de causa hepática y existe un aumento de opioides endógenos.
Origen neuropático (existe daño neuronal como causante)	Esclerosis múltiple, AVE o infarto medular, neuralgia post-herpética, neoplasias y abscesos.
Categoría IV: Causa psicogénica	
Somatomorfo	Trastornos psicosomáticos, ansiosos, TOC, esquizofrenia

Referencias consultadas

1. Leslie, T. (2013). Itch. *Medicine*, 41(7), pp.367-371.
2. Goic, A., Chamorro, G. and Reyes, H. (2011). *Semiología Médica*. 3rd ed. Santiago: Mediterraneo, pp.37-40.
3. Bautista, D., Wilson, S. and Hoon, M. (2014). Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nature Neuroscience*, 17(2), pp.175-182.
4. Davidson, S. and Giesler, G. (2010). The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends in Neurosciences*, 33(12), pp.550-558.
5. Weisshaar, E., Gieler, U., Kupfer, J., Furue, M., Saeki, H. and Yosipovitch, G. (2012). Questionnaires to Assess Chronic Itch: A Consensus Paper of the Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. *Acta Dermato Venereologica*, 92(5), pp.493-496.
6. Ständer, S., Weisshaar, E., Mettang, T., Szepietowski, J., Carstens, E., Ikoma, A., Bergasa, N., Gieler, U., Misery, L., Wallengren, J., Darsow, U., Streit, M., Metze, D., Luger, T., Greaves, M., Schmelz, M., Yosipovitch, G. and Bernhard, J. (2007). Clinical Classification of Itch: a Position Paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*, 87(4), pp.291-294.
7. Reich, A. and Szepietowski, J. (2013). Pruritus intensity assessment: challenge for clinicians. *Expert Review of Dermatology*, 8(3), pp.291-299.
8. Levy, C. (2011). Management of Pruritus in Patients with Cholestatic Liver Disease. *Gastroenterology and Hepatology*, 7(9), pp.615-617.
9. Bhalerao, A. and Mannu, G. (2015). Management of Pruritus in Chronic Liver Disease. *Dermatology Research and Practice*, 2015, pp.1-5.
10. Grand'Maison, S., Durand, M. and Mahone, M. (2014). The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(7), pp.632-641.

INTERPRETACION DE EXAMENES DE LABORATORIO HEPATICO

Tomás Reyes Barros

Carlos Benítez Gajardo

Resumen

Los exámenes de laboratorio incluidos en las llamadas pruebas hepáticas constituyen una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas. Ellos permiten evaluar la función sintética y excretora del hígado además de la integridad de los hepatocitos. Las alteraciones de laboratorio se agrupan en patrones habituales llamados hepatocelular, colestásico e infiltrativo. La interpretación de este grupo de exámenes debe hacerse siempre en de forma integrada y siempre en el contexto del paciente y su cuadro clínico. Sólo la ponderación de todos estos elementos permite realizar diagnósticos certeros y tomar las decisiones más prudentes en cada caso. Además, el laboratorio hepático permite realizar seguimiento de los pacientes con enfermedades hepáticas y puede ser de utilidad para establecer su pronóstico y así dimensionar el beneficio de distintas intervenciones terapéuticas.

Definición

Frente a la necesidad de evaluar a pacientes con sospecha clínica de padecer una enfermedad hepática o en el seguimiento de pacientes con una hepatopatía bien definida, se utiliza un conjunto de exámenes plasmáticos conocidos informalmente como “pruebas hepáticas” u “hoja hepática”. Este grupo de exámenes de laboratorio busca evaluar la integridad del sistema hepático desde distintas miradas: la integridad de su parénquima y sus funciones sintética y excretoria.

En este capítulo se abordarán los aspectos más relevantes relacionados con las así llamadas “pruebas hepáticas“. Se mencionan además, algunos conceptos de utilidad respecto a otros exámenes utilizados en la evaluación de las hepatopatías.

Desde un punto de vista práctico, los exámenes de laboratorio que generalmente se emplean en la evaluación de las enfermedades hepáticas se pueden dividir en los siguientes grupos.

1. Exámenes relacionados con la función excretora del hígado.
2. Concentraciones séricas de enzimas intracelulares relacionadas a la integridad de los hepatocitos.
3. Exámenes relacionados con la función sintética del hígado.

Los exámenes correspondientes a estas categorías se describen la Tabla 1.

I. Evaluación de la función excretora hepática

Bilirrubina

La bilirrubina es un pigmento derivado del metabolismo del grupo *Hem* de la hemoglobina, cuya elevación en el plasma determina la ictericia. En el cuerpo humano podemos encontrar este pigmento en dos estados diferentes: conjugado (bilirrubina directa) y no-conjugado (bilirrubina indirecta).

El estado no conjugado de la bilirrubina es el resultado directo del metabolismo del grupo *Hem*, es liposoluble y circula en la sangre unida estrechamente a albúmina. Los hepatocitos son los encargados de captar la bilirrubina y conjugarla con ácido glucurónico; en este nuevo estado (conjugado) la bilirrubina es hidrosoluble y puede ser excretada por los canalículos biliares hacia el intestino. Al ser hidrosoluble, la acumulación de bilirrubina directa favorece su eliminación renal, dando origen a la coluria. (Para profundizar, ver capítulo *Enfrentamiento clínico del paciente con ictericia*).

Los niveles de bilirrubina indirecta pueden aumentar por distintas causas, no sólo por alteraciones hepáticas. De hecho, las causas hepáticas de aumento de bilirrubina no conjugada son raras y pocas veces reflejarán una alteración hepática (ver capítulo *Enfrentamiento clínico del paciente con ictericia*).

En cambio, el nivel plasmático de bilirrubina conjugada, también denominada bilirrubina directa, refleja la capacidad de los hepatocitos de excretar la bilirrubina ya conjugada. Una alteración en su funcionamiento llevará a su acumulación en la sangre. Es por eso que los niveles plasmáticos de bilirrubina directa reflejarán la capacidad excretora del hígado.

Tabla 1. Clasificación de exámenes de laboratorio hepático

Función excretora	Integridad del hepatocito	Función sintética
Bilirrubina total - Conjugada - No conjugada Enzimas de membrana canalicular y epitelio biliar - Fosfatasa alcalina (FA) - Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) - 5'-nucleotidasa	Aspartato aminotransferasa (AST o GOT) Alanino aminotransferasa (ALT o GPT)	Albúmina Tiempo de Protrombina (INR)* Glicemia

**International normalized ratio*

Así, se observará un aumento de la fracción directa de la bilirrubina a nivel plasmático en casi cualquier enfermedad hepática. El análisis en conjunto de este hallazgo y el resto de las alteraciones el laboratorio hepático sugerirán una etiología en particular (ver más abajo *Patrones de alteración de los exámenes bioquímicos hepáticos*).

En la práctica, para una adecuada interpretación del origen de la bilirrubina plasmática, se debe asegurar medir niveles de bilirrubina conjugada (directa) por separado. Una proporción mayor a 20% de bilirrubina directa se denomina hiperbilirrubinemia de predominio directo. La hiperbilirrubinemia de predominio directo se correlaciona clínicamente con la presencia de coluria y, si ésta es prolongada en el tiempo, con acolia. Además, el aumento de bilirrubina directa puede ir acompañado de prurito, lo que la distingue de la hiperbilirrubinemia indirecta. En conjunto estos elementos sugieren una alteración en la capacidad de excretar la bilirrubina.

Por último, la bilirrubina plasmática ha demostrado tener un valor pronóstico en la evaluación de pacientes con cirrosis. Así, sus niveles son incluidos en los score pronósticos Child-Pugh y MELD (Tabla 2 y Figura 1).

Enzimas de la membrana canalicular del hepatocito y epitelio biliar

Fosfatasa alcalina (FA). Esta enzima se encuentra presente como distintas isoenzimas en variadas estirpes celulares tales como el hepatocito, epitelio biliar, osteocito, enterocito y células del trofoblasto placentario. Por lo tanto, su elevación puede ocurrir en contexto de distintas condiciones tanto fisiológicas como patológicas (3). Sin embargo, la mayoría de las veces el contexto clínico permite suponer el origen de la elevación de la FA.

La elevación de FA de origen hepático ocurre principalmente en patologías en que existe una alteración en la excreción normal de la bilis o colestasia. En esta situación, el alza de la FA plasmática va generalmente acompañada de un aumento paralelo de bilirrubina directa y gamma-glutamil transpeptidasa (ver más adelante), lo que permite reconocer su origen hepático. La causa de la colestasia puede encontrarse en la vía biliar (desde el canalículo biliar hasta la ampolla de Vater) o en el parénquima hepático (colestasia hepatocelular).

Actualmente, no se dispone de una prueba de laboratorio útil en diferenciar ambos tipos de colestasia, por lo que la ecotomografía abdominal es el examen inicial de elección en la evaluación de estos pacientes, ya que permite identificar la presencia de dilatación de la vía biliar (intra y extra hepática), sugerente de obstrucción de los grandes conductos de la vía biliar (ejemplo: colangitis esclerosante primaria, litiasis biliar, ampuloma, etc).

Si el alza de FA no se acompaña de alteraciones en el resto del laboratorio hepático, debe plantearse una causa no hepática y realizar el estudio correspondiente. A veces es posible medir las distintas isoenzimas de FA para ayudar a identificar su origen. La presencia de prurito, en cambio, debe orientar a un cuadro colestásico.

Tabla 2. Clasificación de Child – Pugh (adaptado de tabla "Child-Pugh-Turcotte score" disponible en: "http://depts.washington.edu/hepstudy/mgmt/mgmt/ascitesMgmt/discussion.html".)

Criterio	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	Sin encefalopatía	Leve a moderada (Grados 1 ó 2)	Severa (Grados 3 ó 4)
Ascitis	Sin ascitis	Leve a moderada (responde a diuréticos)	Severa (refractaria a diuréticos)
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina **- Prolongación (s)** **- INR**	 < 4 <1,7	 4-6 1,7-2,3	 >6 >2,3
Clasificación de Child-Pugh **A:** 5-6 puntos (leve) **B:** 7-9 puntos (moderada) **C:** >10 puntos (severa)			

- Puntaje MELD = 3,8 x $\log_e$ (bilirrubina plasmática total en mg/dL) + 11,2 x $\log_e$ (protrombina en INR) + 9,6 x $\log_e$ (creatinina plasmática en mg/dL) + 6,4.
- Puntaje PELD = 0,436 (edad en menores de un año) - 0,687 x $\log_e$ (albúmina en g/dL) + 0,480 x $\log_e$ (bilirrubina total en mg/dL) + 1,87 x $\log_e$ (INR) + 0,667 (si existe retraso en el crecimiento definido por <2 DE de lo esperado).

Reglas asociadas al uso del sistema MELD/PELD:

- Los valores de laboratorio menores a 1 se igualan automáticamente a 1 para el cálculo MELD/PELD.
- Una creatinina mayor a 4 mg/dL, se anota como 4 mg/dL (máxima cifra).
- Para pacientes adultos que han tenido diálisis al menos dos veces durante la última semana de evaluación, el valor de creatinina se asignará automáticamente como 4 mg/dL.
- Un puntaje de MELD mayor a 40 puntos se anota como 40 puntos (cifra máxima).
- Los pacientes con hepatocarcinoma sin contraindicación para THO, y otras condiciones o excepciones pueden recibir puntaje adicional según la causa.
- El retraso del crecimiento se calcula en base a la edad y sexo usando los gráficos de crecimiento de la CDC actuales.

Figura 1. Escalas de MELD y PELD modificadas por UNOS (United Network of Organ Sharing)

Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). La GGT es una enzima de la membrana canalicular del hepatocito y del epitelio biliar cuya función está vinculada a la degradación intracanalicular de glutatión. Además, puede encontrarse en el riñón, páncreas, bazo, cerebro y vesículas seminales. La medición de actividad de GGT en plasma se encuentra elevada en la gran mayoría de las enfermedades hepáticas, pero existen otras condiciones que la alteran (Tabla 4).

El aumento en los niveles de GGT ocurre principalmente en cuadros colestásicos. Es por esto que la principal utilidad de la medición de GGT es en el contexto de elevación de Fosfatasas Alcalinas, ya que el alza conjunta de FA y GGT permite excluir causas no colestásicas de la elevación de FA.

Los niveles de GGT se pueden estar elevados en pacientes consumidores crónicos de alcohol. Tras la abstinencia alcohólica los niveles de GGT bajan rápidamente, sin embargo, vuelven a aumentar al reiniciar el consumo. Su utilidad debe siempre estimarse en el contexto clínico, descartando otra causa de elevación de GGT y recurriendo a la historia clínica, examen físico y a otros marcadores de consumo crónico de alcohol como el tamaño medio corpuscular de los glóbulos rojos (VCM).

5'-nucleotidasa. Esta enzima se encuentra en los canalículos biliares y membranas sinusoidales de los hepatocitos, además de intestino, cerebro, vasos sanguíneos y páncreas endocrino. Al igual que la GGT, su actividad se eleva en cuadros de colestasia y permite sospechar el origen hepático de una elevación de FA. No obstante, se ha descrito una disociación entre los niveles de 5'-nucleotidasa y de FA, por lo que un valor normal de 5'-nucleotidasa no permite descartar el origen hepático de elevación de FA. Su utilización en la práctica clínica es limitada.

II. Evaluación de la integridad de los hepatocitos

Tradicionalmente se ha considerado que la necrosis de los hepatocitos genera una liberación significativa de sus enzimas intracelulares.

Sin embargo, la afección de la membrana celular, con la consiguiente alteración en su permeabilidad, puede por sí sola generar un aumento de los niveles plasmáticos de aminotransferasas, a valores que no se correlacionan necesariamente con el grado de daño celular.

En este contexto, los valores absolutos de estas enzimas no permiten establecer la gravedad ni el pronóstico de las enfermedades hepáticas. Es más, en algunas ocasiones una brusca caída de las aminotranferasas en el curso de una falla hepática fulminante puede reflejar una disminución de los hepatocitos viables e indicar un pronóstico desfavorable.

Aspartato aminotransferasa (AST). Esta enzima, anteriormente llamada SGOT (*serum glutamic-oxalacetic transaminase*), está presente en las células del parénquima hepático, corazón, músculo, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración.

La elevación de la actividad sérica de la AST generalmente se acompaña de alteraciones del resto de los exámenes de laboratorio hepático. Puede reflejar necrosis hepatocelular, secundaria a un daño celular agudo por hepatitis virales, drogas, tóxicos e isquemia o inflamación crónica de origen viral, alcohólica o autoinmune.

Los niveles de elevación en el plasma son variables pudiendo alcanzar hasta 20 o 30 veces el valor normal o incluso valores superiores. El grado de alteración puede ser orientador desde el punto de vista diagnóstico (ver *Patrones de alteración de los exámenes de laboratorio hepático*).

Además, los niveles de AST pueden alterarse en patologías extrahepáticas como infarto agudo al miocardio, miopatías inflamatorias o rabdomiolisis. En la rabdomiolisis, por ejemplo, la elevación de los niveles de AST es predominante en un primer momento, sin embargo, dado que la vida media de la AST es menor que la de la ALT (ver más adelante), los valores de AST bajan más rápido y en un momento más alejado del episodio de rabdomiolisis podría predominar la ALT sobre la AST.

Alanino aminotransferasa (ALT). Esta enzima, anteriormente llamada SGPT (*serum glutamic-oxalacetic transaminase*), es una enzima citosólica que se encuentra mayormente en los hepatocitos, lo que le otorga una mayor especificidad hepática que la AST.

El significado de su elevación en el plasma es similar al de la AST. Se eleva marcadamente ante necrosis celular aguda y en menor grado cuando existe un proceso crónico destructivo de los hepatocitos.

En general el punto de corte de ALT se ha establecido en 40 UI/L. Sin embargo, se ha propuesto considerar un punto de corte menor (30 en hombres y 20 en mujeres), ya que se ha observado mayor riesgo de mortalidad por enfermedad hepática en personas con niveles de ALT en el límite alto (35-40 UI/L).

Tabla 3. Causas hepáticas y no hepáticas de aumento de actividad de Fosfatasas Alcalinas en plasma

Causas hepáticas de aumento de FA	Causas no hepáticas de aumento de FA
Aumento marcado (>4 veces valor normal) Colestasia de la vía biliar: • Colédocolitiasis • Tumores (vesícula, periampulares) • Estenosis biliar (primaria o secundaria) • Infecciones (Fasciola hepática, áscaris lumbricoides, colangiopatía por SIDA) • Cirrosis biliar primaria • Colangitis esclerosante primaria Colestasia hepatocelular: • Drogas • Colestasia del embarazo • Nutrición parenteral total • Enfermedades infiltrativas **Aumento moderado (<4 veces valor normal)** Hepatitis (viral, alcohólica, autoinmune) Cirrosis Enfermedades infiltrativas Hipoperfusión (sepsis, insuf. cardiaca)	Fisiológicas: • Infancia y adolescencia • Embarazo (tercer trimestre) Aumento de recambio óseo • Crecimiento • Fracturas • Hiperparatiroidismo • Hipertiroidismo Tumores extrahepáticos • Hueso • Pulmón • Estómago • Renal • Cabeza y cuello • Ovario • Linfoma de Hodgkin • Útero Peritonitis Tiroiditis subaguda Úlcera gástrica Mielofibrosis

Tabla 4. Causas de elevación de GGT.

Causas de elevación de GGT	Enfermedad hepatobiliar Insuficiencia renal Consumo crónico de alcohol Diabetes mellitus Infarto agudo al miocardio Enfermedades pancreáticas Drogas: ej, barbitúricos y fenitoína.

III. Evaluación de la función sintética hepática

El hígado sintetiza una gran cantidad de proteínas plasmáticas, incluyendo factores de coagulación y albumina, entre otros. La determinación de algunas de estas proteínas es utilizada como indicador del grado de compromiso funcional del hígado en enfermedades hepáticas.

Albúmina plasmática. La albúmina es la proteína más abundante en el plasma sanguíneo. Tiene una vida media de 18 a 20 días (3 semanas) y se degrada a razón de 4% diario. La concentración en el plasma depende de la capacidad de síntesis y del volumen plasmático. Por lo tanto, variaciones de ambos determinan cambios de los niveles séricos.

Dada su vida media prolongada, la hipoalbuminemia (<3 g/dL) es un buen marcador de severidad en enfermedad hepática crónica que compromete la capacidad de síntesis hepática. Sin embargo, es de poca utilidad en patologías agudas como la falla hepática aguda, a pesar de que ésta afecta la síntesis hepática.

No obstante, la hipoalbuminemia es inespecífica y puede ocurrir secundaria a desnutrición, pérdidas renales (p. ej. síndrome nefrótico) o intestinales (p. ej. enteropatías perdedoras de proteínas como enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn) e infecciones crónicas que mediante citocinas inhiben la síntesis de albúmina.

La manifestación clínica de la hipoalbuminemia es el edema y la ascitis secundaria a disminución de presión oncótica. Además, dado que la albúmina es el medio de transporte de distintas sustancias en el organismo, tales como el calcio, bilirrubina no conjugada, factores de coagulación, hormonas y muchas de las drogas utilizadas en la práctica clínica habitual, su disminución puede afectar múltiples sistemas del organismo.

Los niveles de albúmina plasmática han demostrado tener un valor pronóstico en la evaluación de pacientes con daño hepático crónico. Su valor ha sido incluido en el *score* pronóstico Child-Pugh (Tabla 2).

Tiempo de protrombina. El hígado es el principal sitio de síntesis de la mayoría de los factores de coagulación. A diferencia de la albúmina, la vida media de estos factores es relativamente corta y va de 6 horas (Factor VII) a 5 días (Factor I o fibrinógeno). Esta característica permite evaluar la capacidad de síntesis hepática en el corto plazo (Ver capítulo de *Insuficiencia hepática aguda y trasplante hepático*).

Las enfermedades hepáticas alteran la síntesis de los factores de la coagulación, tanto dependientes como independientes de vitamina K. En este contexto, la vía extrínseca de la coagulación es la más afectada, por lo que la medición del tiempo de protrombina (TP) o de su valor estandarizado INR (*international normalized ratio*), es la más utilizada para estimar el grado de compromiso hepático. La vía intrínseca de la coagulación, reflejada en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), se afecta sólo ante el compromiso hepático marcado.

El INR, en comparación con el TP sin normalizar, estandariza el resultado en comparación con un reactivo universal y elimina la variabilidad del examen. Sin embargo, se ha postulado la utilidad del INR podría ser limitada para la evaluación de la síntesis hepática, ya que fue diseñado para el seguimiento de pacientes en anticoagulación oral con inhibidores de la vitamina K.

Es importante considerar que la alteración del TP puede reflejar tanto una alteración de la síntesis hepática como carencia de vitamina K. En cuadros colestásicos puede prolongarse el TP debido a la ausencia de sales biliares a nivel intestinal que faciliten la absorción de vitamina K.

Para distinguir ambos escenarios, la administración de vitamina K o la medición de niveles de factor V (que es independiente de vitamina K) pueden ser de utilidad. Si el TP mejora sustancialmente 24 horas después de administrar vitamina K parenteral, sugiere una alteración de la absorción de vitamina K o la utilización de anticoagulantes inhibidores de esta vitamina.

En cambio, si el TP no revierte ante la administración de vitamina K o los niveles de factor V son bajos, estos orientan a una alteración de la función sintética hepática. En la práctica, la medición de niveles de factor V no se realiza de forma habitual.

Por último, es importante tener presente diagnósticos diferenciales de coagulopatías como la coagulación intravascular diseminada (que consume factores de coagulación) y las hemofilias (déficit hereditario de factores de coagulación).

La alteración del TP o INR en los pacientes con daño hepático crónico es tardía en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, su determinación es útil en el seguimiento de los pacientes con daño hepático crónico como forma de evaluar su deterioro en el tiempo. Además, han demostrado un valor pronóstico en estos pacientes y son incluidos en el *score* Child-Pugh y escala MELD (Tabla 2 y Figura 1). En el caso de la falla hepática aguda, el tiempo de protrombina es de alta utilidad para definir el pronóstico de los pacientes y contribuye a tomar la decisión de realizar un trasplante hepático.

Glicemia. El hígado es un órgano central en la regulación metabolismo de la glucosa. Es por esto que en casos de

insuficiencia hepática terminal, como en la falla hepática fulminante, la glicemia debe ser monitorizada estrechamente.

Globulinas plasmáticas. A diferencia de lo que ocurre con la albúmina, es frecuente que en los pacientes con cirrosis hepática se observe un aumento en la concentración de globulinas plasmáticas, generalmente de gamma-globulinas (hipergamaglobulinemia policlonal). Se postula que el hígado enfermo no lograría eliminar los antígenos bacterianos que llegan hasta él desde el intestino a través de la circulación hepática, lo que se traduciría en un aumento en la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B hacia estos antígenos. En la práctica clínica la medición de gamma-globulinas no es parte de los exámenes utilizados de forma rutinaria.

Patrones de alteración de los exámenes de laboratorio hepático

La utilidad aislada de los exámenes descritos es limitada, por lo que su interpretación es conjunta y sistematizada en patrones bien definidos. Estos patrones, en asociación con las manifestaciones clínicas del paciente, permiten orientar al mecanismo de daño subyacente a la patología hepática en estudio.

A continuación describiremos estos patrones característicos de las alteraciones del laboratorio hepático y analizaremos su relación con algunas de las patologías más habituales (Tabla 5). Estos patrones o perfiles del laboratorio hepático no deben considerarse patognomónicos y deben evaluarse siempre en conjunto con el cuadro clínico del paciente y eventualmente con exámenes complementarios.

En primer lugar, para distinguir un patrón de otro se debe reconocer cuál alteración de laboratorio es la predominante. La predominancia será definida por la magnitud de la elevación en relación a las otras alteraciones del laboratorio hepático. En segundo lugar, se deben reconocer las asociaciones o combinaciones de exámenes que se encuentra alterados, para distinguir entre un patrón u otro.

Tabla 5. Patrones de alteración de los exámenes de laboratorio hepático. Se puede distinguir la importancia de las aminotransferasas en el patrón hepatocelular y de las fosfatasas alcalinas en el patrón colestásico e infiltrativo. Además, se debe notar que la bilirrubina no es útil para distinguir entre los distintos patrones. (N: no se altera)

	Patrón hepatocelular	Patrón colestásico	Patrón infiltrativo
AST / ALT	++ a +++	N a ++	N a +
Fosfatasa alcalina	N a ++	++ a +++	++ a +++
GGT	N a ++	++ a +++	++ a +++
Bilirrubina	N a +++	N a +++	N a +
TP / INR	Normal a prolongado	Normal a prolongado (responde a vit K)	N
Albúmina	Reducida en enfermedades crónicas	Reducida en enfermedades crónicas	N

I. Patrón hepatocelular

1. Elevación proporcionalmente mayor de aminotransferasas que de fosfatasas alcalinas.
2. Bilirrubina conjugada puede estar elevada.
3. Pruebas de función hepática pueden estar alteradas.

La elevación predominante de las aminotransferasas (AST y ALT) por sobre 8 a 10 veces su valor normal, con variaciones menos marcadas de los otros exámenes bioquímicos (FA y GGT) orienta a la ocurrencia de un fenómeno inflamatorio agudo asociado a daño o necrosis de los hepatocitos. La bilirrubina estará frecuentemente alterada, pero su elevación no es necesaria en el patrón hepatocelular. Además, la bilirrubina no permite distinguir entre éste y los otros patrones.

El patrón hepatocelular se observa usualmente en la hepatitis aguda viral, la hepatitis por drogas o tóxicos y en la necrosis hepatocelular asociada a estados de shock prolongado (hepatitis isquémica).

Algunas hepatopatías crónicas como la hepatitis autoinmune pueden tener una presentación clínica similar a la hepatitis aguda viral y por lo tanto exhibir alteraciones de laboratorio del mismo tipo.

Si bien los niveles de aminotransferasas no se relacionan con el grado de necrosis hepática ni con el pronóstico, una elevación muy marcada (sobre 1000 U/L) debe orientarnos a ciertas etiologías que involucran un daño extenso del parénquima, tales como la hepatitis viral aguda, isquémica o inducida por drogas o toxinas (Tabla 6).

En los cuadros colestásicos iniciales también se puede observar un alza importante de las aminotransferasas pero ésta es transitoria (24-48 hrs.), dando paso al patrón colestásico tradicional. Este hecho, destaca la importancia de la evolutividad de las alteraciones hepáticas que hace necesario evaluar sus resultados en función del tiempo.

La elevación de las transaminasas en rango moderado (entre 4 y 8 veces el valor normal) es propia de las enfermedades hepáticas crónicas por alcohol o virus hepatitis B o C. Una reactivación de estas enfermedades puede presentarse con elevaciones más marcadas que pueden llevar a confusión.

La esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica suele presentarse con elevaciones leves de aminotransferasas, generalmente menores a 4 veces el valor normal, aunque hasta de 8 veces en la esteatohepatitis de etiología alcohólica (Tabla 6).

Finalmente, en ocasiones es de utilidad considerar la relación AST:ALT (GOT:GPT, en orden alfabético como mnemotecnia), ya que un cociente mayor a 2:1 a 3:1 es característico de la hepatitis alcohólica. Ello debe analizarse en el contexto clínico apropiado y en la presencia de otras alteraciones (elevación de GGT y aumento del volumen corpuscular medio de los glóbulos rojos (Ver capítulo "*Daño hepático por alcohol*"). El valor absoluto de aminotransferasas es generalmente menor a 300 U/mL. Cifras mayores a 500 U/ml sugieren una etiología no alcohólica, aun cuando el cociente AST:ALT sea mayor a 2:1.

Tabla 6. Enfermedades que se presentan con patrón hepatocelular ordenadas de acuerdo a grado de elevación de aminotransferasas.

Elevación marcada de aminotransferasas (> 8 a 10 vn)	Elevación moderada de aminotransferasas (4 a 8 vn)	Elevación leve de aminotransferasas (< 4 vn)
Hepatitis viral aguda	Hepatitis viral crónica	Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica
Hepatitis por toxinas o drogas	Hepatitis crónica por alcohol	Hepatitis viral crónica
Hepatitis isquémica	Hepatitis alcohólica	Hepatitis autoinmune
Alteración inicial en cuadros colestásicos		
Reactivación de hepatitis crónica		
Falla hepática aguda		

II. Patrón colestásico

1. Elevación proporcionalmente mayor de fosfatasas alcalinas que de aminotransferasas.
2. Bilirrubina conjugada puede estar elevada, pero no es un requisito.
3. Pruebas de función hepática pueden estar alteradas.

Se define colestasia como aquella condición en la que existe un impedimento del normal flujo de bilis en cualquier punto desde el canalículo biliar hasta la ampolla de Vater. Esto determina una retención en el plasma de substancias normalmente excretadas a la bilis y en alguna medida daño hepatocelular. La obstrucción de la vía biliar genera proliferación de su epitelio y finalmente aumento del nivel plasmático de las enzimas canaliculares.

Respecto a los exámenes de laboratorio, el patrón colestásico corresponde a una marcada elevación de los exámenes relacionados con la capacidad excretora del hígado, particularmente la FA y la GGT. Sin embargo, debemos recordar que en situaciones de daño hepatocelular también se altera la capacidad de excretar bilirrubina conjugada por lo que esta alteración no es propia del patrón colestásico y no permite distinguir con precisión entre ambos perfiles de laboratorio.

Característicamente en su etapa inicial, la colestasia secundaria a una obstrucción aguda de la vía biliar (colédocolitiasis) presenta una elevación marcada y transitoria de aminotransferasas, que precede temporalmente la elevación de FA y GGT. Posteriormente, las aminotrasferasas descienden hasta su valor normal o manteniendo una elevación discreta sin configurarse como la alteración predominante.

Habitualmente para distinguir el origen de la colestasia es necesario utilizar exámenes de imágenes que evalúen la vía biliar y el parénquima hepático. Entre los más utilizados se encuentra la ecotomografía abdominal, que es un examen de naturaleza no invasiva, con buena sensibilidad en detectar dilatación de la vía biliar y de costo relativamente bajo.

III. Patrón infiltrativo

1. Elevación proporcionalmente mayor de fosfatasas alcalinas que de aminotransferasas.
2. Menor alteración de aminotransferasas que patrón colestásico

Múltiples enfermedades pueden determinar una sustitución del parénquima hepático normal por tejido de otra naturaleza, lo que se denomina infiltración. Entre las causas de infiltración del parénquima hepático destacan las neoplasias primarias del hígado, metástasis de otros tumores, (principalmente digestivos), la infiltración por linfoma o enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, granulomas secundarios a drogas, tuberculosis).

Las alteraciones de laboratorio observadas en estas condiciones generalmente corresponden a marcadas elevaciones de FA (en ocasiones de hasta 10 veces el valor normal) y de GGT, acompañada de alteraciones mucho menores de aminotransferasas comparado con el patrón colestásico. Sin embargo, la diferenciación entre ambos patrones muchas veces requiere un estudio imagenológico apropiado, o incluso una biopsia hepática ante la alta sospecha de enfermedad infiltrativa.

Pronóstico de pacientes con cirrosis hepática

Una situación de creciente importancia en la práctica clínica es la necesidad de estimar el pronóstico vital de los pacientes con daño hepático crónico, especialmente para decidir terapias como el trasplante hepático.

En la práctica clínica se utiliza con frecuencia una combinación de exámenes diseñada hace tres décadas por Child y colaboradores y posteriormente modificada por Pugh. Esta clasificación de Child-Pugh (Tabla 2) es una estimación de la severidad del daño hepático crónico que incluye la medición de la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina o INR.

Además, en la actualidad, se utiliza también la escala de MELD (Figura 1), que se ha validado para distinguir a los

pacientes que se beneficiarían de un eventual trasplante hepático, entre otras utilidades. Esta escala incluye la medición de laboratorio de la bilirrubina, INR y creatinina plasmática. Existe una variante pediátrica de esta escala llamada PELD.

Referencias consultadas

1. Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2013; chapter 302: *Evaluation of Liver Function.*
2. Murali AR, Carey WD. Liver Test Interpretation -Approach to the Patient with Liver Disease: A Guide to Commonly Used Liver Tests. Disponible en "http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/guide-to-common-liver-tests/Default.htm"; publicado en abril del año 2014.
3. Friedman LS, Chopra S, Travis A. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Disponible en "www.uptodate.com"; actualizado al 21 de enero del año 2015.
4. Friedman LS, Chopra S, Travis A. Liver biochemical tests that detect injury to hepatocytes. Disponible en "www.uptodate.com"; actualizado al 09 de diciembre del año 2014.
5. Friedman LS, Chopra S, Travis A. Enzymatic measures of cholestasis (eg, alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase, gamma-glutamyl transpeptidase). Disponible en "www.uptodate.com"; actualizado al 21 de enero del año 2015.
6. Friedman LS, Chopra S, Travis A. Tests of the liver's biosynthetic capacity (eg, albumin, coagulation factors, prothrombin time). Disponible en "www.uptodate.com"; actualizado al 02 de junio del año 2014.
7. Hashimoto E, Riederer P, Hesselbrock V, Hesselbrock M, Mann K, Ukai W, Sohma H, Thibaut F, Schuckit M, Saito. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers for alcoholism'. World J Biol Psychiatry 2013; Vol 14 no.8: 549-564.
8. Zehnder JL, Leung LLK, Timauer JS. Clinical use of coagulation tests. Disponible en "www.uptodate.com"; actualizado al 1° de mayo del año 2014.

ASCITIS

Cristian Ruz Laurent
Carlos Villafranca Brown
Francisco Barrera Martínez

Resumen

La ascitis corresponde a la aparición patológica de líquido en la cavidad abdominal. Fisiopatológicamente se explica por un desequilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica que facilita la salida de líquido al peritoneo, o a un aumento de la permeabilidad vascular secundario a un proceso inflamatorio. La principal etiología es la cirrosis hepática, seguida de neoplasia, insuficiencia cardíaca, ascitis neurogénica, entre otras. Si bien la historia y el examen físico son importantes para diagnosticar la presencia de ascitis, se sugiere la ecografía abdominal para objetivarla. Una vez confirmada, la paracentesis diagnóstica permitirá observar el aspecto del líquido más el laboratorio que incluye recuento celular, concentración de albumina y concentración de proteínas totales. Un gradiente ascitis-suero de albúmina mayor a 1,1 orienta hacia etiologías con hipertensión portal. Por otro lado, un predominio de polimorfonucleares asociado a un recuento superior a 250 de estos, sugiere el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea.

Definición

La ascitis se define como la acumulación patológica de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Su principal causa es la cirrosis hepática, sin embargo, puede ser manifestación de múltiples enfermedades de otros sistemas.

Gran parte de las complicaciones de la cirrosis hepática derivan de la aparición de hipertensión portal. Se ha descrito que con un gradiente de presión portal superior a 10 mmHg aparece circulación colateral, desarrollo de várices y ascitis. En este contexto, la ascitis es uno de los primeros signos de descompensación de la cirrosis hepática y cambia radicalmente el pronóstico de la enfermedad. Así, si la probabilidad de sobrevida de un paciente cirrótico compensado es de 70% a 5 años, un cirrótico tiene una sobrevida de 15-20% en un mismo plazo. Si bien la primera causa de ascitis es la cirrosis hepática, no se debe despreciar otras etiologías como la carcinomatosis peritoneal, insuficiencia cardíaca, infecciones, nefrogénica y otras.

Etiopatogenia y Fisiopatología

El paso de líquido desde el territorio vascular al intersticial depende del equilibrio entre las fuerzas que actúan a ambos lados de la membrana capilar. El gradiente que determina el sentido del movimiento sigue los principios de la ecuación de Frank-Starling $Q = Kf([Pc-Pi] - R[\pi c - \pi i])$, donde P y π son las presiones hidrostática y oncótica respectivamente. Si hay un aumento de la presión hidrostática intravascular el líquido tenderá a salir, como ocurre en la cirrosis hepática en respuesta a la dificultad que tiene el líquido para pasar por el hígado. Lo mismo sucede si hay una disminución de la presión oncótica intravascular, como ocurre en el síndrome nefrótico, donde lo que prima es la pérdida de proteínas por el riñón, teniendo como resultado una salida de líquido al intersticio.

La principal etiología de la ascitis es la cirrosis hepática (80%). Sin embargo, los fenómenos fisiopatológicos mencionados previamente pueden ser producidos a diferentes niveles por otras patologías. Entre estas se destacan neoplasia (10%) hepática o extra hepática por su efecto de masa, insuficiencia cardiaca (3%) por el aumento de la presión hidrostática que produce sobre el territorio vascular hepático, tuberculosis (2%), nefrogénica (1%), entre otras (4%).

Las diversas etiologías que pueden producir ascitis son clasificadas según la presencia de hipertensión portal. A su vez, aquellas etiologías que producen hipertensión portal son clasificadas según el nivel anatómico desde el que producen el aumento de presión sobre el territorio portal, como pre hepáticas, intrahepáticas y post hepáticas.

Por otro lado, aquellas patologías que no producen hipertensión portal, se caracterizan ya sea por su compromiso a nivel peritoneal donde alteran su permeabilidad favoreciendo la extravasación de líquido hacia la cavidad peritoneal, o bien por una disminución de la presión oncótica intravascular.

Las principales etiologías de la ascitis se mencionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales manifestaciones etiologías de la ascitis.

CON HIPERTENSIÓN PORTAL
INTRAHEPÁTICO: • Cirrosis hepática • Hepatitis aguda alcohólica • Hepatitis crónica activa • Falla hepática fulminante • Enfermedad veno-oclusiva hepática • Hígado tumoral
EXTRAHEPÁTICO Pre-hepática: • Obstrucción • Trombosis de vena porta (Pre) Post-hepática: • Síndrome De Budd-Chiari • Estasis hepática: Insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva
SIN HIPERTENSIÓN PORTAL
Procesos peritoneales: tumorales (carcinomatosis peritoneal, mesotelioma primario, Infecciosos (tbc, etc.), inflamatorios (lupus eritematoso sistémico), ascitis eosinofília, ascitis quilosa
Procesos ginecológicos: rotura de quiste folicular, rotura de embarazo ectópico
Procesos que cursan con hipoalbuminemia: síndrome nefrótico, desnutrición, enteropatía perdedora de proteínas
Misceláneas: mixedema

Manifestaciones Clínicas

La ascitis no siempre es un signo evidente, de manera que lo primero es realizar una buena historia clínica y examen físico, que pueden ser orientadores de la presencia o no de líquido en la cavidad peritoneal y de la etiología.

1. Historia clínica

Los pacientes consultan habitualmente por aumento de volumen abdominal, aumento de peso de reciente comienzo, síntomas de hepatitis, edema maleolar, insuficiencia cardíaca, alcoholismo y antecedentes de carcinoma. En el contexto de ascitis importante se encuentra un abdomen globuloso, con el ombligo aplanado o incluso evertido, pudiendo verse separación de los músculos rectos abdominales y hernias umbilicales. La sensibilidad, especificidad y LR para los signos y síntomas de ascitis se observan en la tabla 2.

En la anamnesis remota, el examinador deberá buscar antecedentes de alcohol, fármacos hepatotóxicos o colestásicos, transfusiones previas, uso de drogas intravenosas, contactos epidemiológicos, infección por VIH, historia de enfermedades de base autoinmune y antecedente familiar de hepatopatía pensando en etiología cirrótica. Asimismo, es importante pesquisar el antecedente de insuficiencia cardíaca (disminución de la capacidad funcional, disnea paroxística nocturna, ortopnea, edema de extremidades inferiores, nicturia), síndrome nefrótico (edema, orina espumosa), tuberculosis y neoplasia.

2. Examen físico

- Matidez en los flancos: Se percute en ambos flancos en busca de matidez, zona

normalmente sonora a la percusión.

- Matidez desplazable: El signo es positivo cuando, en primera instancia hay presencia de matidez a la percusión en uno de los flancos con el paciente en decúbito supino, y luego, una vez posicionado el paciente de lado sobre la cama sin retirar los dedos de la zona percutida, se vuelve a percutir el mismo lugar, esta vez encontrando sonoridad. Este signo otorga el diagnóstico clínico de la ascitis y es capaz de encontrarse generalmente en ascitis de 1500 ml. o más.
- Signo de la ola: Consiste en pedir a un ayudante que presione con una mano sobre la línea media del abdomen mientras el examinador ejerce presión con una mano a través de un

movimiento brusco sobre uno de los flancos del paciente mientras que con la otra percibe en el flanco opuesto las ondas generadas por las olas creadas con la presión ejercida.

- Signo del charco: Se solicita al paciente que permanezca en decúbito prono durante 5 minutos y luego que se apoye sobre rodillas y manos. En esta posición, el examinador sitúa el estetoscopio sobre la porción más "colgante" del abdomen. Luego, comienza a dar golpes suaves en uno de los flancos y, simultáneamente, va alejando el estetoscopio desde el centro hacia el flanco opuesto. El signo es positivo cuando se pesquisa una pérdida de las vibraciones de alta frecuencia en la zona donde se acumuló el líquido.

En la Tabla 3 se observa la sensibilidad, especificidad y LR para los signos del examen físico de ascitis.

Adicionalmente, el examinador deberá buscar estigmas de daño hepático crónico (referirse a capítulo de "Daño hepático crónico y sus complicaciones"), signos de insuficiencia cardiaca como ingurgitación yugular y reflejo hepatoyugular.

También deberá buscar signos de neoplasia como baja de peso, compromiso del estado general y palpación abdominal en busca de masas.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad y LR de los signos para el diagnóstico de ascitis.

Síntoma o antecedente	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
Aumento de la circunferencia abdominal	87%	77%	4.2	0.17
Aumento de peso reciente	67%	79%	3.2	0.42
Hepatitis	27%	92%	3.2	0.80
Edema de tobillos	93%	66%	2.8	0.10
Insuficiencia cardiaca	47%	73%	2.0	0.73
Alcoholismo	60%	58%	1.4	0.69
Antecedente de carcinoma	13%	85%	0.91	1.0

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y LR de signos del examen físico para diagnóstico de ascitis.

	LR+ (95% IC)	LR- (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)
Flancos abultados	2.0 (1.5-2.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.81 (0.69-0.93)	0.59 (0.50-0.68)
Matidez en flancos	2.0 (1.5-2.9)	0.3 (0.1-0.7)	0.84 (0.68-1.00)	0.59 (0.47-0.71)
Matidez desplazable	2.7 (1.9-3.9)	0.3 (0.2-0.6)	0.77 (0.64-0.90)	0.72 (0.63-0.81)
Signo de la ola	6.0 (3.3-11)	0.4 (0.3-0.6)	0.62 (0.47-0.77)	0.90 (0.84-0.96)
Signo del charco	1.6 (0.8-3.4)	0.8 (0.5-1.2)	0.45 (0.20-0.70)	0.73 (0.61-0.85)

Diagnóstico

Como fue mencionado, se debe realizar una buena historia clínica y examen físico en busca de la presencia de líquido ascítico. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de ambos no es suficiente para hacer el diagnóstico, más aun cuando la ascitis es de bajo volumen. Ante esta situación se recomienda utilizar la ecografía abdominal, el gold standard para la detección de líquido peritoneal. Este examen además puede aportar información en el diagnóstico de patologías como cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular o trombosis portal.

Paracentesis diagnóstica

Para la técnica e indicaciones de paracentesis referirse al capítulo "Paracentesis". El análisis del líquido ascítico debe ser metódico y detallado, ya que permite una aproximación diagnóstica de la etiología de la ascitis. Si bien el origen del líquido peritoneal en la mayoría de los pacientes se debe a cirrosis hepática, existe aproximadamente un 20% que se debe a otras causas, como fue mencionado. De esta manera, la realización de una paracentesis diagnostica está indicada en todo paciente que presente un episodio de ascitis. En este contexto, lo primero es analizar el aspecto del líquido ascítico. Este puede ser de claro en un paciente cirrótico con ascitis no complicada, o bien tener un tinte turbio o francamente purulento en el contexto de una infección. Sin embargo, está descrito que la presencia de un líquido ascítico anormal (turbio, brumoso o sanguinolento) tiene una sensibilidad y especificidad de 98,1% y 22,7% respectivamente para la detección de PBE. Si el líquido presenta un aspecto lechoso o sanguinolento se debe pesquisar patologías específicas a través de estudios que serán mencionados más adelante.

Luego, en el laboratorio se realiza el estudio básico que incluye el recuento celular y la concentración total de proteínas y albúmina. Si su análisis no resulta orientador de una patología

determinada, serán necesarios estudios complementarios del líquido en busca de otras etiologías.

Al analizar el líquido ascítico en el laboratorio aparecen dos interrogantes, ¿Está el líquido ascítico relacionado con hipertensión portal? ¿Está este líquido ascítico infectado? Para responder a la primera pregunta, se calcula el gradiente de albúmina suero-ascitis, con ambas mediciones realizadas el mismo día.

Gradiente de albúmina suero-ascitis (GASA)= [Albúmina plasmática]-[Albúmina del líquido ascítico]

Dependiendo del resultado, el líquido peritoneal será clasificado como dependiente de hipertensión portal si el GASA es ≥ 1,1 g/dL e independiente de ella si el resultado es < 1,1 g/dL. Este gradiente ha demostrado mayor efectividad que el concepto de exudado/trasudado basado en las proteínas totales. La revisión sistemática Wong Cl et all. 2008, describió un LR+ 4,6 (1,6 - 12,9) y un LR-de 0,06 (0,02 – 0,2) para ascitis relacionada a hipertensión portal con un GASA ≥ 1,1.

Para responder a la segunda pregunta planteada, se realiza un recuento celular del líquido ascítico. Un recuento de polimorfonucleares (PMN) >250/uL tiene un LR+ de 6.8 y un LR-0,20 para PBE, de manera que si PMN>250/uL se debe considerar tratamiento empírico para peritonitis bacteriana espontánea. Es importante destacar que la presencia de concentración proteica < 1g/dL, o bien una concentración proteica menor a 1,5g/dL asociada a bilirrubina sérica superior a 3,2 mg/ dl y/o un recuento plaquetario inferior a 98.000 células/mm son indicación para comienzo de profilaxis primaria para PBE. Para el tratamiento y profilaxis de la PBE referirse al capítulo “complicaciones de daño hepático crónico”.

En esta misma línea, si se sospecha infección al ingreso del paciente por la presencia de fiebre, dolor abdominal, encefalopatía inexplicable, acidosis, azotemia, hipotensión o hipotermia, el estudio debe complementarse con muestra para cultivo en tubo para hemocultivo anaeróbico y aeróbico. Este deberá realizarse al lado de la cama del paciente y antes del uso de antibióticos, ya que esto ha demostrado una mayor probabilidad de crecimiento bacteriano al cultivo. Junto con esto está indicada una tinción de gram del líquido ascítico para la búsqueda del microorganismo patógeno.

Por otro lado, es necesario analizar si los síntomas son debido a una peritonitis secundaria y no a una PBE, lo cual tiene implicancias en el manejo. Para esto es útil la medición de la concentración proteica, LDH y glucosa en el líquido ascítico. Los pacientes con ≥250 neutrófilos/uL con dos o más de los siguientes criterios: 1) Proteínas totales >1 g/dL, 2) LDH mayor a límite superior de normalidad en suero y 3) Glucosa <50 mg/dL. Estos tienen una sensibilidad y especificidad de 100% y 45% respectivamente y deben ser evaluados para el diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria. Por otro lado, se ha descrito que la medición de fosfatasas alcalinas y el antígeno carcinoembrionario en el líquido ascítico superiores 5ng/mL y 240 unidades/L respectivamente, también indican la presencia de peritonitis secundaria.

Luego de calcular el gradiente de albúmina suero-ascitis, la concentración proteica del líquido puede orientar sobre la etiología de su aparición. Si el paciente presenta un GASA ≥ 1,1 es posible diferenciar la hipertensión portal a un origen cardiaco o cirrótico si el líquido presenta una concentración proteica >2,5 g/dL o < 2,5 g/dL respectivamente. De igual manera, en la ascitis por patología nefrótica debería presentar un GASA <1,1 y una concentración proteica en el líquido <2,5 g/dL.

Además, existen exámenes complementarios indicados ante la sospecha de otras patologías. En este contexto, Runyon et al. refiere que el 22% de la ascitis relacionadas a malignidad presentan liquido hemorrágico. Para estudiar la posible malignidad en la ascitis se realiza un examen citológico del líquido peritoneal, el cual es positivo en los pacientes con carcinomatosis peritoneal. La sensibilidad de la citología en la detección de esta última asciende a un 96,7 % si se procesan 3 muestras de manera expedita. En caso de que la primera muestra analizada sea positiva, no es necesario continuar con el análisis de las otras. Por otro lado, Ahadi et all 2014, concluyó que el antígeno carcinoembrionario del líquido ascítico no parece ser lo suficientemente sensible para diagnosticar la ascitis relacionada a malignidad. Sin embargo, debido a la alta especificidad, el valor predictivo positivo de este marcador es alto, de manera que mientras más elevados se encuentren los valores, las probabilidades de que la ascitis esté relacionada a malignidad aumentan.

Otro caso que vale la pena mencionar es la aparición de líquido ascítico de aspecto lechoso, también conocido como ascitis quilosa.

Este aspecto corresponde a la acumulación de quilo debido a una ruptura u obstrucción de los capilares linfáticos del abdomen. Este se puede deber a causas malignas, cirrosis, trauma, entre otras. En estos casos es importante el estudio de los triglicéridos en la muestra, los cuales son diagnósticos de ascitis quilosa con un valor mayor a 110 mg/d. Junto con este estudio el líquido ascítico debe ser sometido a un análisis completo que incluye recuento celular, concentración de proteínas, albúmina, cultivo, gram, LDH, glucosa, citología y amilasa.

Finalmente, en los pacientes con alto riesgo de presentar una peritonitis tuberculosa tales como inmunocomprometidos y pacientes que viven en zonas endémicas de tuberculosis, deberían ser estudiados para esta etiología. Sin embargo, la sensibilidad de la citología de líquido ascítico para micobacterias es cercana a cero y la sensibilidad del cultivo es de aproximadamente un 50%. Una revisión sistemática de Riquelme et all. concluye que la adenosin deaminasa (ADA) es un buen marcador para tuberculosis peritoneal. Una medición de ADA sobre 39 UI/L otorga un LR+ de 26,8 y un LR- de 0,038 para tuberculosis peritoneal. Por último, el diagnóstico también puede obtenerse a través de reacción de polimerasa en cadena (PCR) para el m. tuberculosis o con el cultivo de una biopsia laparoscópica del peritoneo afectado.

Lo mencionado anteriormente comprende lo básico para el estudio de un líquido ascítico de origen desconocido. A modo de resumen y como fue mencionado anteriormente, se sugiere inicialmente realizar un recuento celular, proteínas y albúmina. Si estos no son sugerentes, se debe indicar estudios complementarios. Los exámenes a realizar se resumen en la tabla 4. Una vez realizado el estudio del líquido ascítico se podrá determinar la etiología de la ascitis. Las etiologías más comunes y sus respectivos resultados se presentan en la Figura 1.

Tabla 4. Exámenes de laboratorio sugeridos para el estudio del líquido ascítico.

Exámenes de rutina	Exámenes complementarios	Exámenes poco usuales
Albúmina	Cultivo del líquido ascítico	Baciloscopía y cultivo de Koch
Proteínas totales	Concentración de glucosa	ADA
Recuento celular diferencial	LDH	Citología
	Tinción de Gram	Antígeno carcinoembrionario
	Concentración de amilasa	Bilirrubina
		Fosfatasas alcalinas
		Triglicéridos

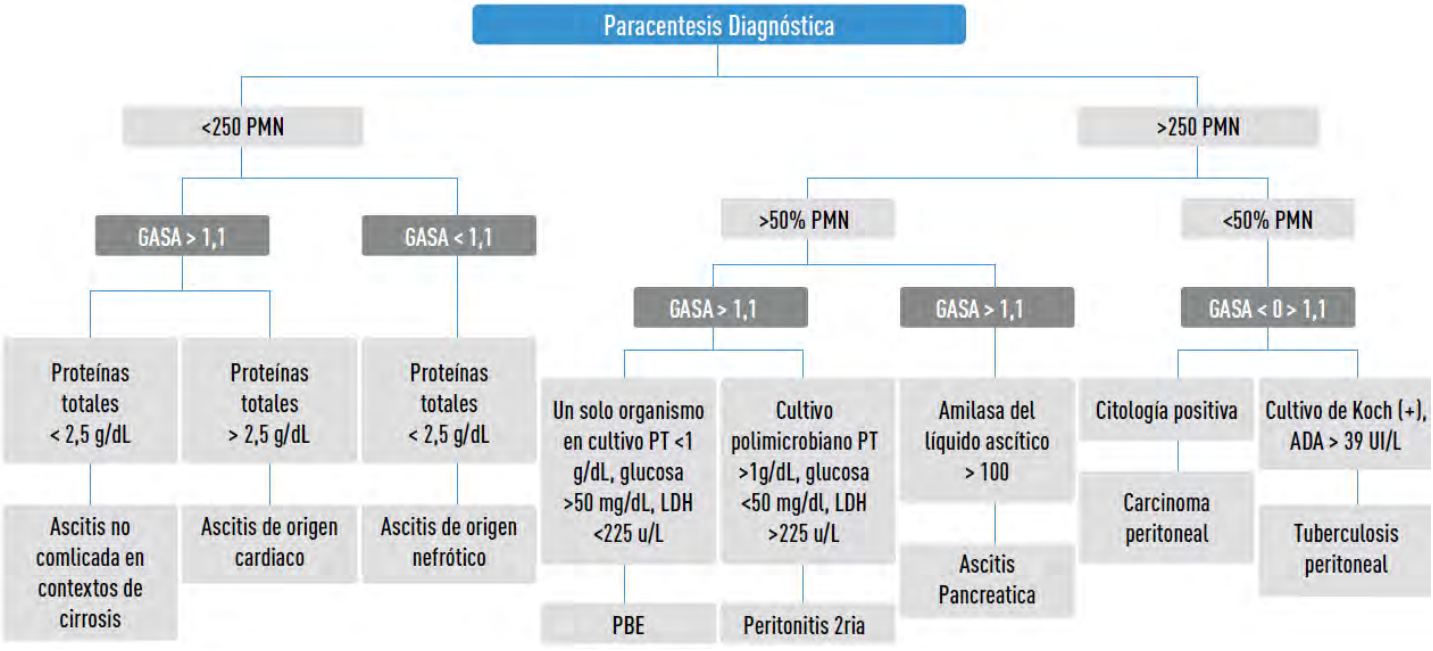


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico etiológico en ascitis de origen desconocido.

Referencias

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terès J, Bruguera M, Rimola A et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7: 122-8.
2. Arrese M. Manual: Tema de Gastroenterología Médica. Cap. Complicaciones de la cirrosis hepática. Pág 327-336.
3. Williams JW Jr, Simel DL. The rational clinical examination. Does this patient have ascites? How to divine fluid in the abdomen. JAMA. 1992 May 20;267(19):2645-8. Review. PubMed PMID: 1573754.
4. American Association for the Study of Liver Diseases - Nonprofit Research Organization. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. 1998 Jan (revised 2013 Feb). NGC:009796.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010 Sep;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004. Epub 2010 Jun 1. Review. PubMed PMID: 20633946.
6. Chinnock B, Hendey GW. Can clear ascitic fluid appearance rule out spontaneous bacterial peritonitis? Am J Emerg Med. 2007 Oct;25(8):934-7. PubMed PMID: 17920980.
7. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med. 1992 Aug 1;117(3):215-20. PubMed PMID: 1616215.
8. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? JAMA. 2008 Mar 12;299(10):1166-78. doi: 10.1001/jama.299.10.1166. Review. PubMed PMID: 18334692.
9. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol. 2000 Jan;32(1):142-53. Review. PubMed PMID: 10673079.
10. Segarra-Newnham M, Henneman A. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients without gastrointestinal bleeding. Ann Pharmacother. 2010 Dec;44(12):1946-54. doi: 10.1345/aph.1P317. Epub 2010 Nov 23. Review. PubMed PMID: 21098755.
11. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. J Clin Microbiol 1990;28:2811-2812.
12. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. Gastroenterology1990;98:127–33.
13. Wu SS, Lim OS, Chen YY, et al. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. J Hepatol2001;34:215–21.
14. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy- related ascites. Hepatology 1988; 8:1104-1109.
15. Ahadi M, Tehranian S, Memar B, Vossoughinia H, Salari M, Eskandari E, Farzanehfar M, Sadeghi R. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignancy-related ascites: systematic review and meta-analysis. Acta Gastroenterol Belg. 2014 Dec;77(4):418-24. Review. PubMed PMID: 25682632.
16. Talluri SK, Nuthakki H, Tadakamalla A, Talluri J, Besur S. Chylous Ascites. North American Journal of Medical Sciences. 2011;3(9):438-440. doi:10.4297/najms.2011.3438.
17. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders G. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. Hepatology 1996;24:1408-1412.
18. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, Arrese M, Soza A, Viviani P, Letelier LM. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascetic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2006 Sep;40(8):705-10. Review. PubMed PMID: 16940883.

CAPÍTULO II

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Danisa Ivanovic-Zuvic Seeger

Alberto Espino Espino

Resumen

Se define como la condición ocurrida cuando el reflujo de contenido gástrico causa síntomas molestos y/o complicaciones. Es una patología frecuente y de evolución crónica. Su diagnóstico es principalmente clínico, y se utilizan exámenes complementarios en caso de duda diagnóstica o presencia de signos de alarma. Dentro de los exámenes, la pHmetría es el Gold Estándar, pero solo tiene costoefectividad en casos seleccionados. La enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene un tratamiento médico eficaz que implica cambios en los hábitos y el uso principalmente de inhibidores de la bomba de protones, generalmente a permanencia. Se puede optar por tratamiento quirúrgico en casos seleccionados. Las principales complicaciones de la ERGE son la esofagitis erosiva, esófago de Barretttt, estenosis esofágica y neoplasia.

Definición

El reflujo gastroesofágico corresponde al paso de contenido gástrico al esófago con o sin daño de la mucosa. Es un proceso fisiológico que ocurre alrededor de 30-70 veces por día en las personas normales, de manera asintomática, generalmente postprandial y rara vez al dormir. Se entiende por enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), según el consenso de Montreal, como la condición ocurrida cuando el reflujo de contenido gástrico causa síntomas molestos y/o complicaciones.

Los síntomas principales de la ERGE corresponden a la pirosis (sensación de ardor que sube por el pecho) y regurgitación (sensación de comida que sube por el pecho y puede llegar hasta la faringe o boca), que comprometen la calidad de vida. Estos serán detallados en este capítulo.

Epidemiología

Constituye uno de las enfermedades crónicas más frecuentes en la práctica clínica, que afecta a cualquier edad y sexo. La prevalencia en países occidentales se estima entre 10-20% de la población adulta, en cambio en Asia es alrededor de un 5%. En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud 2003, el 30% de la población presenta síntomas de ERGE (pirosis más de 2 veces/semana), con predominio en el sexo femenino (27% Hombres y 33% Mujeres). Sin embargo, existe dificultad en estimar la prevalencia ya que muchos pacientes con ERGE objetivado (esofagitis o esófago de Barrett) son asintomáticos y pesquisados tardíamente. La gran mayoría de los pacientes presentan síntomas leves los cuales no los motivan a consultar.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Es una enfermedad multifactorial que se produce cuando hay contacto frecuente y prolongado del contenido gastroduodenal (ácido y alimentos) con la mucosa esofágica.

El pH del contenido gástrico es ácido, lo cual es un factor determinante para la aparición de síntomas y complicaciones. El daño producido en la mucosa esofágica es proporcional a la frecuencia del reflujo, su duración y su potencia cáustica, no así de la cantidad de producción ácida, ya que se ha visto que pacientes con ERGE no tienen diferencias con población control en esto último. La integridad de la mucosa esofágica en personas normales refleja el balance entre las fuerzas dañinas y los mecanismos de defensa, balance que se pierde en los pacientes con ERGE.

Existen diversos mecanismos de defensa que constituyen una barrera eficiente entre el esófago y el estómago, evitando así el daño de la mucosa esofágica por reflujo:

1. Barreras antirreflujo

Esfínter esofágico inferior (EEI). Al alimentarse, el paso del bolo alimenticio por la faringe gatilla un reflejo vagal que relaja el EEI, siendo esto un proceso fisiológico que permite deglutir sin experimentar disfagia. De manera fisiológica existen relajaciones transitorias del EEI (rtEEI), que a diferencia de las

previas, no son inducidas por la deglución, ocurren sin asociación a la contracción faríngea ni de la peristalsis esofágica y persisten por más tiempo (>10 segundos). Además, están asociadas a la presencia de gas estomacal, permitiendo los eructos después de comer. Se cree que las rtEEI son iniciadas como reflejo vagal y por distensión del fondo gástrico. Cuando estas relajaciones son más frecuentes y prolongadas pueden contribuir en la enfermedad, fenómeno que estaría presente en el 70-75% de los pacientes con ERGE y presiones del EEI normal.

Por otro lado, la hipotonía del EEI es una causa poco común, la cual se acentúa con el uso de cafeína, alcohol, chocolate o cigarrillo. Sin embargo, en pacientes con hernia hiatal, la hipotonía del esfínter da cuenta de un alto porcentaje de eventos de reflujo.

Diafragma y Hernia Hiatal. La crura diafragmática se contrae y evita el paso de contenido del estómago al esófago durante la inspiración y frente a aumentos súbitos de la presión intrabdominal. La presencia de una herniación en una porción del estómago a través del hiato (Hernia Hiatal), puede deteriorar progresivamente la crura diafragmática, determinando así el desarrollo de ERGE. El tamaño de la hernia se correlaciona con el grado de esofagitis. Por otro lado, la hernia hiatal se asocia a disminución del umbral para provocar rtEEI en respuesta a la distención gástrica.

2. Barrido luminal

Peristalsis secundaria. Corresponde a la onda de contracción coordinada en respuesta a la distención luminal del esófago, que no tiene relación con la deglución. Permite que el contenido refluido sea devuelto al estómago, disminuyendo su exposición por tiempo prolongado a la mucosa esofágica. La disfunción de la peristalsis secundaria se asocia a mayor severidad de esofagitis.

Producción de saliva. La saliva tiene un pH alcalino y contiene bicarbonato, el cual neutraliza parciamente el contenido ácido gástrico. El consumo de tabaco disminuye la producción de saliva, y así debilita este mecanismo de defensa.

3. Resistencia epitelial

Uniones estrechas del epitelio esofágico y bombas intercambiadoras de Na/K y Cl/HCO3. Corresponden a mecanismos de defensa intrínsecos los cuales impiden la entrada de ácido a la mucosa. Sin embargo, frente a la exposición prolongada a hidrogeniones se produce acidificación y necrosis de la mucosa esofágica.

Percepción del reflujo. La correlación entre la percepción de síntomas y la severidad del reflujo no es lineal. Existen pacientes con ERGE sintomático levemente expuestos al contenido ácido y pacientes con esofagitis erosiva importante oligosintomáticos. Se ha visto que pacientes con ERGE no erosiva tienen menor tiempo de exposición a contenido gástrico, pero mayor capacidad de percepción de estímulos menos intensos debido a una mayor sensibilidad esofágica.

4. Casos especiales

Enfermedades del tejido conectivo. Como es el caso de la esclerodermia, los pacientes presentarán ERGE debido a trastornos de la motilidad en el tercio inferior esofágico, gastroparesia y disminución del vaciamiento gástrico.

Obesidad centrípeta. Es un importante factor de riesgo para ERGE, esofagitis erosiva, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. Está asociado a un aumento de la presión intraabdominal y de la frecuencia de las rtEEI, junto a disfunción del EEI y desarrollo de hernia hiatal.

Embarazo. Los síntomas de ERGE aparecen en el 30-50% de las embarazadas, asociado tanto a factores mecánicos (compresión extrínsica y horizontalización del estómago por el útero grávido) como por disminución del tono del EEI por aumento de hormonas sexuales femeninas. Este fenómeno también se aprecia en mujeres postmenopáusicas con terapias de reemplazo hormonal.

Infección por *Helicobacter pylori*. Se ha observado que pacientes con gastritis crónica por infección de H. *pylori* presentan disminución de secreción ácida, funcionando como un efecto protector de ERGE. Sin embargo, esto no sugiere que se deba estudiar infección en toda ERGE, ni que no deba ser erradicada (ver indicaciones de erradicación de *H. pylori* en capítulo correspondiente).

Histopatología y Morfología

La esofagitis erosiva corresponde a la presencia de erosiones lineales en el esófago secundario al daño mucoso, presente en el 20-30% de los pacientes con síntomas de ERGE. Es un hallazgo endoscópico e histopatológico específico y su presencia es indicador de ERGE a pesar de que el paciente sea asintomático.

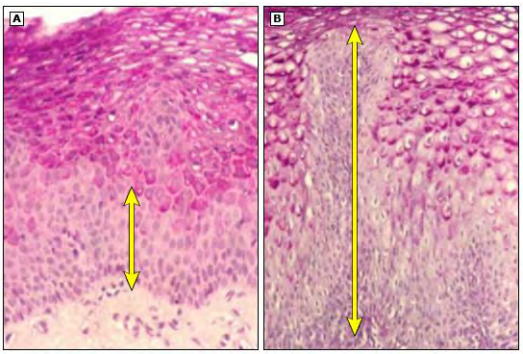


Figura 1. Corte histológico de esófago con esofagitis erosiva que muestra (A) engrosamiento del epitelio basal, (B) Elongación de papilas. (*Disponible en "Histologic findings in GERD", Uptodate*).

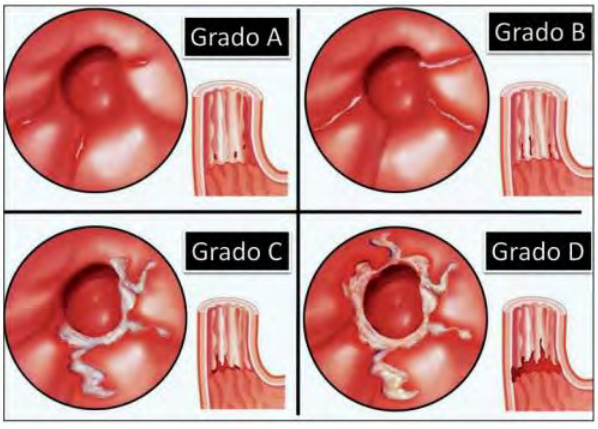
Microscópicamente, se observa la capacidad reparativa del epitelio esofágico frente al daño celular, engrosamiento del epitelio basal y elongación de las papilas (Figura 1).

Macroscópicamente, se utiliza la clasificación de Los Ángeles (Tabla 1 y Figura 2) para estratificar la gravedad de la esofagitis por medio de la endoscopía digestiva alta (EDA).

Se estima que cerca de dos tercios de los pacientes sintomáticos para ERGE, pero con EDA normal, tienen evidencia histológica de injuria tisular que responde a la supresión ácida.

Tabla 1. Clasificación endoscópica de la gravedad de la esofagitis erosiva.

Clasificación endoscópica de esofagitis de Los Ángeles	
Grado	**Hallazgo Endoscópico**
A	Una (o más) lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
B	Una (o más) lesiones de la mucosa, de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
C	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa (confluyentes), pero que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.
D	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa (confluyentes), pero que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica.



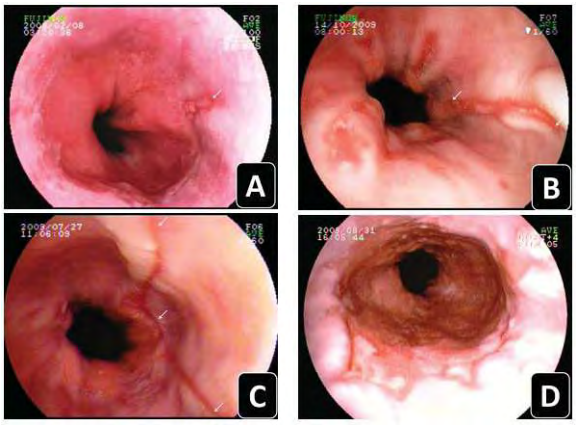


Figura 2. Representación de la Clasificación de Los Ángeles para los cuatro niveles de esofagitis erosiva (A) y su visión endoscópica (B). (*A*) *Adaptado de Gut 1999*; *45*: *172-80 y Gastrointestinal Endoscopy 2004*; *60*: *253-7*. (*B*) *Imágenes de Dr. Alberto Espino, Hospital Clínico Universidad Católica.*

Manifestaciones Clínicas

La ERGE presenta síntomas típicos y atípicos.

Se consideran síntomas típicos de ERGE la pirosis (sensación urente que asciende detrás del esternón) y la regurgitación (sensación de comida que asciende detrás del esternón que puede alcanzar la faringe o boca, sin náuseas asociadas y generalmente postprandial). A pesar de que estos síntomas no son 100% específicos de ERGE, son lo suficiente como para establecer el diagnostico operacional de ERGE.

Los síntomas atípicos pueden dificultar el proceso diagnóstico. Comprenden disfagia, odinofagia, náuseas, dispepsia, dolor epigástrico o hinchazón, o síntomas extraesofágicos tales como dolor torácico, dolor faríngeo, hipersalivación, "carraspera", sabor ácido amargo en la boca de predominio matinal, disfonía, globus faríngeo, tos crónica, asma, caries dentales o neumonías aspirativas. Es de entender que existen múltiples causas que pueden explicar estos síntomas, por lo que la ERGE solo explica una proporción de ellos.

En el caso del dolor torácico, la principal preocupación es la necesidad urgente de excluir la enfermedad coronaria u otra urgencia vital. El corazón y el esófago comparten vías neurales comunes. Ambos, el plexo cardiaco y el plexo esofágico, se originan del nervio vago y de los troncos simpáticos torácicos. Así, el dolor esofágico puede ser muy similar al dolor cardíaco o al originado en otras estructuras mediastínicas.

Por otra parte, muchos pacientes con ERGE son asintomáticos y suelen ser diagnosticados mediante los hallazgos en una EDA.

Se considera ERGE cuando los síntomas alteran la calidad de vida del paciente, que en general se manifiesta de diversas formas descritas en la Tabla 2. Por otro lado, en la Tabla 3 se describen los signos de alarma que confieren riesgo de complicación de ERGE o neoplasia.

Tabla 2. Cuándo considerar el reflujo gastroesofágico como una posible ERGE.

Cuando los síntomas:
Motivan una consulta
Frecuencia mayor a 2 veces por semana
Intensidad de los síntomas que obligan a uso de antiácidos
Síntomas nocturnos que despiertan o impiden consolidar el sueño
Presencia de síntomas de alarma (*Tabla 3*).

Tabla 3. Signos de alarma en ERGE.

Síntomas o Signos de Alarma
Disfagia
Odinofagia
Anemia o signos de sangrado digestivo
Baja de peso
Vómitos recurrentes
Inicio precoz (< 20-25 años) o tardío (>40-45 años)

Diagnóstico

Los pacientes con ERGE pueden ser diagnosticados por sus síntomas o por exámenes que demuestren reflujo del contenido gástrico, daño tisular u otras complicaciones. En la gran mayoría de los casos se realiza un diagnóstico clínico, en base a una historia clínica completa.

En pacientes en quienes los síntomas son atípicos, existe duda diagnóstica, hay refractariedad al tratamiento o en que se sospechan complicaciones, se deben realizar estudios complementarios para certificar la ERGE. Particularmente, ante la presencia de signos de alarma es necesaria la realización de una EDA, por el alto riesgo de complicación y neoplasia. En la Tabla 4 se describen los principales diagnósticos diferenciales.

Endoscopía digestiva alta (EDA). Permite el diagnóstico de esofagitis, comprobar su curación y detectar complicaciones como esófago de Barrett, estenosis y neoplasias. Sin embargo, el 70-80% de las EDA en pacientes con ERGE van a ser normales, por lo que una EDA normal no descarta ERGE. Las indicaciones de EDA se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 4. Principales diagnósticos diferenciales de ERGE.

Principales diagnósticos diferenciales de ERGE
Esofagitis infecciosa
Esofagitis eosinofílica
Esofagitis inducida por medicamentos
Úlcera péptica
Enfermedades del tracto biliar
Enfermedad coronaria
Trastornos motores esofágicos

En base a la EDA se puede clasificar la ERGE en aquellas con esofagitis (con o sin síntomas) sin esofagitis (con síntomas). Durante de la EDA se categoriza la esofagitis en base a la Clasificación de los Ángeles antes expuesta. No se realiza de rutina biopsia de esófago para el diagnóstico de ERGE, sino solo en casos en que es necesario excluir neoplasias, infecciones, injuria por fármacos, esofagitis eosinofílica o confirmación de esófago de Barrett.

Tabla 5. Indicaciones de Endoscopía Digestiva Alta en pacientes con ERGE.

Indicaciones de Endoscopía Digestiva Alta en pacientes con ERGE
Duda diagnóstica
Signos de Alarma
Hombres mayores de 50 años con síntomas de ERGE por más de 5 años asociado a factores de riesgo para esófago de Barrett
Pacientes con síntomas típicos que persisten a pesar de tratamiento por 4-8 semanas de inhibidores de la bomba de protones (IBP) 2 veces/día
Control de EDA por hallazgo de esofagitis grado C y D (Los Ángeles) luego de 2 meses de tratamiento con IBP

Monitorización continúa de pH esofágico (pHmetría en 24 horas). Considerado el *gold estándar* en el diagnóstico, tiene una sensibilidad de 77-100% y especificidad de 85-100% para el diagnóstico de ERGE con esofagitis, y una sensibilidad de 61-71% y especificidad de 85-100% para la ERGE sin esofagitis.

Se realiza la medición del pH por medio de la inserción de una sonda por vía nasal hasta el esófago distal o mediante una cápsula inalámbrica fijada en la mucosa esofágica distal, los cuales son capaces de medir variaciones en el pH. Así, al refluir contenido gástrico ácido (pH<4) el sensor capta la variación de pH y puede establecer si coincide el reflujo con la aparición de síntomas registrados por el paciente, incorporando la variación de posiciones (supino, de pie, postprandial). A partir de este estudio, se calcula el porcentaje de tiempo en que el pH intraesofágico es menor a 4, lo que normalmente es menor a 4-5% del tiempo. Sus indicaciones se resumen la Tabla 6.

Tabla 6. Indicaciones de pHmetría en 24 horas.

Indicaciones de pHmetría en 24 horas
Síntomas atípicos o típicos persistentes sin evidencia de daño en la mucosa en EDA
Estudio preoperatorio de cirugía antirreflujo
Comprobación de bloqueo de ácido adecuado

Impedanciometría. En conjunto con la medición del pH puede realizar una impedanciometría, lo cual se considera como el estándar futuro para el diagnóstico y monitorización de reflujo. La impedanciometría mide las diferencias de conductividad eléctrica en el esófago distal provocadas por la presencia de líquido en el lumen, independiente del pH de éste, logrando así captar episodios de reflujo no ácidos. La correlación entre episodios de reflujo y síntomas aumenta significativamente cuando se utiliza monitoreo de pH + impedanciometría en comparación con el monitoreo exclusivo de pH en pacientes con uso de IBP, pero esta diferencia no es significativa en pacientes que no usan estos medicamentos. Por lo tanto, en pacientes no usuarios de IBP se sugiere utilizar pHmetría exclusiva, en cambio, en pacientes usuarios de IBP refractarios a la terapia, se recomienda utilizar pHmetría + impedanciometría.

Prueba de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Método útil como primera aproximación en pacientes con duda diagnóstica sin signos de alarma. Se indica IBP por 1-4 semanas y se observa la respuesta sintomática. Sin embargo, este test no es un criterio diagnóstico de ERGE. No existe una buena correlación entre el test de IBP y otros test objetivos como la pHmetría. Se estima una sensibilidad de 78% y especificidad de 54%.

Tratamiento

El tratamiento de la ERGE consiste en el control de la exposición de contenido gástrico ácido en el esófago. La mayoría de los pacientes podrán ser manejados de manera ambulatoria por médicos generales, sin embargo, en pacientes con esofagitis es recomendable la evaluación por especialista en al menos una ocasión. Las metas terapéuticas se especifican en la Tabla 7.

Tabla 7. Metas terapéuticas en ERGE.

Metas terapéuticas
Aliviar los síntomas
Curar la esofagitis
Evitar recurrencias/mantener remisión
Prevenir complicaciones

1. Modificación estilo de vida

- Mantener o alcanzar un peso normal.
- Pacientes con síntomas nocturnos o síntomas laringológicos (carraspera, disfonía, tos) deben alimentarse 2 horas antes de acostarse y levantar cabecera 15-20 cm al dormir.
- Evitar alimentos en caso de que el paciente note que estos empeoran sus síntomas (cafeína, chocolate, alimentos picantes y ricos en grasas, bebidas con gas).
- Existen otras medidas que tienen base fisiopatológicas pero que no han demostrado mejorías de manera consistente como la promoción de salivación con uso de gomas de mascar, evitar alcohol y tabaco y evitar ropas ajustadas.

2. Tratamiento médico

Indicado en más del 95% de los pacientes. En pacientes sintomáticos sin complicaciones ni factores de riesgo se utiliza un esquema de aumento progresivo de dosis (minimiza el uso de medicamentos permitiendo menores costos y efectos adversos) o disminución progresiva de dosis (permite alivio de los síntomas de manera más rápida hasta llegar a la dosis adecuada de mantención) en al menos 8 semanas. En pacientes con complicaciones o factores de riesgo, se sugiere inicio inmediato de IBP en doble dosis.

Síntomas leves e intermitentes. Se sugiere un esquema de aumento progresivo en pacientes con síntomas menos de 2 veces/semana sin evidencia de esofagitis (si se ha realizado EDA previa). Se pueden iniciar dosis bajas de bloqueadores H2 de histamina, y uso de antiácidos concomitante si síntomas ocurren menos de 1 vez/semana, y luego se aumenta la dosis con controles progresivos entre 2 a 3 semanas hasta alcanzar dosis estándar dos veces/día por 2 semanas. Si no hay respuesta clínica, o en algunos casos como primera medida terapéutica, se inicia IBP en dosis única.

Síntomas severos o frecuentes. Se sugiere un esquema con inicio de IBP en dosis estándar y disminución progresiva en pacientes con síntomas severos, frecuentes (2 o más

síntomas/semana) o en evidencia de esofagitis en EDA previa. Se sugiere disminuir o discontinuar terapia si el paciente está asintomático a menos que haya evidencia de esofagitis grado C, D o esófago de Barrett en donde deben mantener la supresión ácida. Se puede indicar IBP en la noche en caso de síntomas nocturnos.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP). La eficacia de esta familia de fármacos es superior a los bloqueadores H2 de histamina, logrando mantener un pH gástrico superior a 4 durante 15-21 horas. Se sugiere su uso 30-60 minutos previo a la primera ingesta alimentaria del día. En pacientes sin factores de riesgo ni complicaciones se utilizan exclusivamente para el manejo sintomático. En pacientes con factores de riesgo o complicaciones se deben usar a pesar de que sean asintomáticos, con doble dosis. Presentan un mayor costo y los síntomas recurren al suspenderlos. Tienen eficacia clínica comparable entre ellos, con escasos efectos secundarios. Los IBP a dosis estándar por 8 semanas logran aliviar los síntomas y curar la esofagitis en el 86% de los pacientes. Solo en caso de esofagitis severa se puede considerar repetir EDA luego de IBP para observar la curación y evaluar disminuir la dosis de IBP. En caso de Esófago de Barret, debe usarse doble dosis de por vida.
A pesar de ser controversial, se consideran pacientes refractarios a tratamiento y deben ser derivados a especialista aquellos que no responden luego de 2 a 3 meses de uso de IBP.

Bloqueadores H2 de histamina. Son más efectivos que antiácidos. Su inicio de acción es a las 2,5 horas y su duración del efecto terapéutico entre 4 a 10 horas.

Antiácidos. Presentan inicio de acción a los 5 minutos y tienen una corta duración de aproximadamente 30-60 minutos, por lo que su uso se recomienda sólo como terapia de rescate ante la presencia de síntomas.

Otros. Se ha investigado el uso de otros medicamentos los cuales han mostrado escasos beneficios. El uso de agonistas del receptor ácido gamma aminobutírico tipo B (Baclofeno) disminuye las relajaciones transitorias del EEI. Sin embargo, posee efectos secundarios en el sistema nervioso central. El uso de proquinéticos (Metoclopramida) ha tenido baja eficacia. El uso de medicamentos que disminuyan la hipersensibilidad esofágica, tales como tricíclicos e inhibidores del receptor de serotonina, están en estudio.

Tabla 8. Medicamentos utilizados en ERGE *Deben ser ajustados por función renal. (*Modificado de "Treatment of erosive or nonerosive gastroesophageal reflux disease", disponible en Uptodate*).

Medicamento	Dosis baja (vía oral)	Dosis estándar (vía oral)
Antagonistas del receptor H2 de Histamina*		
Famotidina	10 mg, 2 veces/día	20 mg, 2 veces/día
Ranitidina	75 mg, 2 veces/día	150 mg, 2 veces/día
Nizatidina	75 mg, 2 veces/día	150 mg, 2 veces/día
Cimetidina	200 mg, 2 veces/día	400 mg, 2 veces/día
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	20 mg, 1 vez/día	40 mg, 1 vez/día
Lansoprazol	15 mg, 1 vez/día	30 mg, 1 vez/día
Esomeprazol	20 mg, 1 vez/día	40 mg, 1 vez/día
Pantoprazol	20 mg, 1 vez/día	40 mg, 1 vez/día

3. Tratamiento quirúrgico

La cirugía antirreflujo, principalmente la Funduplicatura de Nissen, se realiza por vía abierta o laparoscópica. En ella se refuerza la unión gastroesofágica al envolverla con parte del fondo gástrico (Figura 3). Se recomienda en pacientes que por motivos personales no deseen un tratamiento crónico de IBP, que presenten hernia hiatal grande concomitante, que hayan tenido efectos adversos asociados al uso de IBP tales como infección por *Clostridium difficile* refractaria, que presenten esofagitis severa que no cura a pesar de IBP dosis plena y cambios en estilo de vida, o en pacientes con síntomas persistentes documentados como secundarios a ERGE. Generalmente no se recomienda en pacientes que no responden a IBP.

Como estudio preoperatorio se requiere pHmetría de forma mandatoria en pacientes sin evidencia de esofagitis erosiva, y se recomienda en todo paciente con ERGE una manometría para descartar acalasia u otro trastorno motor. La cirugía puede llegar a ser tan efectiva como el tratamiento médico en pacientes seleccionados en manos de cirujanos entrenados. En pacientes obesos en que se contemple la opción de cirugía para ERGE deben ser considerados para cirugía bariática, siendo el bypass gástrico el método de elección.

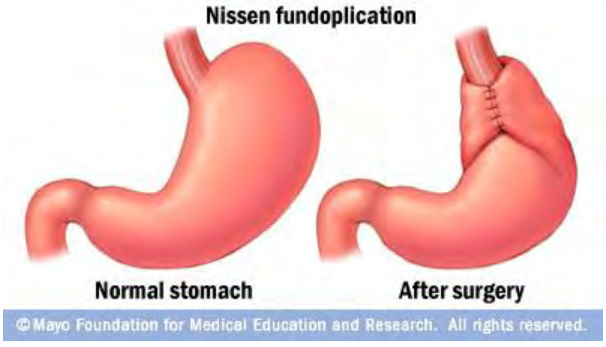


Figura 3. Esquema de la Funduplicatura de Nissen como tratamiento quirúrgico de ERGE. (*Disponible en www.mayoclinic.org*)

Pronóstico

La ERGE tiene una evolución crónica y recidivante. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes tendrán una buena calidad de vida con el uso de terapia médica eficaz.

Complicaciones

Las complicaciones de la ERGE son principalmente secundarias al daño crónico de la mucosa esofágica, en el contexto de esofagitis erosiva, y se presentan con mayor frecuencia en hombres que mujeres.

1. Esófago de Barrett

Corresponde a una metaplasia intestinal de la mucosa esofágica distal. La metaplasia corresponde a una condición en donde las células maduras de un tejido son reemplazadas por células de características de otro tejido. En este caso, el epitelio plano pluriestratificado del esófago es reemplazado por epitelio columnar con células caliciformes.

Su importancia radica en que los pacientes tienen 35 a 100 veces más probabilidades de desarrollar un adenocarcinoma de esófago que la población general. En presencia de displasia de alto grado, confiere un riesgo de progresión anual a adenocarcinoma de esófago de 6% al año.

Se consideran factores de riesgo para la progresión a adenocarcinoma síntomas nocturnos, hernia hiatal, edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo y distribución de grasa centrípeta.

El esófago de Barrett puede ser pesquisado mediante la realización de una EDA (Figura 4), en donde macroscópicamente se aprecia mucosa columnar que ascienden sobre la unión gastroesofágica (Línea Z), llegando al esófago distal. El diagnóstico se confirma mediante biopsia.

Lamentablemente, el Esófago de Barrett no presenta síntomas propios que permitan su diagnóstico. Este exige un control endoscópico por especialista con biopsias en general cada 3 años. El manejo inicial del Esófago de Barrett es la eliminación del reflujo ácido gastroesofágico mediante IBP en doble dosis de por vida, la cual disminuye en hasta un 71% el riesgo de adenocarcinoma y/o esófago de Barrett de alto grado de displasia. En displasias de alto grado y adenocarcinoma incipiente actualmente se sugiere tratamientos endoscópicos como alternativa a la cirugía.

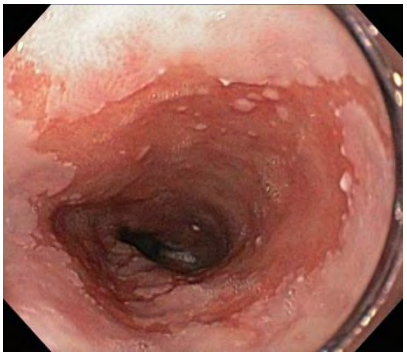


Figura 4. Imagen endoscópica de Esófago de Barrett. *Imagen de Dr. Alberto Espino, Hospital Clínico Universidad Católica.*

2. Estenosis esofágica

Producida por la injuria mantenida del reflujo ácido sobre la mucosa esofágica. Puede presentarse por disfagia lógica u obstrucción esofágica. Se maneja con dilataciones endoscópicas progresivas.

3. Adenocarcinoma esofágico

Complicación secundaria a esófago de Barrett. Alcanza su *peak* en la séptima y octava década de vida. En etapas incipientes se puede realizar tratamientos endoscópicos, pero cuando invade la submucosa requiere manejo por cirujano digestivo.

4. Complicaciones extraesofágicas

La ERGE con regurgitación y micro aspiración de jugo gástrico se asocia a asma, laringitis, tos crónica, erosiones dentales, sinusitis crónica, neumonías recurrentes, estenosis subglótica y cáncer laríngeo. En el caso del asma, se ha visto que el contenido gástrico aspirado induce broncoespasmo y activación del reflejo vagal acentuando la broncoconstricción. El manejo del ERGE permite la disminución de estas complicaciones.

Referencias

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-20.

2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54:710.

3. Encuesta Nacional de Salud 2003. Departamento de Epidemiología de Chile. Disponible en epi.minsal.cl

4. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 2007; 132:883.

5. Boeckxstaens G, El-Serag H, Smout A, Kahrilas P. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014;63:1185–1193.

6. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:4.

7. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012; 157:808.

8. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrettt's esophagus. Gastroenterology 2011; 140:1084.

9. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. Ann Intern Med 2004; 140:518.

10. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308 – 328

11. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrettt's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. Gut Published Online First: 12 Nov 2013. doi:10.1136/gutjnl-2013-305997.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

María Jesús Rojas Lechuga

Gonzalo Latorre Selvat

Carolina Pavez Ovalle

Resumen

Los trastornos motores del esófago (TME) incluyen una serie de situaciones clínicas cuyos síntomas, especialmente la disfagia y el dolor torácico, tienen un origen esofágico y están relacionados con disfunciones de los esfínteres y/o alteraciones en la peristalsis del esófago. La mayoría de estos trastornos se localizan en los dos tercios inferiores del esófago (musculatura lisa), siendo infrecuentes los trastornos del tercio superior (musculatura estriada). Existen diversas clasificaciones para los TME. De todas ellas, probablemente la más útil desde el punto de vista práctico sea la que distingue entre trastornos motores primarios y secundarios. Estos últimos se producen en el contexto de enfermedades sistémicas como la diabetes, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de Chagas y neoplasias (generalmente de esófago y estómago), entre otras. La enfermedad por reflujo gastroesofágico es la situación clínica que con mayor frecuencia se asocia a alteraciones motoras del esófago.

Los trastornos motores esofágicos primarios no tienen una etiología específica y se relacionan con alteraciones de la peristalsis de la pared esofágica y el funcionamiento del esfínter esofágico inferior (EEI). Un aspecto común a todos los TME es que necesariamente se debe hacer una adecuada valoración desde el punto de vista cardiológico para descartar el dolor torácico de origen coronario y no esofágico.

Definición

Los trastornos motores esofágicos (TME) comprenden todas aquellas condiciones clínicas en las cuales la disfagia y el dolor torácico tienen un origen esofágico.

La mayor parte de los TME se producen en los 2/3 distales del esófago, conformados por musculatura lisa. Las enfermedades del tercio proximal, compuesto de musculatura estriada, son infrecuentes, por lo que no serán discutidas en este capítulo.

Para el estudio de los TME, la manometría esofágica de alta resolución es el *Gold Standard*, ésta estudia segmentariamente la motricidad del cuerpo esofágico, en términos de presión, amplitud y morfología de la peristalsis, y la actividad motora del EEI, su presión y capacidad de relajación.

Se han planteado numerosos sistemas de clasificación para los TME, sin embargo, ninguno es universalmente aceptado. Así, existe gran controversia respecto a la importancia clínica de ciertos patrones anormales y su asociación con los síntomas referidos por los pacientes.

A continuación se revisarán los TME clasificados en Primarios y Secundarios.

Los TME primarios, de acuerdo a la Clasificación de Chicago 2015 (Tabla 1), se categorizan con manometría de alta resolución en: Desórdenes del flujo de salida de la unión esofagogástrica, otros desórdenes mayores de la peristalsis y desórdenes menores de la peristalsis.

Los TME secundarios, como su nombre lo indica, se asocian a patologías sistémicas entre ellas la diabetes mellitus, esclerodermia, enfermedad de Chagas, amiloidosis, enfermedad de Parkinson, tumores gastrointestinales (de esófago y estómago), algunas de las cuales serán descritas con mayor detalle.

Epidemiología

No existen datos epidemiológicos precisos, ya que, aún es discutido el diagnóstico de ciertos TME y su relevancia clínica. Además, muchos de éstos son subdiagnosticados.

El esófago hipercontráctil (Jackhammer) es el TME más común, abarcando de manera estimativa más del 40% de todos los TME diagnosticados, sin embargo, es el más controversial respecto a su significancia clínica.

Los dos trastornos motores mejor caracterizados clínicamente son la Acalasia y el Espasmo esofágico distal (DES), y ambos representan un pequeño porcentaje en los TME.

Se ha observado cierta asociación familiar en los TME, pero no se ha establecido una causa genética precisa. Tampoco ha sido descritas diferencias por raza o sexo. La edad de presentación más frecuente es en la quinta década de la vida.

Tabla 1. Clasificación de Chicago v.3.0 de TME (2015)

Clasificación de Chicago v3.0
1. Desórdenes del Flujo de salida de la unión esofagogástrica (EGJ)
1.1 Acalasia ***Tipo I* (*Acalasia Clásica*):** - IRP media > 15 mmHg - Peristalsis interrumpida 100% (DCI <100 mmHg.sg.cm) ***Tipo II* (*Acalasia con compresión esofágica*):** - IRP media > 15 mmHg - Peristalsis interrumpida 100% - Presurización panesofágica en ≥ 20% de las degluciones ***Tipo III* (*acalasia espástica*):** - IRP media > 15 mmHg - Sin peristalsis normal - Contracciones prematuras (espásticas) con DCI >450 mmHg.sg.cm en ≥ 20% de las degluciones.
1.2 Obstrucción de la Unión Gastro-esofágica (UEG) - IRP media >15 mmHg - Evidencia de peristalsis presente, que no cumplen criterios de acalasia.
2. Desórdenes mayores de la peristalsis
2.1 Contractilidad ausente (Aperistalsis) - IPR media normal, 100% peristalsis interrumpidas
2.2 Espasmo esofágico distal (DES) - IRP media normal, ≥ 20% de contracciones prematuras con DCI >450 mmHg.sc.cm - Algunas peristalsis pueden estar presentes
2.3 Esófago hipercontráctil (Jackhammer) Al menos dos degluciones con DCI >8000 mmHg.sc.cm
3. Desórdenes menores de la peristalsis
3.1 Motilidad esofágica inefectiva (IEM) ≥ 50% de degluciones inefectivas
3.2 Peristalsis interrumpida ≥ 50% de las contracciones interrumpidas con DCI >450 mmHg.sc.cm
*IRP (mmHg): presión de relajación integrada, DCI (mmHg•sg•cm): Integral de la contractilidad distal

Etiopatogenia y Fisiopatología

Los TME primarios son de etiología desconocida y su fisiopatología esta pobremente definida a excepción de la acalasia. Los TME secundarios como la esclerodermia o diabetes, son mejor comprendidos por la enfermedad que los condiciona.

En los TME primarios se plantea la hipótesis que el obstáculo motor que supone el EEI, en ocasiones hipertónico y con su capacidad de relajación alterada, podría ser la causa principal de todos ellos, y que la reacción de lucha del cuerpo esofágico para vencer dicho obstáculo da lugar a los distintos trastornos de motilidad. Aceptar este planteamiento, asume que los TME primarios constituyen una enfermedad única y que las distintas modalidades de dichos trastornos son en realidad estadíos de la misma enfermedad.

Siguiendo con esta hipótesis, el inicio de todo TME sería un aumento del tono del EEI, conservando su capacidad de relajación. Esto generaría que el cuerpo esofágico deba dar lugar a contracciones de elevada amplitud para vencerla. El músculo liso del cuerpo esofágico se va deteriorando, y algunas contracciones dejan de ser peristálticas para convertirse en simultáneas (Espasmo esofágico difuso), al mismo tiempo se alteraría la capacidad de relajación del EEI y cuando finalmente fracasa la actividad motora del cuerpo esofágico y cesa su capacidad para generar ondas peristálticas se encuentra en la etapa final del proceso, con aperistalsis absoluta o Acalasia.

Manifestaciones Clínicas

El síntoma central de los TME es la disfagia (ver capítulo *Disfagia*). Ésta ocurre, con mayor frecuencia, en la acalasia. Puede presentarse tanto para sólidos como líquidos, de forma gradual o intermitente, y es de lenta progresión. Con cierta frecuencia es relacionada con estrés y trastornos emocionales. Se diferencia de la disfagia de carácter orgánico, en que ésta se presenta de manera constante y con una progresión más rápida.

Otro síntoma frecuente es la regurgitación, se encuentra presente tanto en los TME primarios con EEI hipertensivo donde es menos frecuente, activa y relacionada con ingesta, mientras que en acalasia es frecuente y de forma pasiva.

Los pacientes con TME primario pueden cursar con dolor torácico, que puede ser confundido con un dolor de causa cardiovascular isquémica. Por lo tanto resulta imprescindible en su estudio, descartar la causa isquémica antes de atribuirlo a un TME primarios.

Sin embargo, es importante recordar que la primera causa de dolor torácico de origen no cardiogénico es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Los pacientes con acalasia pueden presentar también baja de peso.

Un espectro común en los TME primarios es la relación de estos con el espectro de los trastornos del ánimo y trastornos de ansiedad.

Diagnóstico

Una vez establecida la sospecha clínica de un TME primarios disponemos de varios estudios para confirmar el diagnóstico:

1. **Radiografía con contraste de bario**

Se observan signos característicos en un 70% de acalasias avanzadas. También se pueden identificar ciertos casos de EDEI.

2. **Endoscopía digestiva alta (EDA)**

Permite el diagnóstico de la acalasia, pero si resulta normal no excluye el diagnóstico.

Es fundamental en el estudio de los TME primarios junto a la biopsia para descartar que exista algún tumor a nivel de la unión esofago-gástrica que puede explicar el trastorno motor encontrado.

3. **Manometría esofágica**

Actualmente es el método diagnóstico de elección (*Gold Standard*) para estudio de TME. Existen dos tipos de manometría, la tradicional y la de alta resolución.

La técnica de manometría tradicional evalúa la función esofágica mediante tres a ocho sensores de presión con sistemas de perfusión o estado sólido. Este método tiene la desventaja de que la heterogeneidad en los tipos de sensores, la variabilidad en la distribución de los mismos a lo largo del catéter y el desplazamiento que sufre el catéter durante el acortamiento esofágico en cada deglución ocasiona problemas para reproducir con precisión los diagnósticos de los TME.

Por otra parte, la manometría de alta resolución se basa en la evaluación de la función esofágica mediante múltiples sensores de presión (32 a 36 sensores) espaciados cada 1 cm y que permite evaluar la presión intraesofágica contínua obteniendo adecuada rsolución temporal y espacial de la actividad intraluminal del esófago hasta la cavidad gástrica. Esta nueva tecnología ha modificado las clasificaciones de los TME de la antigua clasificación de Spechler y Castell (2001) basada en la manometría tradicional, a la clasificación de Chicago detallada en este capítulo (Tabla 1).

4. **pHmetría**

No es de regla, pero en general es complementaria debido a la frecuencia de ERGE asociada a los TME o la ERGE como causa secundaria de TME.

TME Primarios

I. Acalasia

La Acalasia se caracteriza por presentar disfagia a sólidos y líquidos asociada a regurgitación de comida no digerida o saliva. Pueden presentar dolor torácico mientras comen, asociada a baja de peso y pirosis, confundiéndose en algunas ocasiones con la ERGE. Las recomendaciones actuales sugieren sospecharla en todos aquellos pacientes con la clínica mencionada que no responden al manejo adecuado de la ERGE con inhibidores de la bomba de protones. (Recomendación GRADE: *Strong recommendation, low-quality evidence*)

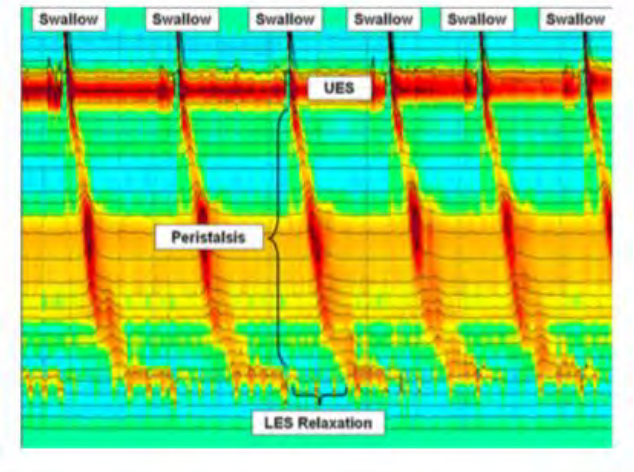


Figura 1. Manometría esofágica de alta resolución: Secuencia normal del tragar, se observan ambos, el esfínter esofágico superior (UES) y el inferior (LES) relajados durante el tragar, mientras que la peristalsis se inicia una vez que entra el bolo al esófago, donde el LES se cierra luego de que el bolo pasa al estómago.

La Acalasia tiene una incidencia de 1 en 100.000 habitantes anualmente y una prevalencia de 10 por 100.000 habitantes. No hay diferencia por sexo o racial. La edad de presentación más frecuente se encuentra entre los 30 y 60 años de edad.

Su etiología puede ser autoinmune, viral o neurodegenerativa. Fisiopatológicamente, hay una degeneración de las células ganglionares en el plexo mientérico del cuerpo del esófago y el EEI. A pesar de que la causa del proceso degenerativo no está clara, el resultado final del proceso inflamatorio es la pérdida de los neurotransmisores inhibitorios de óxido nítrico (NO) y péptido intestinal vasoactivo (VIP), con el consecuente desbalance entre las neuronas excitatorias e inhibitorias. Esto resulta en una actividad colinérgica sin oposición, que determina la relajación incompleta del EEI y la aperistalsis debido a la pérdida de la latencia del gradiente a lo largo del cuerpo esofágico.

La infección por *Trypanosoma cruzi*, también conocida como Enfermedad de Chagas, puede provocar Acalasia. En estos pacientes se asocian otras alteraciones como el megacolon, enfermedades cardíacas y desórdenes neurológicos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se deben considerar la pseudoacalasia de tumores en el cardias o aquellos que infiltran el plexo mientérico y la acalasia secundaria a un proceso extrínseco de una manga gástrica o una funduplicatura de Nissen muy ajustada. Es por esto que una anamnesis detallada, respecto a la historia clínica del paciente, historia de baja de peso o intervenciones previas deben alertar al clínico en estos posibles diagnósticos.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma con la manometría esofágica (Figura 2). Por otra parte, hasta 2/3 de los pacientes tienen una EDA normal y la radiología es negativa en 1/3 de los pacientes (Figura 3).

Manometría esofágica. Permite el diagnóstico mediante la demostración de aperistalsis y la relajación incompleta del EEI, las cuales están presente en más del 90% de los pacientes. Otros hallazgos manométricos como la presión positiva intraesofágica, EEI hipertensivo y las contracciones simultáneas apoyan el diagnóstico, pero no son necesarias.

Problemas en el diagnóstico puede ser presentado en pacientes en los que no es posible traspasar el esfínter esofágico inferior con el catéter o en aquellos en que se aprecia una relajación aparentemente normal.

Esofagograma con bario. En el estudio contrastado se puede observar dilatación del esófago secundaria a la aperistalsis, unión gastroesofágica en flecha por la hipertonía del EEI, con el signo en "pico de pájaro", aperistalsis y pobre vaciamiento del bario.

Puede ser útil en casos en que la manometría entregue resultados dudosos. Por otra parte, el esofagograma es útil para tomar conductas de tratamiento en la fase final de cambios de la acalasia como la tortuosidad, angulación y megaesófago.

Junto con lo mencionado, permite objetivar el vaciamiento esofágico efectivo posterior a la terapia, conocido como "esofagograma con tiempo de bario".

Endoscopía digestiva alta (EDA). Su rol fundamental es descartar alguna causa mecánica de acalasia o una pseudoacalasia, por lo que se solicita de regla a todo paciente con el diagnóstico. La EDA también, permite la sospecha inicial del diagnóstico de acalasia en un paciente con RGE. En este grupo, los hallazgos sugerentes son un esófago dilatado, la retención alimentaria o de saliva y una unión gastroesofágica estrecha.

En acalasia la EDA puede variar desde ser aparentemente normal, a un esófago dilatado y tortuoso. La mucosa debería encontrarse normal. Sin embargo, cuando el esófago se encuentra dilatado, no es raro encontrar cambios inflamatorios, ulceraciones secundarias, esofagitis o infección por candida.

Si bien la biopsia no es de regla, en algunos casos esta puede mostrar un alto número de eosinófilos, secundario al proceso inflamatorio fisiopatológico subyacente.

Es importante recordar que tanto la EDA como el esofagograma, son exámenes complementarios a la manometría esofágica de alta resolución.

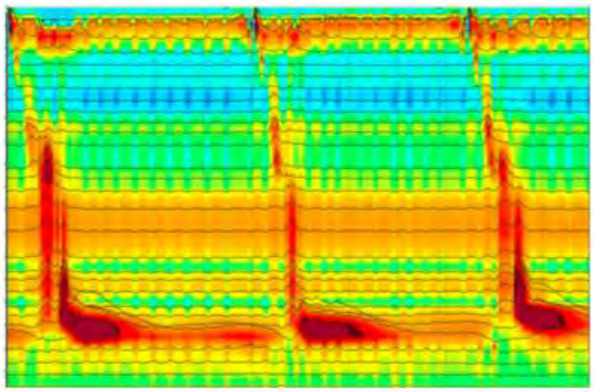


Figura 2. Acalasia: Manometría de alta resolución muestra un EEI hipertónico que se relaja parcialmente luego de tragar. Peristalsis ausente y se aprecian ondas simultáneas "en espejo".

Figura 3. Esofagograma con Bario: Se observa dilatación esofágica (flechas bancas delgadas), retención de contraste formando un nivel (flecha blanca gruesa) y la morfología en "pico de pájaro" (flecha negra).

Tabla 2. Recomendaciones GRADE de ACG Guideline (2013) para diagnóstico de Acalasia

Recomendaciones
1. Todo paciente con sospecha de acalasia que no tenga evidencia de una obstrucción mecánica en endoscopía o esofagograma debe realizarse una manometría esofágica para que el diagnóstico de acalasia pueda ser confirmado. (*Strong recommendation, low-quality evidence*)
2. El diagnóstico de Acalasia se sustenta en un esofagograma donde se encuentre dilatación esofágica, una unión gastro-esofágica en flecha con el signo en "pico de pájaro", aperistalsis y pobre vaciamiento de Bario (*Strong recommendation, moderate-quality evidence*)
3. El esofagograma con Bario está recomendado para evaluar el vaciamiento esofágico y la morfología de la unión gastroesofágica en aquellos con un test de motilidad dudoso. (*Strong recommendation, low-quality evidence*)
4. El apoyo con endoscopía de la unión gastroesofágica y el cardias en recomendado en todos los pacientes con acalasia para descartar una pseudoacalasia (*Strong recommendation, moderate-quality evidence*)

Tabla 3. Recomendaciones GRADE de ACG Guideline (2013) para el manejo de la Acalasia

Recomendaciones
1. Tanto la dilatación pneumática (PD) como la miotomía laparoscópica con funduplicatura parcial (ML) están recomendadas como terapia inicial en el tratamiento de la acalasia en aquellos pacientes que tengan indicación de manejo quirúrgico. (*Strong recommendation, moderate-quality evidence*).
2. PD y ML deben ser realizadas en centros especializados con un gran volumen de pacientes (*Strong recommendation, low-quality evidence*)
3. La elección de la terapia inicial debe estar guiada por la edad del paciente, su género, sus preferencias y la experiencia del centro. (*Strong recommendation, low-quality evidence*).
4. La Terapia con toxina botulínica está recomendada en pacientes que no son candidatos a una terapia definitiva con PD o ML (*Strong recommendation, moderate-quality evidence*).
5. La terapia farmacológica para la acalasia está recomendada en aquellos pacientes quienes no pueden acceder a manejo quirúrgico y no tuvieron respuesta con la toxina botulínica. (*Strong recommendation, low-quality evidence*).

Tratamiento

Si bien es una enfermedad irreversible, es el único TME que tiene tratamiento específico.

El diagnóstico de Acalasia, lleva a una terapia adecuada en más del 80% de los pacientes, con mejoría ostensible en su calidad de vida. El control de la presión del EEI post-terapia se ha correlacionado también con la mejoría clínica y con los resultados a largo plazo.

La dilatación neumática del esfínter esofágico inferior por vía endoscópica es el tratamiento de elección y mejora la disfagia con tasas de éxito hasta 77% tras dilataciones repetidas. Dentro de sus riesgos se incluye la ruptura del esófago, que puede alcanzar el 5%. Esta complicación respalda el control radiológico posterior al procedimiento.

Si los pacientes no responden a la dilatación, la terapia de segunda línea es la miotomía del esfínter esofágico inferior o miotomía de Heller. Esta puede realizarse por vía abierta o laparoscópica. Esto mejorará la deglución en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, 10 a 15% de los pacientes desarrollan enfermedad por reflujo gastroesofágico posterior a la cirugía.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnica endoscópicas avanzadas para el tratamiento de la acalasia. Dentro de estas destaca el POEM (por su sigla en inglés *per oral endoscópic myotomy*) con resultados promisorios.

En pacientes con alto riesgo quirúrgico la inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior puede inducir una miotomía farmacológica, con buenos resultados inmediatos y a seis meses. Sin embargo, su efecto se va perdiendo progresivamente después de ese periodo.

El uso de bloqueadores de canales de calcio como nifedipino (10 a 30 mg 30 minutos antes de las comidas) o nitratos como isosorbide (5 a 10 mg 15 minutos antes de las comidas) disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior con un posible beneficio en la disfagia. Sin embargo, son una alternativa limitada de tratamiento por sus efectos adversos y su efecto poco sostenido en el tiempo. Se reserva para pacientes con contraindicación quirúrgica y sin acceso a toxina botulínica.

La esofagectomía es la última alternativa de tratamiento en pacientes con un megaesófago o síntomas severos refractarios.

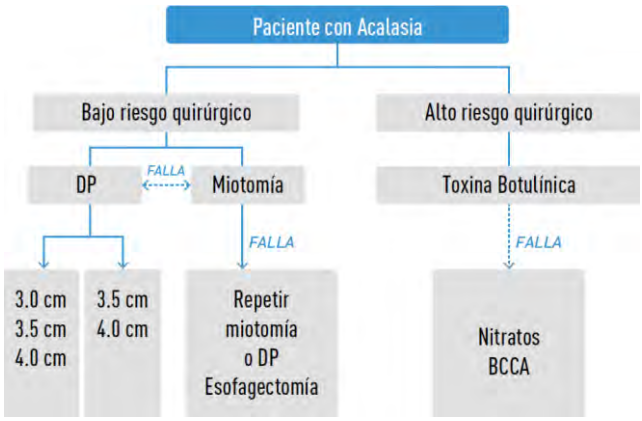


Figura 4. Algoritmo de tratamiento recomendado para pacientes con Acalasia. Adaptado de Vaezi et al., The American Journal of Gastroenterology, 2013.

II. Espasmo esofágico distal (DES)

Clínica

Este trastorno se caracteriza por presentar contracciones prematuras no peristálticas que comprometen principalmente el cuerpo esofágico.

El DES es poco frecuente, ocurre en un 3-5% de los pacientes con trastornos motores esofágicos. Sin embargo, su real prevalencia es incierta ya que muchos de estos pacientes no son pesquisados durante la manometría debido a que constituyen episodios transitorios y segmentarios de alteración de la motilidad.

Su etiología es desconocida. Se presenta con mayor frecuencia en mayores de 50 años y se ha encontrado cierta asociación familiar y relación con fármacos como los opiáceos.

El dolor torácico y la disfagia son los síntomas más frecuentes. El dolor torácico puede variar su forma de presentación e intensidad, lo que lo hace indistinguible de un dolor isquémico, el cual debe ser descartado. La disfagia es intermitente, no progresiva, asociada a sólidos y líquidos, puede asociarse a eventos de estrés, síndrome de intestino irritable y disfunción sexual femenina.

Ocasionalmente los pacientes pueden desarrollar acalasia. Ciertos estudios sugieren que la ERGE y los eventos estresantes pueden producir DES. Esta relación puede estar mediada por defectos en la inhibición neuronal a nivel del cuerpo del esófago.

Diagnóstico

Se diagnostica con una manometría esofágica que muestre contracciones prematuras en más de un 20% de las degluciones. Algunas peristalsis normales pueden estar presentes.

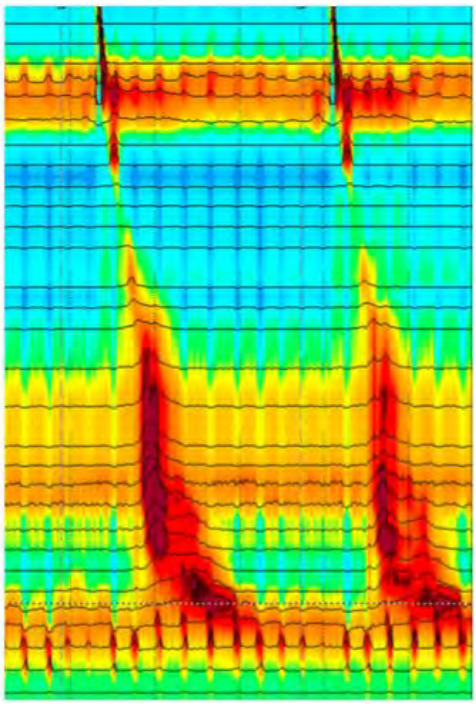


Figura 5. Espasmo esofágico distal: Manometría de alta resolución que muestra contracción simultánea en el cuerpo esofágico.

Los resultados de estudios radiográficos son variables. Muchos exámenes pueden ser normales, mientras otros pueden mostrar disrupción de la peristalsis con actividad terciaria produciendo segmentación del esófago. Los resultados pueden variar dependiendo del día y no tienen una buena correlación con los síntomas referidos por el paciente.

Se puede realizar estudio provocativo de Tensilon o la distención con balón para mejorar el rendimiento.

La pHmetría o impedanciometría es útil para identificar una ERGE asociada, que está presente en un 20-50% de estos pacientes.

Tratamiento

Muchos pacientes con DES responden bien al descartar el origen cardiaco del síntoma y manejar la ansiedad asociada.

La ERGE debe ser identificada y tratada de forma agresiva.

No hay ningún tratamiento con su eficacia probada para el tratamiento del DES. Los relajantes de musculatura lisa, como los nitratos de acción larga, los bloqueadores de canales de calcio y anticolinérgicos pueden disminuir la amplitud de contracción, pero no necesariamente reducir el dolor torácico. Se ha observado que algunos antidepresivos pueden reducir las molestias de los pacientes por el dolor de pecho, sin modificar la motilidad del esófago.

La dilatación con *bougies* no es recomendada, pero la dilatación neumática o la toxina botulínica pueden ser usado en ciertos casos donde presentan severa disfagia y anormalidades en la relajación del EEI, presentando retraso en el vaciamiento esofágico.

En algunos pacientes puede realizarse una miotomía para aliviar los síntomas, pero es un procedimiento invasivo, que debe hacerse de forma cuidadosa y no garantiza el alivio de los síntomas del paciente.

III. Esófago Hipercontráctil (Jackhammer)

Clínica

Se presenta principalmente con disfagia y dolor torácico, la regurgitación y pirosis son menos frecuentes. Es el TME primarios más frecuente en pacientes con dolor torácico de etiología no cardíaca.

Diagnóstico

La manometría esofágica de alta resolución es el *Gold Standard*, especialmente cuando la contracción registrada es congruente con el dolor torácico del paciente. La clasificación de Chicago lo define como al menos dos degluciones con una DCI (integral de la contracción distal) >8000 mmHg•sc•cm.

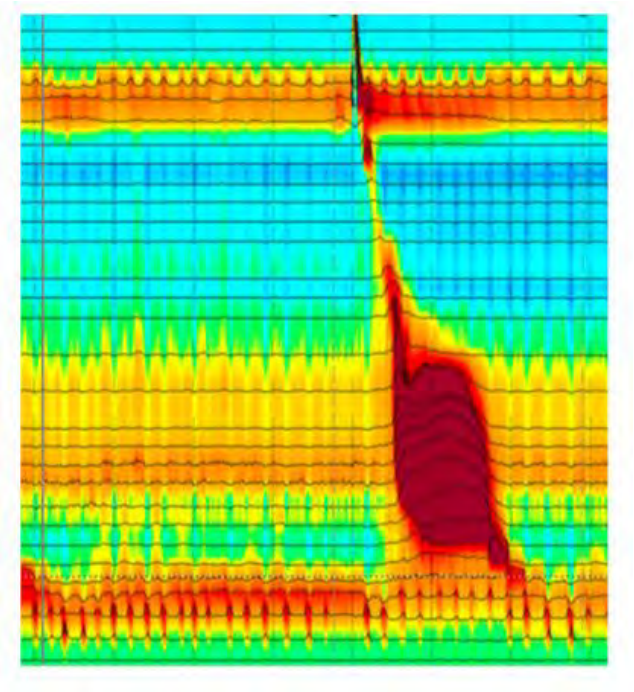


Figura 6. Esófago hipercontráctil: manometría de alta resolución muestra persitalsis hipertensiva.

Tratamiento

El manejo es similar al manejo del DES. Se utilizan bloqueadores de canales de calcio como nitratos o nifedipino, los cuales han mostrado resultados variables. También se ha estudiado el uso de antidepresivos tricíclicos (imipramina) con disminución del dolor torácico, sin cambios en la motildad esofágica.

Herbella et al. mostraron que de 180 pacientes con una manometría compatible con peristalsis esofágica sintomática (PES), 124 (69%) tienen ERGE demostrado en la pHmetría. El tratamiento, por ende, debe estar enfocado en el correcto manejo del ERGE.

La dilatación con balón y la toxina botulínica han mostrado resultados variables. El alivio no es uniforme en todos los pacientes, ya que los síntomas se pueden resolver inicialmente, pero suele recurrir el dolor torácico.

El manejo quirúrgico, con una miotomía esofágica se reserva para aquellos casos refractarios a tratamiento médico o endoscópico, ya que aún es cuestionable su eficacia en estos casos.

IV. Motilidad esofágica inefectiva (IEM)

Clínica

Es común encontrarla en pacientes con ERGE severo y síntomas respiratorios (tos crónica), y en pacientes con etapa terminal de enfermedades pulmonares, como la fibrosis pulmonar idiopática.

Diagnóstico

La mayor anormalidad asociada a este trastorno es la disminución de la amplitud y la pérdida de la transmisión de la contracción hacia el esófago distal, que al tragar responde con una peristalsis inefectiva.

En la manometría de alta resolución, de acuerdo a la clasificación de Chicago, se define como más de un 50% de degluciones inefectivas (Fig. 7).

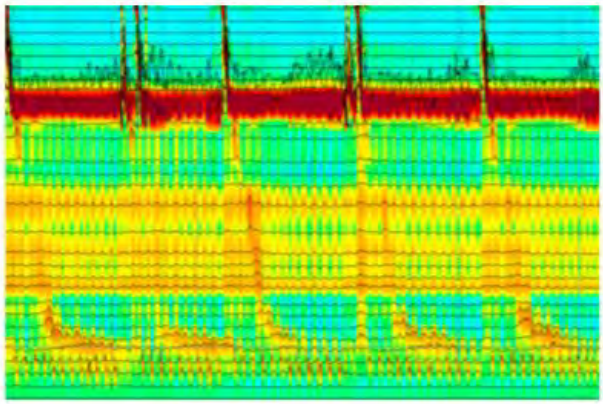


Figura 7. Motilidad esofágica inefectiva y EII hipotónico en paciente con esclerodermia y enfermedad pulmonar.

Tratamiento

El manejo debe estar enfocado en el tratamiento de la ERGE.

TME Secundario

I. Esclerodermia

En la disfagia asociada a esclerodermia se encuentra un patrón característico de hipomotilidad de los dos tercios inferiores del esófago e hipotensión del EEI. La prevalencia de estas alteraciones motoras en pacientes con esclerodermia es desconocida. Sin embargo 74% de los pacientes que muestran alteraciones cutáneas relacionadas con esclerodermia, presentan alteraciones de compromiso histológico en el esófago. Estas alteraciones son inespecíficas ya que es posible encontrar alteraciones similares en polimiositis, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo. No existen reportes que demuestren que la terapia de la enfermedad de base revierta el compromiso motor. Las complicaciones esofágicas se deben principalmente a las complicaciones debidas a reflujo.

El manejo está basada en el uso de proquinéticos y control del reflujo gastroesofágico.

II. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus presenta alteraciones heterogéneas, desde hipomotilidad hasta trastornos motores no específicos, pero infrecuentemente causan disfagia.

Referencias consultadas

1. Richter JE. Oesophageal motility disorders. Lancet 2001; 358, No.9284:823-28.
2. Mittal RK, Bhalla V. Oesophageal motor functions and its disorders. Gut 2004; 53:1536-1542.
3. Vaezi, M. F., Pandolfino, J. E., & Vela, M. F. (2013). ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. The American journal of gastroenterology, 108(8), 1238-1249.
4. Mearín F. Trastornos motores esofágicos. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. Barcelona: Mosby/Doyma, 2000.
5. Francis DL, Katzka DA. Achalasia: Update on the disease and its treatment. Gastroenterology 2010;139:369-74.
6. Sonnenberg A. Hospitalization for achalasia in the United States 1997-2006. Dig Dis Sci. Aug 2009; 54(8): 1680-5
7. Rodríguez, L. T. (2010). Trastornos motores esofágicos primarios. Revista andaluza de patología digestiva, 33(4), 277-281
8. Ruiz de León San Juan, A Sevilla Mantilla, C Pérez de la Serna, J Díaz-Rubio, M. (2004). Trastornos motores esofágicos. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 9, 1-9.
9. Fisichella, P. M., Carter, S. R., & Robles, L. Y. (2012). Presentation, diagnosis, and treatment of oesophageal motility disorders. Digestive and Liver Disease, 44(1), 1-7.
10. Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphinc- ter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. J Gastrointest Surg 2009;13:602–10.
11. Castell DO, Diedrich LL, Castell JA. Esophagel motility & pH testing: technique and interpretation. Sandhill Scientific Inc.; 2000.
12. Gockel I, Lord RV, Bremner CG, et al. The hypertensive lower esophageal sphincter: a motility disorder with manometric features of outflow obstruction. J Gastrointest Surg 2003;7:990–6.
13. Varga G, Kiraly A, Cseke L, et al. Effect of laparoscopic fundoplication of hyper- tensive lower esophageal sphincter associated with gastrointestinal reflux. J Gastrointest Surg 2008;12:304–7.
14. Mejía, R., León, F., Donoso, A., Pimentel, F., Ibáñez, L., & Sharp, A. (2014). Desarrollo de una nueva técnica endoscópica para el tratamiento de la acalasia: POEM (per-oral endoscopic myotomy). Revista chilena de cirugía, 66(2), 181-187.

15. Fox, M. Schwizer, W. et al. (April 2011) Advances in Clinical Investigation of Oesophageal Dysmotility and Gastro-esophageal Reflux Disease. HRM working group, Ascona, Switzerland.
16. Kahrilas, P. J., Bredenoord, A. J., Fox, M., Gyawali, C.P., Roman, S., Smout, A. J. P. M. & Pandolfino, J. E. (2015). The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(2), 160-174.
17. Pandolfino, J. E., & Gawron, A. J. (2015). Achalasia: A Systematic Review. JAMA, 313(18), 1841-1852.

FOTOS:

Esofagograma:

http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082013000400006&script=sci_arttext

Manometrias: Fisichella, P. M., Carter, S. R., & Robles, L. Y. (2012). Presentation, diagnosis, and treatment of oesophageal motility disorders. Digestive and Liver Disease, 44(1), 1-7

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

ULCERA PEPTICA

Arnoldo Riquelme Pérez

Alberto Espino Espino

Javier Rodríguez Gutiérrez

Resumen

La úlcera péptica es una lesión que puede afectar el estómago y el duodeno proximal, caracterizada por una solución de continuidad de la mucosa que alcanza la submucosa, pudiendo extenderse por todo el espesor de la pared. Es más frecuente en hombres entre 25 y 64 años. Sus principales factores de riesgo son coinfección por *Helicobacter pylori* e ingesta de AINEs. Tiene un amplio espectro de clínica, siendo el dolor abdominal el síntoma más frecuente, descrito clásicamente como un dolor epigástrico, periódico, urente, nocturno, que se alivia con las comidas. Otras complicaciones son la hemorragia digestiva alta y la perforación. El principal examen diagnóstico es la endoscopía digestiva alta. La Úlcera Péptica Duodenal se observa con mayor prevalencia en personas jóvenes (asociada a infección por *Helicobacter pylori*) y la Úlcera Péptica Gástrica con mayor prevalencia en personas más adultas (asociada al consumo de AINEs). La erradicación de *Helicobacter pylori* es la única medida terapéutica que modifica la historia natural de la enfermedad, siendo en general, de buen pronóstico.

Definición

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

Su incidencia ha decrecido desde la segunda mitad del siglo XX, debido a la disminución de las tasas de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y al mayor uso de inhibidores de bombas de protones (IBP). Sin embargo, sigue siendo un problema, ya que la población está envejeciendo y existe un amplio uso de anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs).

Epidemiología

Como se mencionó anteriormente, es evidente que la epidemiología de la UP se refleja en gran medida en factores ambientales, principalmente a la infección por *H. pylori*, consumo de AINEs y el tabaquismo. Actualmente 500.000 nuevos casos y 4 millones de recurrencias de UP ocurren en los Estados Unidos cada año, donde la cura de la úlcera se traduciría en grandes ahorros económicos y médicos.

Es un problema importante de salud pública: un 10% de la población occidental desarrolla una úlcera péptica en su vida. El 70% de estos casos ocurre entre los 25 y los 64 años de edad presentándose con mayor frecuencia en hombres. La Úlcera Péptica Duodenal (UD) se observa en personas jóvenes (asociada a infección por *H.pylori*) y la Úlcera Péptica Gástrica (UG) con mayor prevalencia en personas más adultas (asociada al consumo de AINEs).

Cabe destacar que la diferencia entre hombres y mujeres está en descenso debido a una disminución en la frecuencia de UD en hombres jóvenes, probablemente por una caída en la prevalencia de infección por *H. pylori* y un aumento relativo en la frecuencia de UG en mujeres mayores, pudiendo estar relacionada con el envejecimiento de la población y el uso creciente de AINEs en este grupo.

Existen ciertas familias con alta frecuencia de UD, lo que sugiere la acción de factores genéticos, aún no identificados. Esto resulta difícil de aislar del potencial efecto ulcerogénico de ciertas cepas de *H. pylori*, que pudieran compartirse por varios miembros de una familia.

La UP es una causa de muerte: alrededor de 15 mil personas en el mundo mueren cada año como consecuencia de una UP complicada.

Tabla 1. Comparación entre erosión y

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

Etiopatogenia y fisiopatología

Con respecto a la etiopatogenia, la Infección por *H. pylori* y el uso de AINEs explican un 90% de las UP. La infección por H. pylori está presente en aproximadamente 75-80% de las UG y 95% de las UD y el consumo de AINEs es relativamente más frecuente en pacientes con UG y en aquellos que se manifiestan por hemorragia digestiva. Sin embargo, la frecuencia poblacional de *H. pylori* en Chile es aproximadamente 80%, de modo que la mayor parte de los infectados nunca desarrollará una úlcera. Esto depende probablemente de la interacción de factores dependientes de la bacteria (cepas "ulcerogénicas") y del huésped (edad de infección, tipo de respuesta inmune local y efecto de la infección sobre la secreción de ácido). Del mismo modo, el uso de AINEs también es muy frecuente, especialmente en los grupos de mayor edad y, al igual que para H. pylori, la mayor parte de los usuarios nunca desarrollará una UP.

Otros factores de riesgos:

- Tabaco: altera la inmunidad del epitelio y disminuye las tasas de erradicación de H. pylori.
- Dieta: incluido el exceso de alcohol.
- Estrés vascular: pacientes críticos, politraumatizados, grandes quemados, pacientes con septicemia y pacientes con una cirugía mayor.

Factores genéticos:

- Se ve una mayor frecuencia en familiares cercanos: podría haber una relación con las tasa de infección por *H. pylori*.
- Polimorfismos en CyP450 2C9, que predisponen a daño por AINEs.

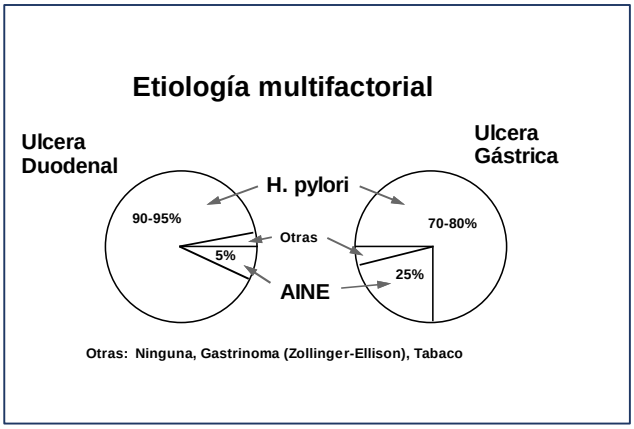


Figura 1. Etiopatogenia de la UP.

Con respecto a la fisiopatología, El ácido es un factor endógeno y el factor común en la patogenia de las UP (Schwartz: no acid, no ulcer (2)). Sin embargo, muy pocas veces es suficiente para producirlas, ya que favorece a la persistencia del daño de la mucosa (por digestión ácido-peptídica) pero no a su generación. Es por esto que lo que clásicamente se ha considerado es que existe un desbalance entre factores agresivos y factores defensivos de la mucosa (la UD parece depender más bien de un aumento en los factores agresivos y la UG de una disminución de los factores defensivos):

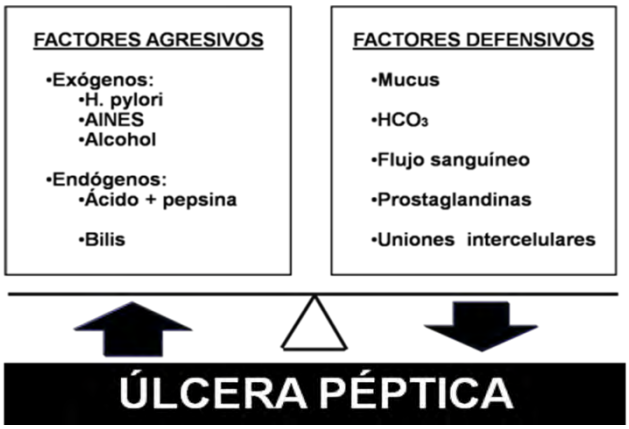


Figura 2. Fisiopatología de la UP.

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

Tabla 2. Causas Comunes UP

Causas comunes up
- Infección por H. pylori: 60 – 95 %
- AINES: 5-20 %
- Otros fármacos: Asociado a otros factores de riesgo. Ej: Anticoagulantes, corticoides, bifosfonatos, KCl, Fluoracilo (quimioterapia)

Como se mencionó anteriormente la secreción acido-péptica es requisito esencial para la aparición de úlcera ("sin ácido no hay úlcera"), quedando demostrado en el hecho de que la UP se ubica exclusivamente en las vecindades de la mucosa productora de ácido y que la supresión ácida se asocia casi invariablemente a una rápida cicatrización de la úlcera (aunque recurra rápidamente al suspender la terapia). No hay buena correlación entre la máxima capacidad secretora de ácido (MAO: *mamila acid output*) y el riesgo de UP. Con respecto a una población control, esta es generalmente mayor en pacientes con UD y menor en pacientes con UG, pero con una gran sobreposición de valores entre los grupos. Mayor discriminación se obtiene al considerar variables como la secreción ácida nocturna, la secreción ácida post ingesta que son significativamente mayores en pacientes con UD, casi sin sobreposición con los valores observados en un grupo control. Es decir, que más que una alteración en la capacidad máxima de producir ácido, las variables más relacionadas con el riesgo de UD parecen depender de alteraciones en los mecanismos de control y regulación de la misma, lo que se relaciona con la infección por H. pylori.

Tabla 3. Causas menos comunes UP

Causas menos comunes de UP
- Estrés (vascular): Paciente crítico, sepsis, gran quemado, Politraumatizado, Cirugía Mayor
- Neoplasias : Adenocarcinoma gástrico, linfomas
- Estados hipersecretores : Sd Zollinger-Ellison, Mastocitosis sistémica, hiperplasia antral de células – G, síndrome de antro retenido y leucemias basofílicas.). Se asocian a Múltiples úlceras (esófago, estómago, duodeno y yeyuno)
- Infecciosas: Citomegalovirus, Virus Herpes simple tipo 1
- Inflamatorias: Enfermedad de Crohn

1. Helicobacter pylori y UP

Los mecanismos exactos por los que *H. pylori* se asocia a UP son desconocidos, pero dado que es un agente no invasivo, el daño a la mucosa producido por *H pylori* es indirecto (figura 3).

- *H. pylori* produce una alteración en la regulación de la secreción ácida: mayor secreción antral de gastrina y menor secreción de somatostatina.

- Se produce una respuesta inmune de la mucosa gástrica que es la que produce el daño en esta y, dependiendo de la respuesta originada, se pueden generar tres escenarios:

1. Que la respuesta inmune de la mucosa lleve a una Gastritis crónica asintomática, no atrófica y, en ocasiones a linfoma MALT.

2. Que aumente la producción de ácido, llevando a una Gastritis de predominio antral y a UD. Esto ocurre debido a que el aumento de Gastrina y disminución de Somastostatina, generan una mayor carga ácida en el duodeno llevando a una metaplasia gástrica del duodeno. Así *H. pylori* logra colonizar el duodeno y producir duodenitis activa propensa a desarrollar una UD (esto puede verse afectado por factores genéticos y/o ambientales)

3. Que disminuya la producción de ácido, llevando a una Pangastritis o Gastritis de predominio corporal, generando una Gastritis atrófica, favoreciendo la aparición de UG y metaplasia de la mucosa, que puede evolucionar a displasia y finalmente cáncer.

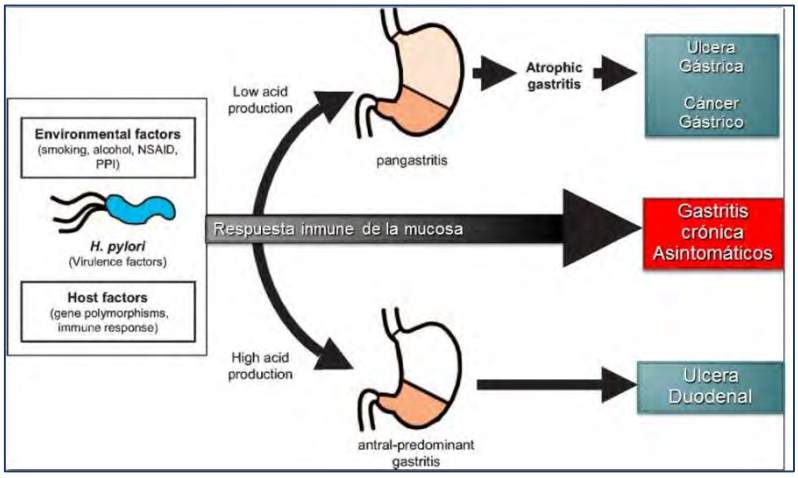


Figura 3. Patogenia infección por *Helicobacter pylori*.

Es posible obtener una rápida cicatrización de la UD al erradicar la bacteria, aún sin inhibir concomitantemente la secreción ácida, lo que demuestra su papel patogénico, con la ventaja adicional de disminuir en forma muy significativa el riesgo de recurrencia.

2. AINES y UP

Los AINEs son responsables de aproximadamente 5-20 % de las UP. Los usuarios de AINEs desarrollan en 10% UD y hasta en 15% UG. Los AINEs producen un daño en la mucosa de forma tópica directa y de otra forma sistémica al inhibir las prostanglandinas al inhibir la enzima COX-1. Con respecto a los Factores de riesgo asociados a desarrollar una UP se resumen en la Tabla 4.

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

Factores de riesgo para el desarrollo de UP con uso de AINES
- UP o HDA previa
- Edad avanzada (>70 años)
- Uso asociado de más de un tipo de AINEs o en altas dosis
- Uso concomitante con anticoagulantes y corticoides
- Enfermedad grave (no necesariamente estar hospitalizado)
- Predisposición genética: Polimorfismos de la vía del citocromo p450 2C9 que metabolizan varios tipos de AINEs

Manifestaciones clínicas

Dentro del espectro de presentación podemos encontrar un cuadro silente, dolor abdominal, hemorragia digestiva y perforación. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, descrito clásicamente como un dolor epigástrico, periódico, urente, nocturno, que se alivia con las comidas. El ritmo y la periodicidad del dolor son los elementos más específicos. Las características del Síndrome Ulceroso se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas del Síndrome Ulceroso

Síndrome ulceroso	
Tipo de Dolor	Urente (quemante)
Localización	Epigástrico (a veces irradiación dorsal), ocurre 1-3 horas post prandial, frecuentemente nocturno
Evolución temporal	Ritmo (horas con y sin dolor durante el día) y periodicidad (semanas con y sin dolor durante el año)
Factor predisponente	Ayuno
Factor atenuante	Ingesta de alimentos o antiácidos
Síntomas asociados	Pirosis (20-30%) Náuseas y vómitos (obstrucción) Baja de peso (UG)

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

La UG difiere de la UD en aspectos epidemiológicos y clínicos (Tabla 6). Sin embargo, la presentación clínica no permite diferenciarlas con certeza. Por el riesgo de confusión con cáncer gástrico, la UG siempre debe ser biopsiada y su cicatrización confirmada mediante una nueva endoscopía. Esto no es necesario para la UD.

Diagnóstico

1. Endoscopía digestiva alta

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

2. Helicobacter pylori

Siempre que se encuentre la presencia de UP mediante la EDA es necesario buscar la presencia concomitante de *H. pylori*, lo que puede realizarse mediante diferentes técnicas (siendo no necesario en EDA normal). La más empleada es el Test de Ureasa rápido en una muestra de Mucosa Antral obtenida durante la endoscopía (Sensibilidad entre 95-100%, Especificidad >95%), el cual pude arrojar un resultado falso negativo por uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), anitibióticos ATB, sales de bismuto y presencia de sangre. Otra técnica de detección es mediante Histología de muestra obtenida mediante EDA (Sensibilidad > 90% , Especificidad 100%), pero igualmente puede arrojar un resultado negativo por IBP, antibióticos o sales de bismuto.

Tabla 6. Diferencias entre UG y UD

	UG	UD
Epidemiología	>frecuencia en mujeres mayores	> frecuencia en hombres jóvenes
Etiopatogenia	AINEs (15%) *H. pylori* (70-80%)	*H. pylori* (90-95%) AINEs (10%)
Presentación Clínica	Sd. Ulceroso Baja de peso Anorexia	Sd. Ulceroso Vómito retencional
Complicaciones	Hemorragia Digestiva	Hemorragia Digestiva Perforación Estenosis
Estudio Diagnóstico	Endoscopía Biopsias (histología) Detección *H. pylori*	Endoscopía Detección *H. pylori*
Diagnóstico Diferencial	Adenocarcinoma Linfoma	Linfoma (raro) Crohn duodenal (muy raro)
Seguimiento	Control endoscópico de cicatrización	Control clínico
Tratamiento	Erradicación *H. pylori* Suspensión AINEs Antisecretores	Erradicación *H. pylori* Suspensión AINEs Antisecretores

3. Biopsia

No es necesaria si se observa una lesión de morfología benigna, si existe el antecedente de consumo de AINEs y si es que paciente no presenta signos de alarma, de no ser así sería necesaria. Sin embargo, en toda UG debe ser realizada

4. Tomografía computada

Cuando la EDA confirma la presencia de UP no es necesario realizar otros exámenes. La Tomografía computada (TC) podría estar indicado en el caso que se necesite posteriormente descartar un tumor ulcerado, o perforación, pero no como primera aproximación diagnóstica.

5. Medición de gastrinemia

Se realiza en los casos en que exista: UP múltiples, UP más Diarrea, UP post-bulbar, UP refractaria a tratamiento médico, UP

recurrente *H. pylori* (-) y AINEs (-), UP más tumor endocrino.

Exámenes generales, (hemograma o perfil bioquímico) están indicados sólo cuando existe duda diagnóstica o sospecha de complicaciones. Los principales diagnósticos diferenciales se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Diagnóstico Diferencial UP

Patología	Síntomas Relevantes
Cáncer Gástrico	Edad de comienzo, baja de peso
Reflujo Gastroesofágico	Pirosis predominante, síntomas empeoran post-ingesta.
Dispepsia Funcional (D. No Ulcerosa)	Dolor solo diurno, síntomas empeoran con la ingesta (endoscopía esencial)
Síndrome Intestino Irritable	Alteración del tránsito concomitante
Colelitiasis sintomática	Dolor Hipocondrio derecho D, más intenso, post-prandial.
Otras: Dispepsia asociada a medicamentos, Dolor torácico (coronario no coronario), Isquemia mesentérica y Pancreatitis Crónica.	Antecedentes y síntomas específicos

Con respecto a la evolución natural de la UP se describe:

- Cicatrización espontánea: 20-60%.
- Agregando Terapia antisecretora: Cicatrización 90-95% a las 4 semanas.
- Recurrencia (sin tratamiento): 90% a 1 año

La erradicación de *H. pylori* es la única medida terapéutica que modifica la historia natural de la enfermedad, con tasas de recurrencia de 2- 5% al año luego de un tratamiento antibiótico exitoso.

Tratamiento

El esquema ideal para la erradicación de *H. pylori* está lejos de ser resuelto, y la búsqueda está en curso. El tratamiento habitual de triple terapia estándar, con dos antibióticos y un IBP por 14 días, y está siendo desafiada por la terapia cuádruple (bismuto, IBP y dos antibióticos) y últimamente por la llamada "terapia secuencial" (IBP más tres antibióticos) (6). Los IBP deben incluirse en el tratamiento inicial ya que mejoran la efectividad de los antibióticos, se asocian a una respuesta sintomática más rápida y probablemente aceleran la velocidad de cicatrización de la úlcera. Permiten además condiciones asociadas frecuentes, como la esofagitis por RGE, cuya respuesta a la erradicación es poco consistente.

No está indicado prolongar la terapia con antisecretores mas allá de las 2 semanas, excepto en los siguientes casos:

- UP asociada a AINEs, especialmente si no es posible suspenderlos.
- Esofagitis erosiva asociada (mantener por 4-8 semanas).
- UP recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y/o suspensión de AINEs.
- Gastrinoma (sin opción de tratamiento quirúrgico)

1. Esquema de primera línea

El tratamiento estándar es una tri -terapia constituída por IBP asociado a Claritromicina y Amoxicilina o Metronidazol por 14 días.

La elección de los ATB está basada en la resistencia de *H. pylori* a los distintos ATB, siendo distinta dependiendo del lugar que nos encontremos. En nuestro país, existen datos que muestran que en la región Metropolitana existiría una resistencia de 44,9% a Metronidazol (por lo que no sería muy recomendable) y, de 20% a la Claritromicina.

2. Esquema de segunda línea

Indicado si falla el esquema de 1° línea, las posibles alternativas recomendadas serían:

- Cuatri-terapia por 7 a 14 días de IBP + Subcitrato de Bismuto + Metronidazol + Tetraciclina.
- Cambiar en el esquema de primera línea la Amoxicilina por Metronidazol y repetir el tratamiento.

Con respecto a la duración del tratamiento, se recomienda de 7 a 14 días. Si el tratamiento de erradicación de segunda línea falla se debe derivar al paciente a un especialista.

El resumen de tratamiento se describe en la Tabla 8.

La confirmación con EDA de la cicatrización de la úlcera, 8-12 semanas después de realizado el tratamiento, está indicada para la UG, dado la pequeña posibilidad de que un cáncer gástrico no haya sido detectado en la endoscopía inicial, y permite aprovechar la oportunidad de confirmar la efectividad del tratamiento de erradicación de H. pylori. Debido a que el control endoscópico no es necesario en el caso de la UD, la confirmación de erradicación es recomendable en los pacientes que han tenido una complicación y optativa en el resto (puede realizarse mediante métodos no invasivos).

No es necesario indicar modificaciones dietéticas significativas en los pacientes con UP. El consumo moderado de alcohol tampoco parece influir en la evolución de la enfermedad. Pero dado el potencial rol patogénico y la demostración de que retarda la curación de la úlcera y favorece la recidiva, se aconseja suspender el consumo de AINEs y tabaco.

Tabla 8. Resumen tratamiento UP (Adaptado de Guía Clínica AUGE. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Serie guías Clínicas MINSAL, 2013)

RESUMEN DE TRATAMIENTO
Erradicación de *H. pylori* con tri-terapia de primera línea que incluye un IBP asociado a dos antibióticos (Amoxicilina + Claritromicina) por 14 días, suspender AINEs y tabaco, dieta sin restricciones, control de cicatrización de UG con HDA 2-3 meses post- tratamiento con biopsias y control clínico de UD.

La mejoría en la efectividad del tratamiento médico, tanto en lograr la cicatrización de la úlcera como en evitar la recurrencia, ha hecho que el tratamiento quirúrgico tenga un rol muy limitado. Las indicaciones actuales de cirugía son:

- HDA no controlada mediante terapia endoscópica, que corresponde a la indicación más frecuente.
- Perforación, aunque existen varios reportes de tratamiento médico y endoscópico exitoso en grupos seleccionados.
- Estenosis sintomática luego de erradicación de *H.pylori*.
- UG refractaria (sospecha de neoplasia).

Excepto en los dos últimos casos, lo recomendado es realizar sutura simple de la úlcera y posterior erradicación de *H. pylori*.

Pronóstico y complicaciones

En general, con un tratamiento adecuado la UP es de buen pronóstico. Se obtiene una tasa de cicatrización mayor al 95% cualquier terapia. El punto clave está en la recurrencia: con terapia antisecretora la recurrencia es de 70-80%, con terapia de mantención baja a 25%, pero con tratamiento de erradicación de *H.pylori* la recurrencia a 1 año es < al 2%, por lo que es fundamental lograr y comprobar erradicación. La complicación más frecuente de la UP es la hemorragia digestiva alta (HDA), que puede afectar hasta un 10% de los pacientes. Otras complicaciones menos frecuentes son la perforación y la estenosis pilórica o bulbar.

Tabla 9. Resumen tratamiento UP (Adaptado de Guía Clínica GES. Tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori en el paciente con úlcera péptica. Serie guías Clínicas MINSAL, 2013).

Tratamiento	Recomendaciones
Primera línea (tri- terapia)	- IBP: dosis habitual c/ 12 horas v.o - Claritromicina: 500 mg c/12 horas v.o - Amoxicilina: 1 g c/ 12 horas v.o (Metronidazol en caso de alergia a Penicilina: 500 mg c/12 horas v.o) *El tratamiento de 14 días es más efectivo que el de 7 días*
Segunda Línea	Cuatri-Terapia por 7 a 14 días: - IBP : dosis habitual c/ 12 horas v.o - Bismuto: 120 mg c/6 horas v.o - Metronidazol : 250mg c/6 horas v.o - Tetraciclina: 500mg c/6 horas v.o Alternativa: Cambiar en el esquema de 1° línea Amoxicilina por Metronidazol y repetir trataimento.
Manejo de usuarios de AINES	En usuarios de AINES crónicos, la erradicación de *H. pylori* previene la UP y HDA, pero es insuficiente para reducir completamente la enfermedad ulcerosa. Por lo que en pacientes usuarios crónicos de AINEs el tratamiento de erradicación más IBP permanente es mejor que la erradicación del *H. pylori* en prevenir la recurrencia de úlcera o sangrado.

Referencias consultadas

1. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. Am J Gastroenterol 1997; 92:614.
2. Schwars K: Ueber penetrierende Magen- and Jejunalgeschwure. Neitr Klin Chir 1910;67:96-128.
6. Riquelme A et al. Optimal length of triple therapy for H pylori eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. World J Gastroenterol 2007 June;13(21):2967-2972.
7. Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F F, Leon-Barrúa R, Bazzoli F, van der Merwe S., et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: Helicobacter pylori en los países en desarrollo. Gastroenterol. latinoam. 2010;21(2):165–81.
8. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, et al. [Prevalence of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance in Helicobacter pylori isolated from Chilean patients]. Rev Med Chil. 2007 mar;135(3):287–93.
9. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000 may;14(5):603–9.
10. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica. 2003.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007 jun;56(6):772–81.
12. Guía Clínica AUGE. Tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori en el paciente con úlcera péptica. Serie guías Clínicas MINSAL, 2013.
13. Greenberg ER1, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C, Herrero R, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM,Peña R, Peña EM, Salazar-Martínez E, Correa P, Martínez ME, Valdivieso M, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. Lancet. 2011 Aug 6;378(9790):507-14. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60825-8. Epub 2011 Jul 21.

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Alberto Espino Espino
Arnoldo Riquelme Pérez
Javier Chahuán Abde

Resumen

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que es capaz de vivir en el estómago, sobreviviendo a la acidez gástrica. Se estima que un 50% de la población mundial es portadora, siendo mayor en África y Latinoamérica. Entre las manifestaciones clínicas encontramos gastritis en el 100% de pacientes, y una proporción desarrolla asociado a esta infección úlceras pépticas, linfoma MALT, cáncer gástrico, y otras patologías extradigestivas. Existen diversos métodos diagnósticos tanto invasivos como el examen de ureasa y no invasivos como el examen de aire espirado. Las indicaciones de tratamiento son diversas y la terapia estándar de primera línea combina un inhibidor de la bomba de protones junto amoxicilina y claritromicina. La erradicación al año es alrededor de 80%. *Helicobater pylori* es el factor de riesgo más consistente para cáncer gástrico, por lo que su erradicación podría ser una medida promisoria para disminuir la incidencia de esta patología.

Definición

En 1983 gracias a los trabajos de Robin Warren y Barry Marshall se introdujo al mundo científico una bacteria que había sido observada en gran cantidad de pacientes con gastritis crónica y úlceras duodenales, descubrimiento que les significó obtener el premio Nobel de Medicina en 2005. Esta bacteria correspondía a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), una bacteria que llegó a cambiar la manera de entender algunas patologías gastrointestinales marcando un antes y después en el tratamiento de éstas.

H. pylori es un organismo que ha tenido una asociación importante con la humanidad desde hace miles de años. Estudios sugieren que se pudo haber diseminado desde el este de África con la migración humana hace 58.000 años.

Epidemiología

H. pylori se encuentra en la mitad de la población mundial. Su prevalencia varía de acuerdo a la geografía, etnia, factores socioeconómicos y edad, siendo mayor en países en vías de desarrollo. Además, dentro de un mismo país puede haber diferencias de prevalencia de acuerdo a población urbana y rural.

En la figura 1. se observa la estimación de la prevalencia en distintas regiones y países, observándose prevalencias mayores al 80% en países de Latinoamérica y África.

En Chile se ha estimado una alta prevalencia. En un estudio se observó que en hasta un 75% de pacientes asintomáticos entre 1985 y 1995 presentaban IgG para *H. pylori*. Además, en más de 5.000 pacientes sintomáticos que consultaron por dolor o molestia abdominal alta mayor a 2 semanas de evolución que fueron sometidos a endoscopía digestiva alta, se encontró una frecuencia de infección por *H. pylori* de 78%.

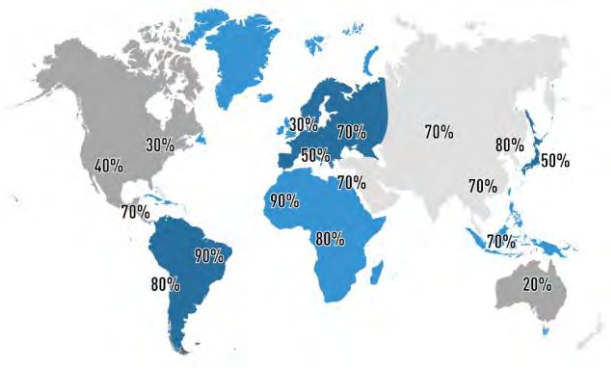


Figura 1. Prevalencia de *Helicobacter pylori*. Extraída de www.helico.com

Microbiología y Patogenia

H. pylori es una bacteria Gram negativa, espiroidea, flagelada (fig. 2), que es capaz de sobrevivir a la acidez gástrica dada la acción de una enzima específica, la ureasa. Esta enzima es capaz de transformar la urea presente en el lumen gástrico para generar amoniaco, lo que alcaliniza el sitio alrededor de la bacteria, permitiéndose sobrevivir al ambiente ácido, característico del estómago.

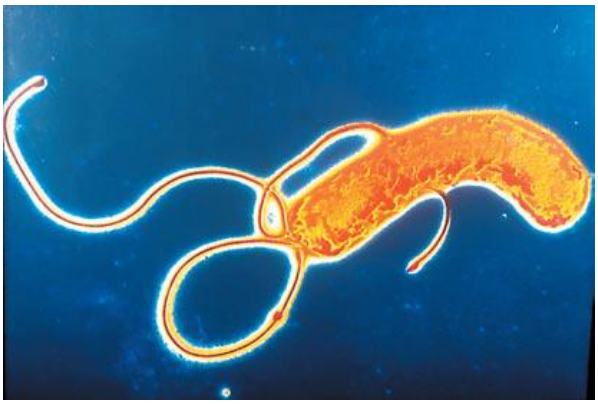


Figura 2. *Helicobacter pylori*. (*Extraída de* McColl, K.E)

Una vez en el lumen gástrico, la bacteria se mueve gracias a sus flagelos a través de la capa de mucus y alcanza la superficie apical de las células del epitelio gástrico. La bacteria no invade la mucosa y los efectos que produce son indirectos debido a sus productos y a la reacción del huésped. Todos los individuos que son infectados por *H. pylori* desarrollan gastritis, ya sea una pangastritis o una gastritis de predominio antral, siendo la infección fundamentalmente asintomática.

Transmisión

El mecanismo exacto de transmisión de *H. pylori* no es conocido. Esta bacteria se encuentra casi exclusivamente en humanos y algunos primates. Se cree que las nuevas infecciones son transmitidas de humano a humano a través de vía oral-oral, fecal-oral o ambas, probablemente en el desarrollo de la infancia. Se ha descrito también la transmisión iatrogénica a través de endoscopios, la cual se minimiza con un aseo correcto de los equipos.

Dentro de los factores de riesgo conocidos de transmisión se encuentran bajo nivel socioeconómico, condiciones de hacinamiento, familiar portador de *H. pylori*, consumo de agua no potable, entre otros.

Manifestaciones clínicas

La infección por *H. pylori* es asintomática en gran proporción de los casos, .Sin embargo, se asocia a distintas patologías gastrointestinales. La infección es capaz de provocar gastritis, al menos histológicamente en el 100% de los colonizados.

Dentro de las patologías gastrointestinales se encuentran:

1. Úlcera gástrica o duodenal

En pacientes infectados se encuentra que entre en 1-10% desarrollarán úlcera péptica. En pacientes con úlceras duodenales, la infección provoca inflamación de la mucosa gástrica antral, que provoca aumento de secreción de gastrina lo que conlleva a mayor secreción ácida por la mucosa fúndica gástrica. La mayor carga ácida del duodeno causa ulceración y metaplasia gástrica, la cual puede ser colonizada por *H. pylori*, contribuyendo al proceso ulceroso. La erradicación de la infección es capaz de proveer una cura a largo plazo de las úlceras duodenales producidas por este mecanismo.

Los pacientes con úlceras gástricas, en cambio, se caracterizan por una reducción de secreción ácida gástrica, una pangastritis predominante del cuerpo gástrico y acelerada progresión hacia gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

2. Cáncer gástrico

Entre el 0,1% al 3% de los pacientes infectados desarrollará cáncer gástrico, siendo *H. pylori* definido por la Organización Mundial de la Salud como un carcinógeno tipo I. El riesgo es mayor en los pacientes en que la infección produce inflamación de la mucosa antral y fúndica gástrica, provocando atrofia y metaplasia intestinal.

3. Linfoma MALT

Da cuenta aproximadamente del 50% de los linfoma no-Hodgkin gastrointestinales. Su desarrollo se relaciona a la infección por *H. pylori*, sin embargo, se presenta en <0,01% de los pacientes infectados por la bacteria.

Además la infección por *H. pylori* ha sido relacionado a numerosas patologías extradigestivas, que han sido incluidas en el consenso de Maastricht IV/Florence, entre las que encontramos:

1. Anemia ferropriva no explicada

Estudios concluyen que existe asociación entre la anemia por déficit de fierro y la infección por *H. pylori*. Un meta-análisis mostró que el tratamiento de la infección puede mejorar los niveles de hemoglobina de estos pacientes aunque no significativamente. Aún faltan más estudios para conocer si efectivamente es una asociación causal.

2. Púrpura trombocitopénico idiopático (PTI)

La infección por *H. pylori* ha sido relacionada al PTI, donde incluso la erradicación de la bacteria se asocia a una respuesta plaquetaria en más de 50% de los pacientes.

3. Deficiencia de vitamina B12

La infección por *H. pylori* puede causar malabsorción de algunos micronutrientes entre los que se encuentra la vitamina B12 y el tratamiento de la infección se asocia a un incremento de los niveles de vitamina B12.

Además de las anteriormente citadas se ha atribuido asociación a infección por *H. pylori* a patología neurológica, cardiovascular, endocrinológica, dermatológica, entre otros, pero que faltan mayores estudios para definir la causalidad.

Diagnóstico

Existen diversos métodos diagnósticos tanto invasivos como no invasivos, entre los que encontramos:

1. Exámenes no invasivos

Prueba de aire espirado con ^{13}C o ^{14}C urea. Es el mejor examen no invasivo para diagnosticar infección por *H. pylori*, tiene una alta especificidad y es fácil de ejecutar. Utiliza ^{13}C no radiactivo o ^{14}C radioactivo. El examen consiste en que el paciente consume en ayuno una cápsula o líquido que contiene urea marcada con carbono. Si la bacteria está presente, ésta metabolizará la urea desprendiendo dióxido de carbono, el cual es medido.

Examen de antígeno en deposiciones. En los últimos años se han desarrollado tecnologías para detectar antígeno en deposiciones con anticuerpos monoclonales en vez de policlonales como se solía hacer, lo que tiene una mayor exactitud para el diagnóstico inicial y post tratamiento de infección por la bacteria.

Serología. Se considera la búsqueda de anticuerpos IgG en sangre, que se relaciona con infección crónica por *H. pylori*. Con este método no se sabe si la infección es antigua o activa. Además existe diversos kits comerciales que ha mostrado una marcada variabilidad en su exactitud. La ventaja de la serología es que no se afecta por cambios locales en el estómago, como es el uso de inhibidores de la bomba de protones o antibióticos, que podrían disminuir la carga bacteriana, haciendo negativos los otros examenes. Actualmente no se recomienda el uso de serología para el diagnóstico clínico de *H. pylori* en adultos.

2. Exámenes invasivos

Estas pruebas requieren el uso de endoscopía digestiva alta para su uso a partir de una biopsia. Entre ellas encontramos:

Exámen rápido de Ureasa. Se introduce una muestra de mucosa gástrica en un medio rico en urea. Si *H. pylori* está presente, es capaz de transformar la urea a amoniaco gracias a la acción de la enzima ureasa, lo que determina un cambio de color. Es el método de elección de los examenes invasivos con sensibilidad y especificidad alta.

Histología. La biopsia con estudio histológico es el estándar dorado (*gold standard*). Lamentablemente es un examen operador dependiente, requiere tinciones especiales y puede disminuir su sensibilidad en pacientes usuarios de terapia anti secretora.

Cultivo. Es un método laborioso queno se utiliza de manera rutinaria. El interés del cultivo radica en la posibilidad de realizar pruebas de susceptibilidad antibiótica.

Métodos diagnósticos y uso de inhibidores de bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos muy usados por la población ya que alivian los síntomas prevalentes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico El uso de ellos interfiere con la sensibilidad de examenes diagnósticos para la búsqueda de infección por *H. pylori*. Los IBP provocan cambios en el pH gástrico que hace que la carga bacteriana disminuya, causando falsos negativos en los examenes diagnósticos, observándose entre un 10-40% de falsos negativos al usar examenes de aire espirado y cifras similares con la búsqueda de antígenos. En estudios invasivos ocurre similar situación. La serología es el único método no afectado.

Al suspender las 2 semanas previas al uso de examenes diagnósticos las bacteriasrepueblan el estómago y el examen que era falsamente negativo, pueda volverse positivo.

Tabla 1. Métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori.*

Exámenes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentarios
Invasivos			
Examen de ureasa	92-97	90-95	Método rápido, la sensibilidad disminuye con uso de antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones y sangrado
Histología	>95	100	Es operador dependiente para la extracción de muestra y requiere patólogo entrenado
Cultivo	Variable	>95	Método poco utilizado, laborioso. Utilidad en estudio de resistencia bacteriana
No invasivos			
Examen de aire espirado con ^{13}C o ^{14}C	>95	>95	Método no invasivo de elección, disminuye su rendimiento ante el uso de inhibidores de la bomba de protones, antibióticos
Serología	85-92	78-89,5	Muchos kit diagnósticos que varían en exactitud
Antígeno en deposiciones	95	94	La búsqueda de antígenos con anticuerpos monoclonales es más exacta que con policlonales. Buena sensibilidad y especificidad

Adaptado de GPC. Tratamiento de erradicación *de H. pylori* en el paciente con úlcera péptica, 2013- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile.

Tabla 2. Indicaciones de diagnóstico y erradicación de *Helicobacter pylori*

Indicaciones establecidas	Indicaciones Controversiales
- Enfermedad péptica ulcerosa activa (úlcera gástrica o duodenal)	- Dispepsia no ulcerosa
- Historia confirmada de úlcera péptica (no tratada previamente para *H. pylori*)	- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Linfoma gástrico MALT (bajo grado)	- Personas usuarias de antiinflamatorios no esteroidales
- Luego de resección endoscópica de cáncer gástrico en etapa temprana	- Anemia ferropriva no explicada
- Dispepsia no investigada en pacientes < 55 años o incluso menores sin signos de alarma para cáncer gástrico (dependiendo de la prevalencia de *H. pylori*)	- Poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico

En pacientes con úlcera péptica tratados para infección por *H. pylori* logran más de un 95% de remisión a 12 meses comparado con los pacientes no tratados que a 12 meses logran entre 60-70% de remisión. En países con alta prevalencia de *H. pylori* como la región de Latinoamérica podría ser costoefectiva la erradicación empírica de *H. pylori* luego de sangrado por úlcera péptica.

Respecto al linfoma MALT gástrico localizado, el tratamiento de *H. pylori* logra una remisión importante mayor al 60% de estos linfomas.

La estrategia de buscar con un examen no invasivo la presencia de *H. pylori* en pacientes con dispepsia y tratar la infección es útil en pacientes con baja probabilidad de tener cáncer gástrico. Además el paciente no debe tener signos de alarma de cáncer gástrico como pérdida de peso, disfagia, sangrado digestivo, masa abdominal o anemia ferropriva. Se prefiere esta estrategia en lugares donde la prevalencia de *H. pylori* sea mayor al 20%.

En el caso de nuestro país, en cambio, dada la alta prevalencia de cáncer gástrico, si un paciente mayor de 40 años presenta dispepsia por 15 días o más, está recomendada la endoscopía digestiva alta.

Respecto a la dispepsia funcional, el beneficio de erradicar *H. pylori* en comparación a úlcera péptica no es tan evidente. La erradicación produce un alivio a largo plazo de la dispepsia en 1 de 12 pacientes con *H. pylori* y dispepsia funcional.

En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, *H. pylori* no altera la intensidad de los síntomas, no reduce la recurrencia de síntomas ni la eficacia del tratamiento del reflujo gastroesofágico. La erradicación no exacerba un reflujo preexistente o afecta la eficacia del tratamiento.

En los usuarios de antiinflamatorios no esteroidales o ácido acetilsalicílico la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de úlceras gastroduodenales complicadas y no complicadas.

Tratamiento

Desde el año 2013, el tratamiento de erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica está garantizado por la Garantía Explícita en Salud (GES) en Chile.

La terapia de primera línea combina al menos dos antibióticos y un fármaco que disminuya la acidez gástrica como un inhibidor de la bomba de protones. El estándar es una triterapia que incluye un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina o metronidazol. La elección de la terapia depende de la resistencia a los antibióticos local.

Una revisión sistemática que evaluó la resistencia antibiótica en Latinoamérica se ha encontrado una alta tasa que se puede resumir en la siguiente:

Tabla 3. Resumen de prevalencia de resistencia antibiótica de H. pylori en países latinoamericanos

Antibiótico	Resumen de prevalencia de resistencia	Número de estudios incluidos
Claritromicina	12%	35
Metronidazol	53%	34
Amoxicilina	4%	28
Tetraciclina	6%	20
Fluoroquinolonas	15%	5

En la Región Metropolitana de Chile se ha reportado resistencia al metronidazol de 44,9% y a la claritromicina de 20%, por lo que el uso de metronidazol podría llevar a falla de tratamiento dada la alta resistencia.

La duración del tratamiento es 14 días, ya que comparado con el régimen de 7 días mejora la erradicación en 5-6%.

En general en Chile se utiliza el esquema de:

Claritromicina 500 mg cada 12 horas + Amoxicilina 1 gr cada 12 horas + IBP cada 12 horas

Como alternativa, Rollán et al. en el consenso de manejo de la infección por *H. pylori* propone que la terapia estándar es comparable a una terapia secuencial, especialmente en países latinoamericanos y es probablemente una mejor primera línea en lugares con cepas con alta resistencia a claritromicina (mayor a 15-20%). La terapia secuencial consiste en 5 días de un IBP cada 12 horas + amoxilicina 1 gr cada 12 horas, seguida de 5 días de un IBP, claritromicina 500 mg cada 12 horas y metronidazol o tinidazol 500 mg cada 12 horas.

Si la primera línea de tratamiento falla, existen diversos esquemas recomendados tales como cambiar el esquema inicial de IBP-claritromicina-amoxicilina por IBP-claritromicina-metronidazol o también terapias cuádruples por 7-14 días con IBP (cada 12 horas)- Subcitrato de bismuto (120 mg cada 6 horas)- Metronidazol (250 mg cada 6 horas)- Tetraciclina (500 mg cada 6 horas). Además un esquema basado en el uso de IBP-levofloxacino-amoxicilina por 10 días puede ser considerado como otra alternativa.

Si luego de llevar a cabo el tratamiento de erradicación de segunda línea, la prueba de confirmación de erradicación es positiva, se recomienda derivar el paciente al gastroenterólogo.

Además, en caso de falla de la segunda línea de tratamiento, tomar una biopsia gástrica y hacer un cultivo de *H. pylori* para ver la susceptibilidad antibiótica está recomendado aunque este tipo de estudios no está ampliamente disponible para uso clínico habitual.

Seguimiento

Con el tratamiento se espera lograr una erradicación al menos 80% de la infección, pero se ha visto disminución de la curación por múltiples factores como la resistencia creciente a claritromicina (por su uso en aumento), resistencia >40% a metronidazol o mala adherencia al tratamiento.

Para comprobar la erradicación al tratamiento en casos de que hubiera una úlcera gástrica o linfoma MALT, el seguimiento es necesario con endoscopía digestiva alta y con la realización de una biopsia. Se recomienda realizar EDA de control en úlcera gástrica a las 6 semanas post terapia con IBP, aproximadamente 3 meses luego del diagnóstico.

En los otros casos se puede usar un examen no invasivo como el de aire espirado o antígeno en deposiciones.

Se recomienda realizar el estudio no invasivo al menos 4 semanas luego de finalizado el tratamiento de la infección.

Recurrencia

Dado la asociación de *H. pylori* con distintas patologías ya descritas, es importante conocer la tasa de recurrencia y los factores asociados de esta infección.

Un estudio de cohorte demostró que en pacientes tratados para *H. pylori* con examen de aire espirado a las 6-8 semanas de tratamiento negativo, es decir, con una aparente erradicación inicial satisfactoria, tuvieron una tasa de recurrencia de 11,5% al año de seguimiento (reinfección). Los factores asociados a la recurrencia eran el número de niños en el hogar, el sitio del estudio y la no adherencia al tratamiento inicial.

En global, este estudio mostró que al tratar *H. pylori* se logra una tasa de erradicación al año de un 79,3% en una muestra de países latinoamericanos.

H. pylori y cáncer gástrico

La infección por *H. pylori* es el factor de riesgo más consistente para cáncer gástrico. La mayoría de los adenocarcinomas gástricos se relacionan a este microorganismo, habiendo sólo un 3-5% de los adenocarcinomas gástricos relacionados a causas menos comunes como infección por virus *Epstein Barr*, anormalidades genéticas del huésped, gastritis autoinmune, entre otros. Por lo tanto, en la ausencia de *H. pylori*, el adenocarcinoma gástrico, podría casi, pero no completamente, desaparecer.

H. pylori contribuye a la carcinogénesis gástrica produciendo una inflamación persistente y cambios genéticos y epigenéticos que contribuyen a inestabilidad genética en el epitelio gástrico. Durante la progresión tumoral, las células gástricas cancerosas adquieren la habilidad de evadir la destrucción inmune, suprimir la respuesta inmune y comienzan a invadir tejidos aledaños. El riesgo de cáncer gástrico estaría influenciado por factores de virulencia bacterianos entre los que se incluye CagA y VacA como los principales. En la figura 3, se esquematiza la relación de *H pylori* con cáncer gástrico.

Estudios sugieren que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* es efectivo en prevenir el cáncer gástrico si es dado antes de que lesiones preneoplásicas hayan tenido tiempo para desarrollarse. El tratamiento sería más exitoso antes de que el paciente presente gastritis atrófica o metaplasia intestinal de base. Incluso, los pacientes sin gastritis atrófica pueden obtener una completa o casi completa protección con la erradicación.

Un metaanálisis de 6695 pacientes seguidos por 4-10 años, que incluyó áreas con alta incidencia de cáncer gástrico, principalmente en Asia, mostró que de los pacientes tratados por *H. pylori* un 1,1% desarrollará cáncer gástrico versus un 1,7% de los pacientes no tratados, calculándose un riesgo relativo para cáncer gástrico de 0,65 (IC 95% 0,43-0,98), por lo que el tratamiento sería protector para el desarrollo de cáncer gástrico.

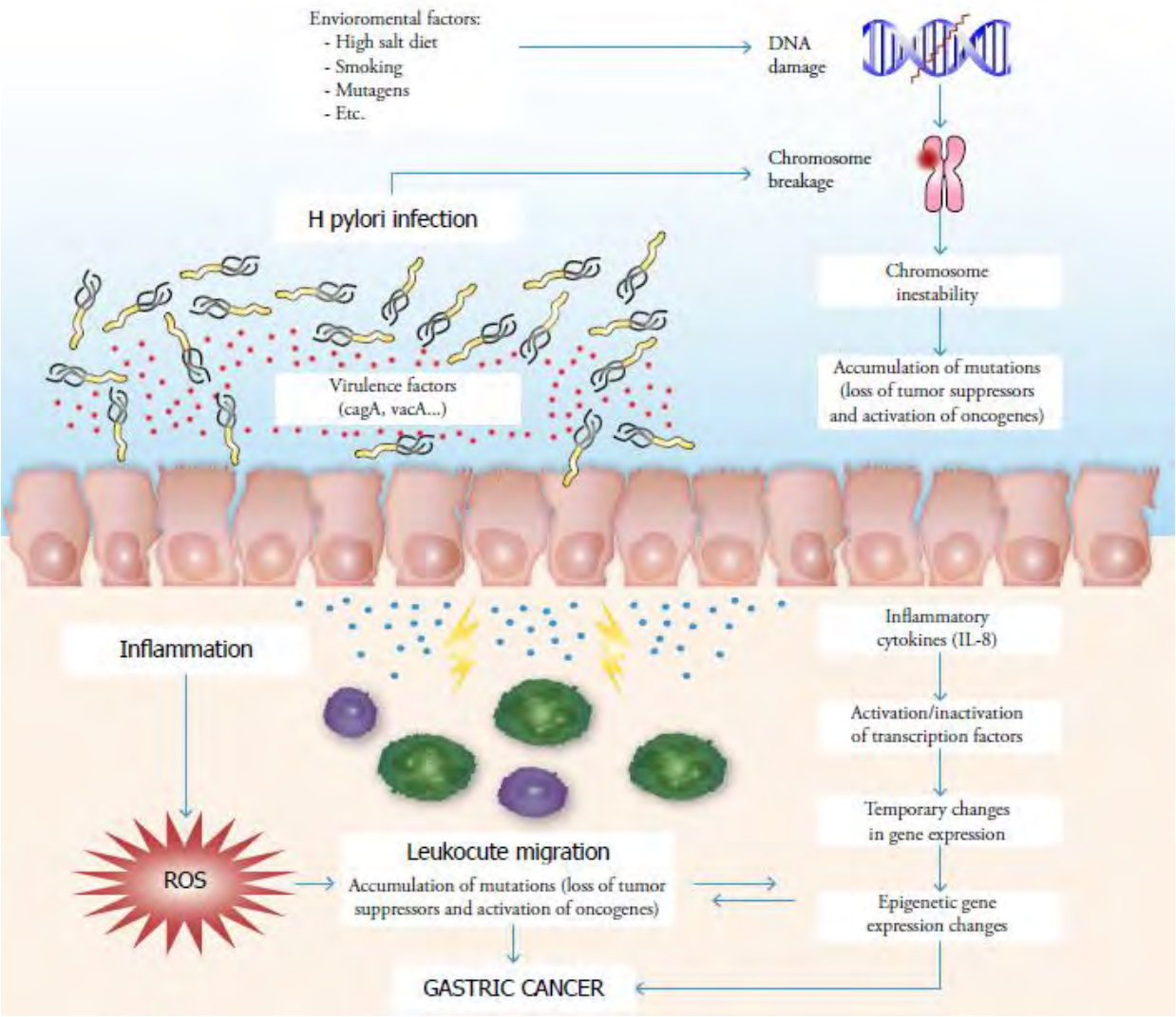


Figura 3. Interacciones entre inflamación, *H. pylori* y el epitelio, llevando al cáncer gástrico. (Imagen extraída de Graham, D.Y.)

La erradicación de *H. pylori* sería una estrategia costo-efectiva en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico. El reporte del consenso Maastritch IV/Florencia considera la erradicación para prevenir cáncer gástrico en:

- Familiares de primer grado de personas con cáncer gástrico
- Pacientes con neoplasia gástrica previa ya tratados endoscópicamente o resección gástrica subtotal
- Pacientes con alto riesgo de gastritis: pan gastritis severa, gastritis predominante del cuerpo, atrofia intensa
- Pacientes con inhibición ácida gástrica crónica mayor a 1 año
- Pacientes con fuertes factores de riesgo ambientales para cáncer gástrico como (grandes fumadores, alta exposición a polvo, carbón, cuarzo, cemento o trabajadores de canteras)
- Pacientes portadores de *H. pylori* con miedo de cáncer gástrico

Japón, un país con alta incidencia de cáncer gástrico, tiene una sobrevida a 5 años para cáncer gástrico mayor al 60% a diferencia de otros países de Europa o Estados Unidos que tienen sobrevidas a 5 años de alrededor de 20%. Esto es gracias al diagnóstico de cáncer en etapas tempranas. Además desde 2013, se ha implementado en el seguro nacional de salud de ese país la cobertura de erradicación de *H. pylori* en pacientes con gastritis crónica, diagnosticada a partir de una endoscopía digestiva alta,

lo que se espera que disminuya las muertes relacionadas a cáncer gástrico. La estrategia llevada por Japón es un modelo a considerar por otros países con alta incidencia de cáncer gástrico para disminuir la mortalidad y tanto médicos generales como especialistas deben considerar la erradicación de *H. pylori* como una estrategia importante para disminuir la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico.

Referencias consultadas

1. Lazarte C. Raúl. Historia de los científicos involucrados en el descubrimiento del Helicobacter pylori, en especial del pionero Giulio Bizzozero. Gastroenterol. latinoam 2009; Vol 20, No 1: 53-62.
2. Weitz V. Juan Carlos, Berger F, Zoltán, Sabah T, Samuel, Silva C, Hugo, (Eds.) (2008) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología
3. Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F F, Leon-Barrúa R, Bazzoli F, van der Merwe S., et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: Helicobacter pylori en los países en desarrollo. Gastroenterol. latinoam. 2010;21(2):165–81.
4. Hunt, R. H., Xiao, S. D., Megraud, F., Leon-Barua, R., Bazzoli, F., van der Merwe, S., ...& Le Mair, A. Helicobacter pylori in developing countries. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2010.*
5. Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Valenzuela J. Helicobacter pylori infection in Chile. Clin. Infect. Dis. 1997 nov; 25(5): 983-9
6. Ortega, JP., Espino, A., Calvo, A., Verdugo, P., Pruyas, M., Nilsen, E., Villarroel, L., Padilla, O., Riquelme, A., Rollán, A. Infección por Helicobacter pylori en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. *Rev. méd. Chile* 2010; vol. 138, n.5: 529-535.
7. Kusters, J. G., van Vliet, A. H., &Kuipers, E. J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin microbiol rev. 2006*; *19*(3): 449-490.
8. McColl, K. E. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med 2010*; *362*(17): 1597-1604.
9. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T., Bazzoli, F., Gensini, G.F., Gisbert, J.P., Graham, D.Y., Rokkas, T., El-Omar, E.M., Kiupers, E.J. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut 2012*; *61*(5): 646-664.
10. Qu, X. H., Huang, X. L., Xiong, P., Zhu, C. Y., Huang, Y. L., Lu, L. G., Sun, X., Rong, L., Zhong, L., Sun, D.Y., Lin, H., Cai, M.C., Chen, ZW., Hu, B., Wu, L.M., Jiang, Y.B., Yan, W. L. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol. 2010*; *16*(7): 886-896.
11. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36): 12818-12838
12. Ministerio De Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori en el paciente con úlcera péptica. Santiago: MINSAL, 2013. Disponible en: http:// http://web.minsal.cl/. [Consultado el 25 de abril 2015].
13. Rollan, A., Arab, J. P., Camargo, M. C., Candia, R., Harris, P., Ferreccio, C., Rabkin, C.S., Gana, J.C., Cortés, P., Herrero, R., Durán, L., García, A., Toledo, C., Espino, A., Lustig, N., Sarfatis, A., Figueroa, C., Torres, J., Riquelme, A. Management of Helicobacter pylori infection in Latin America: A Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol. 2014*; *20*(31): 10969-10983.
14. Chey, W. D., & Wong, B. C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol. 2007*; *102*(8): 1808-1825.
15. Leodolter, A., Kulig, M., Brasch, H., Meyer-Sabellek, W., Willich, S. N., & Malfertheiner, P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther. 2001*; *15*(12): 1949-1958.
16. Montalban, C., & Norman, F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther. 2006*; *6*(3): 361-371.
17. Ministerio de Salud. Guía Clínica 2010 Cáncer Gástrico 2010. Disponible en: http:// http://web.minsal.cl/. [Consultado el 25 de abril 2015]
18. Camargo, M. C., García, A., Riquelme, A., Otero, W., Camargo, C. A., Hernandez-García, T., Candia, R., Bruce, M.G., Rabkin, C. S. The problem of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol. 2014*; *109*(4): 485-495.
19. Morgan, D. R., Torres, J., Sexton, R., Herrero, R., Salazar-Martínez, E., Greenberg, E. R., Bravo, L.E., Dominguez, R.L., Ferreccio, C., Lazcano-Ponce, E.C., Meza-Montenegro, M.M., Peña, E.M., Peña, R., Correa, P., Martinez, M.E., Chey, W.D., Valdivieso, M., Anderson, G.L., Goodman, G.E., Crowley, J.J., Baker, L. H. Risk of recurrent Helicobacter pylori infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA 2013*; *309*(6): 578-586.
20. Graham, D.Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology 2015*; 148(4): 719-731
21. Fuccio, L., Zagari, R. M., Eusebi, L. H., Laterza, L., Cennamo, V., Ceroni, L., Grilli, D., Bazzoli, F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer?. *Ann Intern Med 2009*; *151*(2): 121-128.
22. Asaka, M., Kato, M., & Sakamoto, N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol. 2014*; *49*(1): 1-8.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DEL USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Carlos Agüero Luengo
Alberto Espino Espino
Tomás Rybertt Lorca

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) son de uso frecuente para el control de la inflamación y analgesia. Los pacientes usuarios de AINES pueden presentar efectos adversos menores como dispepsia, dolor abdominal, distensión, diarrea, constipación y anemia o presentarse como hemorragia digestiva o abdomen agudo. Al evaluar la mucosa podemos encontrar lesiones en todos los segmentos del tubo digestivo. Las más frecuentes son eritema, erosiones, ulceras y en minoría de los casos estenosis, hemorragia y perforación. De acuerdo al riesgo de los pacientes existen estrategias que permiten elegir los fármacos menos dañinos y reducir el riesgo de complicaciones. El uso racional de AINES asociado de inhibidores de bomba de protones ha permitido reducir el riesgo de complicaciones en el tubo digestivo.

Definición

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) son utilizados para aliviar el dolor y la inflamación en variadas de condiciones clínicas. Su acción fundamental se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que permite ejercer sus efectos en diversos órganos. A pesar de su uso frecuente en la práctica clínica -a nivel mundial se ha descrito que a cerca de 30 millones de personas se les prescriben antiinflamatorios, un 40% mayores de 60 años-su indicación se encuentra limitada por potenciales efectos adversos.

Si bien existen beneficios demostrados de los AINES en diversas patologías, se ha descrito que hasta un 2% de las personas que los consumen de forma prolongada pueden sufrir una complicación renal, cardiovascular o gastrointestinal.

En todos los segmentos del sistema gastrointestinal se pueden manifestar los efectos adversos. Los síntomas varían desde pirosis, epigastralgia, nauseas, regurgitación, distención y diarrea; hasta ulceras, hemorragias, perforación y estenosis tanto en intestino delgado como grueso.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La mayoría de los AINES son ácidos orgánicos cuya acción principal es la inhibición de la enzima Ciclooxigenasa (COX), que a partir del ácido araquidónico genera prostaglandinas. Estas sustancias actúan como mediadores de la inflamación, fiebre y dolor. La enzima COX-1 se encuentra presente en todas las células del organismo (constitucional) y es responsable de la síntesis de prostaglandinas que se encargan de mantener el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica y la secreción de bicarbonato manteniendo la homeostasis. La COX-2, una isoforma de la enzima, solo se sintetiza cuando las citoquinas inflamatorias y factores derivados de tumores la estimulan por lo que su inhibición no juega un rol importante en la enfermedad del tubo digestivo superior (figura 1).

En el sistema gastrointestinal los AINES pueden inducir lesiones en cualquier segmento por tres mecanismos principales:

1. Inhibición de COX-1: la supresión de la enzima constitutiva favorece el daño péptico por la disminución de la citoprotección gastrointestinal.

2. Aumento en la permeabilidad de membrana: Los AINES tienen un efecto directo sobre la mucosa gástrica que es independiente de la inhibición de COX. Se produce una captura de hidrogeniones en la mucosa lo que genera apoptosis y necrosis de células epiteliales. La evidencia experimental ha mostrado que el aumento de la permeabilidad intestinal se produce rápidamente: 12 horas después de la ingesta de AINE; pudiendo persistir indefinidamente si el consumo es crónico.

3. Producción de mediadores de la inflamación: La inhibición de COX produce un aumento de la vía enzimática de la Lipooxigenasa y un incremento de la síntesis de leucotrienos. Éstos aumentan la inflamación, la producción de factores de necrosis tumoral (TNF) pudiendo generar oclusión y obstrucción de la microvasculatura. Finalmente el aumento de TNF puede

potenciar la liberación de radicales libres y la peroxidación en la mucosa aumentando el daño.

En el tubo digestivo superior el principal mecanismo de injuria está dado por la inhibición de COX-1 y el déficit secundario de prostaglandinas. A nivel de las células epiteliales se produce daño por disminución de la secreción de mucus y bicarbonato, retraso en el recambio celular, aumento de la secreción de ácido gástrico, mayor producción de citoquinas proinflamatorias y aumento en la generación de radicales libres con la subsecuente peroxidación lipídica. En la microvasculatura hay un trastorno en la activación plaquetaria, mayor activación de neutrófilos, aumento en la formación de radicales libres, permeabilidad y daño vascular.

En el tubo digestivo bajo es más importante la injuria directa sobre las células epiteliales. La droga o la formación de aductos entre la droga y moléculas celulares entran en la célula produciendo una alteración del metabolismo mitocondrial, aumenta la fosforilación oxidativa y la producción de ATP. Hay eflujo de iones de calcio, formación de radicales libres, disrupción de las uniones intercelulares y finalmente aumento de la permeabilidad en la mucosa. El paso de ácidos biliares, enzimas proteolíticas, toxinas y bacterias gram negativas producen una reacción inflamatoria y daño en la mucosa. Se ha demostrado que los AINES que tienen circulación entero-hepática pueden generar mayor injuria a este nivel que aquellos que tienen una vía de excreción diferente.

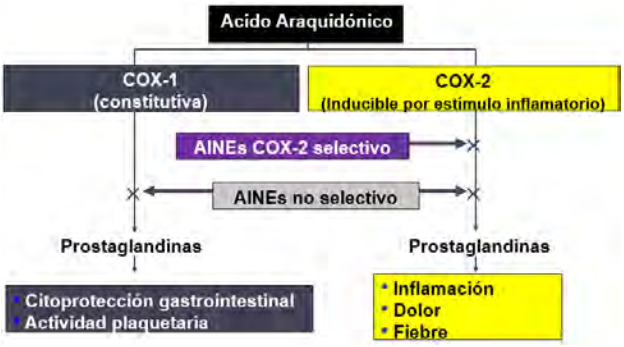


Figura 1. Mecanismo de Acción AINE

Manifestaciones Clínicas

Los efectos adversos producidos por los AINES se pueden generar en cualquier segmento del sistema gastrointestinal.

Tubo Digestivo Alto

En el tubo digestivo alto las manifestaciones varían desde dolor abdominal y dispepsia en el 25 a 50%, úlceras en el 10 – 30% a complicaciones serias como perforación y hemorragia en el 1 - 2 % de los pacientes.

La dispepsia se presenta tanto en usuarios intermitentes y crónicos de AINES. Se asocia a nauseas, vómitos, dolor abdominal y pirosis. A pesar de los síntomas, más del 50 % de los pacientes que se realizan una endoscopia no tienen hallazgos patológicos. Los síntomas pueden ser tan severos que hasta un 10 % de los pacientes pueden suspender sus medicamentos. Si bien todos los AINES pueden producir dispepsia los inhibidores no selectivos han mostrado generar menos síntomas. Por otra parte, no existe una relación directa entre la presencia y severidad de la dispepsia y las complicaciones gastrointestinales por lo que no se debe esperar este tipo de manifestación para iniciar medidas de prevención en pacientes de alto riesgo.

Durante el primer año de tratamiento con AINES un promedio de 4,5 % de los pacientes pueden llegar a tener una úlcera sintomática de los cuales un 1% desarrollara una complicación hemorrágica. Los pacientes de alto riesgo (tabla X) presentan úlceras hemorrágicas en el 31 a 67% de los casos, con una mortalidad asociada que puede llegar al 10%.

Tubo Digestivo Bajo

Las manifestaciones de la injuria en el intestino delgado se caracterizan por dolor, distensión, diarrea o constipación. A su vez se puede manifestar como hemorragia digestiva –melena o hematoquezia- de las cuales la principal etiología es el uso de AINE. Los síntomas obstructivos pueden develar otra complicación, las estenosis concéntricas de tipo diafragmáticas, cuyas biopsias se caracterizan por fibrosis de la submucosa y engrosamiento de la muscularis mucosa.

El intestino delgado ha sido un lugar de difícil acceso y evaluación. Con el advenimiento de la cápsula endoscópica y la enteroscopía se han hecho evidentes lesiones secundarias al uso ocasional y crónico de AINES. Estudios en voluntarios sanos con uso de AINES por dos semanas en los que se les realizo cápsula endoscópica demostró lesiones en intestino delgado hasta en el 55 a 75 % de los casos. La misma experiencia realizada en pacientes con Artritis reumatoide usuarios crónicos de AINES describe lesiones hasta en el 71 % de los pacientes. Los hallazgos más

frecuentemente encontrados incluyen pliegues eritematosos, áreas denudadas, erosiones y úlceras.

En el intestino grueso de usuarios de AINES evaluados por colonoscopía se pueden observar úlceras, más frecuentemente en el colon derecho, que característicamente desaparecen después de suspender los medicamentos. La colitis se puede manifestar de todas las formas posibles sin embargo es difícil identificar si se trata de un episodio nuevo o una reactivación de una enfermedad inflamatoria intestinal.

Factores de Riesgo

Existen varios factores de riesgo que aumentan la posibilidad de tener un evento adverso en relación al uso de AINES. Aquí se analizarán los más importantes:

Antecedente de úlcera péptica

Principal factor de riesgo descrito, el antecedente de úlcera péptica aumenta el riesgo en 2,5 a 4 veces el riesgo respecto a individuos sin éste. A su vez, si fue complicada –perforación, hemorragia digestiva u otras- mayor el riesgo.

Edad

La mayoría de las complicaciones se producen en mayores de edad. El riesgo aumenta en función de la edad, se ha descrito que al sumar décadas después de los 60 años el riesgo de tener una úlcera complicada aumenta de 2 a 3,5 veces

Infección por *Helicobacter pylori* (HP)

Un metaanálisis con 25 estudios observacionales reconoce a la infección por HP como un factor independiente de riesgo de úlcera y hemorragia en pacientes que mantienen tratamiento crónico con AINES. La sola presencia de HP aumenta el riesgo de gastropatía en 3,5 veces lo que sumado al uso de AINES puede llegar a generar 6 veces mayor probabilidad de alguna complicación.

Asociación a otros medicamentos

Tratamiento anti plaquetario: Cerca del 20% de los pacientes que requieren tratamiento antiinflamatorio crónico utilizan anti plaquetarios como prevención secundaria cardiovascular. Todos los tipos de AINES en mayor o menor medida (selectivos y no selectivos) aumentan el riesgo de complicaciones gastrointestinales al ser consumidos en conjunto con aspirina. El uso combinado de AINES más aspirina en dosis bajas aumenta tres veces el riesgo de complicaciones.

Por otra parte, en el tratamiento anti plaquetario dual se ha comprobado que el riesgo de complicaciones hemorrágicas aumenta pudiendo llegar a ser 2 veces mayor al combinar fármacos que con la monoterapia.

Tratamiento anticoagulante oral: Existen estudios observacionales que muestran un aumento del riesgo de hemorragia en pacientes que reciben esta combinación. Se ha comprobado que los AINES al ser dependientes de la citocromo P450 para su *clearence* pueden afectar los niveles de Warfarina produciendo un aumento de INR. Datos experimentales sugieren que esta alteración es mayor con el uso naproxeno, ibuprofeno, indometacina y nabumetona y menor con celecoxib. Algunos autores consideran que la asociación de anticoagulantes y AINES debiese ser considerado de alto riesgo de hemorragias incluso si no existen otros factores de riesgo.

Tratamiento con Glucocorticoides: Los datos en relación a seguridad son escasos, pero es un consenso de expertos que esta combinación aumenta el riesgo de sangrado por lo que debe ser evitada.

Tratamiento con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (IRS): La serotonina es un activador plaquetario en la hemostasia primaria. Estudios epidemiológicos y un metaanalisis demuestran un aumento considerable en el uso combinado de IRS con AINES (OR 6.33).

Comorbilidades

La evidencia que explique el aumento del riesgo de hemorragia es escasa y poco consistente. Sin determinar el tipo de enfermedad se ha establecido que tener una enfermedad crónica otorga un OR de 1,43 y múltiples comorbilidades un OR de 2,26.

Clasificación según Factores de Riesgo

El año 2009 la Sociedad Americana de Gastroenterología clasificó el riesgo de los pacientes que reciben AINES de forma prolongada en tres grupos (tabla 1).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es minimizar el riesgo de eventos adversos asociados a los AINES y ofrecer la terapia menos dañina cuando estos son necesarios, para ello, la principal medida preventiva es limitar el uso de AINES a las indicaciones adecuadas por el menor tiempo y dosis posible. Se debe elegir los medicamentos de acuerdo a las características de cada paciente tomando en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal.

Existen varias estrategias que permiten disminuir el riesgo de los AINES en el sistema digestivo como la erradicación de *Helicobacter pylori* y la administración de fármacos que protegen la mucosa.

Tabla 1. Clasificación según Factores de Riesgo

Riesgo	Factores de Riesgo	Riesgo de Complicación
BAJO RIESGO	Sin Factores de Riesgo Conocidos	1,5 eventos por 1000 pacientes/año
RIESGO INTERME-DIO	Dos o menos factores de riesgo conocidos. (Excluye ant. de úlcera péptica)	1,5 - 10 eventos por 1000 pacientes/año
RIESGO ALTO	Tres o más factores de riesgo o antecedente de úlcera péptica	10 eventos por 100 pacientes/año

Adaptado de Lanza et al. Am J Gastroenterol;104(3):728– 38. 2009

Erradicación *Helicobater pylori*

Evidencia controversial, se ha descrito que en pacientes sin tratamiento previo con AINE previene úlceras y hemorragias, no así en pacientes en uso crónico. En ellos el beneficio es limitado debido a que las complicaciones ocurren de preferencia en el primer mes de tratamiento con AINE.

Administración medicamentos gastro-protectores

Varias estrategias se han utilizado para el minimizar el daño del epitelio. El uso combinado de AINES con antagonistas del receptor de histamina (H2), análogos de prostaglandinas e inhibidores de bomba de protones (IBP) ha demostrado minimizar los efectos adversos gastrointestinales.

Misoprostol: fue el primer agente aprobado para prevenir las úlceras, sin embargo ha sido poco utilizado por mala tolerancia (diarrea y dolor abdominal). Algunos estudios recientes han mostrado una reducción de las lesiones en la mucosa de intestino delgado al ser evaluado su uso con AINES por cápsula endoscópica.

Inhibidores del receptor de histamina (H2): Han mostrado una utilidad limitada. En la prevención solo ha logrado disminuir el riesgo de úlceras duodenales y no así úlceras gástricas. En pacientes con úlcera péptica, la suspensión del AINE asociado a inicio de tratamiento con inhibidores H2 favorece la resolución de los síntomas. Sin embargo si el paciente debe mantener su terapia crónica la posibilidad de curar la úlcera es considerablemente menor.

Inhibidores de bomba de protones (IBP) son la terapia de elección en la mayoría de las situaciones clínicas. En pacientes con úlceras que deben mantener su tratamiento con AINE, ha mostrado ser más eficaz en reparar las mucosas que los otros medicamentos. En la prevención secundaria de úlceras gastroduodenales la combinación de un IBP asociado a un AINE selectivo (COX 2) ha mostrado las menores tasas de recurrencia, en al menos, un año de seguimiento. Dado que las complicaciones en intestino delgado y grueso no son dependientes del ácido, el uso de IBP concomitante al uso de AINES no ha demostrado ser útil en prevenir complicaciones mayores.

Selección de AINEs

El riesgo gastrointestinal de cada medicamento depende tanto del paciente como de las características del fármaco en cuanto a dosis, forma de liberación, vida media plasmática y vía de eliminación.

Para prevenir el riesgo de complicaciones se debe estandarizar el tratamiento de acuerdo al riesgo gastrointestinal y cardiovascular. La evidencia ha demostrado que el uso de AINE aumenta el riesgo cardiovascular aún sin antecedente de enfermedad coronaria previa. Este efecto se ve aminorado en caso de uso de Ibuprofeno y de Naproxeno (Tabla 2).

En el tubo digestivo bajo el uso de inhibidores de la COX-2, sin otro fármaco asociado, ha demostrado ser mejor en reducir el riesgo de complicaciones mayores cuando el tratamiento se prolonga por largo tiempo.

Tabla 2. Selección según riesgo GI y CV.

		Riesgo Gastrointestinal		
		Bajo	Moderado	Severo
Riesgo Cardiovascular	Bajo y Moderado	AINE no selectivo	a) AINE no selectivo + IBP b) AINE (COX-2)	AINE (COX-2) + IBP
	Alto y Muy Alto	AINE no selectivo (naproxeno)	AINE no selectivo (naproxeno) + IBP	No indicar AINE

Adaptado de Gargallo et al. Current Treatment Options in Gastroenterology (2014) 12:398–413. Se define bajo a moderado riesgo cardiovascular cuando la probabilidad de morir por esta causa es menor del 5% en los próximos 10 años evaluado por el sistema SCORE. Se define como alto y muy alto riesgo cardiovascular cuando la probabilidad de morir por causa cardiovascular es mayor al 5% y/o existen antecedentes de eventos cardiovasculares, diabetes mellitus con daño de órgano blanco o enfermedad renal crónica moderada a severa.

Manejo de las complicaciones

Dispepsia: Se puede minimizar al reducir la dosis del AINE, cambiar el tratamiento por un AINE no selectivo (COX-2) o combinar tratamiento de AINES con inhibidores de la bomba de protones. Se ha evaluado el uso de Esomeprazol (20- 40 mg) en usuarios de aspirina con buena respuesta clínica. A pesar de implementar estas medidas hasta un 10% de los pacientes no mejoran sus síntomas y deberá suspender AINE.

Úlceras pépticas: En pacientes con úlceras pépticas con o sin complicaciones se debe suspender el tratamiento con AINE y evaluar la posibilidad de terapias alternativas. Si el paciente en el largo plazo debe mantener terapia con AINE, es necesario buscar la combinación más segura.

Ulceras pépticas complicadas: En pacientes con úlceras gastroduodenales complicadas el abordaje no es distinto a las otras etiologías conocidas. El manejo se inicia con la reanimación con volumen y hemoderivados de forma restrictiva (hemoglobina mayores o igual a 7 mg/dL). Infusión intravenosa de Omeprazol 8 mg/h por 72 hrs en pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo y por vía oral en estigmas de bajo riesgo.

Referencias consultadas

1. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2001; 110: 20S–7S.
2. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. Lancet. 2007; 369: 1580–1.
3. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. Third Canadian Consensus Conference Group. An evidence based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. J Rheumatol. 2006; 33: 140–57. Erratum in: J Rheumatol. 2006; 33: 829 and J Rheumatol. 2006; 33: 440.
4. Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. Current Treatment Options in Gastroenterology 2014; 12: 398–413
5. American Gastroenterological Association, Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(9): 1082–9.
6. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón- Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document ellaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). Gastroenterol Hepatol. 2014; 37(3): 107–27
7. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. AnnPharmacother. 2009; 43(11): 1765–73.
8. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti- inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27(1): 31–40.
9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009; 104(3): 728– 38.
10. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas- Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012; 35(12): 1127–46.
11. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. J Gastroenterol. 2009; 44: 23–9.
12. 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: 2253–66.
13. Saharat Jarupongprapa, Prapassorn Ussavasodhi, Wanruchada Katchamart. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis J Gastroenterol 2013; 48: 830–838
14. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010; 152(2): 101–13.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Alberto Espino Espino
Sebastián Flores Pineda
Rodrigo Mansilla Vivar

Resumen

La hemorragia digestiva alta (HDA) es un problema frecuente en los servicios de urgencia (SU) y unidades de pacientes críticos (UPC), representando una importante causa de morbilidad y mortalidad. A pesar de los grandes avances tanto diagnósticos como terapéuticos, la mortalidad por HDA (aproximadamente 10%) no ha cambiado en los últimos 30 años. La úlcera péptica es la causa más común, representando aproximadamente el 50% del total. La presentación clínica más frecuente es la hematemesis y la melena. La endoscopia digestiva alta (EDA) permite **identificar** el sitio de sangrado en más del 90% de los **pacientes** y **realizar** el tratamiento hemostático en la mayoría de los casos. El manejo integral de la HDA requiere habilidades para **efectuar** un diagnóstico **oportuno**, una adecuada reanimación, estratificar por riesgo y definir tratamientos específicos, tales como endoscopia terapéutica, cirugía o radiología intervencional.

Definiciones

La Hemorragia digestiva (HD) se define como la pérdida de sangre intraluminal desde la orofaringe hasta el ano. La HD se puede clasificar de acuerdo al sitio de origen del sangrado en HD alta (HDA) (proximal al ángulo **de** Treitz), HD media (HDM) o del intestino delgado (entre el ángulo de Treitz y la válvula ileocecal) y HD baja (HDB) (colon y anorectal). Otro concepto importante es la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) que está definida como una hemorragia de origen no precisado que persiste o recurre después de una evaluación endoscópica negativa incluyendo endoscopia alta y colonoscopia. La HDOO puede ser dividida en evidente o en oculta dependiendo de **si hay** sangre visible (evidente) o no visible (oculta). La HDOO puede presentarse entre un 5% a 10% de los pacientes que presentan melena o hematoquecia. La disponibilidad de capsula endoscópica (CE), la cual permite una evaluación completa de la mucosa del intestino delgado ha revolucionado el manejo de esta condición (para profundizar ver capítulo "Hemorragia de origen oscuro" del Manual).

Epidemiologia

La incidencia anual de la HDA es entre 50 a 150 episodios por cada 100.000 habitantes.

Entre un 70% a 80% de las HDA son autolimitadas y se asocian a una baja morbimortalidad. En **el** 20% a 30% restante de las HDA que sangran en forma persistente o recurrente, la mortalidad puede alcanzar el 30%. La mortalidad global asociada con la HDA es estimada entre 3 a 14%, **lo que** no ha cambiado en los últimos 10 años. La mortalidad **aumenta a mayor** edad, y es especialmente alta en pacientes que han sido hospitalizados por comorbilidad. Otros marcadores independientes de aumento de la morbilidad y mortalidad asociada con hemorragia digestiva incluyen el requerimiento de transfusión mayor a 5 unidades de glóbulos rojos, inestabilidad hemodinámica, sangrado recurrente, estigmas endoscópicos de hemorragia reciente, melena o hematoquecia, varices esofágicas y aspirado nasogástrico hemorrágico. El resangrado en HDA ocurre entre un 7% al 16%, a pesar de la terapia endoscópica. El resangrado es especialmente alto en hemorragia variceal y por úlcera péptica.

Factores de Riesgo

Los factores de riesgos más importantes son:

- Edad > 60 años.
- Patología concomitante, especialmente daño hepático crónico (DHC) y coagulopatías.
- Ingesta de fármacos como antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), anticoagulantes, antiagregantes como aspirina (AAS) y clopidogrel
- Antecedentes personales de úlcera péptica.
- Antecedente previo de HD.
- Ingesta de alcohol.

Etiología

Existen muchas causas de HDA, las **que** se pueden agrupar en varias categorías, **dependiendo de** factores anatómicos y fisiopatológicos (Tabla 1).

Las **causas más frecuentes** de HDA, se resumen en la Tabla 2, y son la ulcera gástrica o duodenal, y las varices esófago-gástricas. Las erosiones gástricas (gastritis erosiva), constituyen una causa poco frecuente de HDA significativa, excepto cuando existe algún factor asociado predisponente, como coagulopatía, tratamiento anticoagulante o sepsis. Finalmente hay que señalar que en un 5-10% de las ocasiones no se logra determinar la causa de la hemorragia, a pesar **del estudio**.

Tabla 1. Etiologías de HDA. (Adaptado de Crovari F et al.).

Grupo	Etiologías	
Ulcerosa o erosiva	Enfermedad por úlcera péptica	Infecciosa (H. *pylori*, CMV y VHS) Inducida por drogas (AINEs, AAS y Anticoagulantes) Inducida por estrés Síndrome Zollinger-Ellison Asociada a hernia del hiato (Lesiones de Cameron)
	Esofagitis	Péptica Infecciosa (C. albicans, VHS, CMV) Inducida por drogas (Alendronato, tetraciclinas, quinidina, cloruro de potasio, AAS y AINEs)
Dependientes de Hipertensión Portal	Varices esofágicas, gástricas y duodenales Gastropatía portal hipertensiva	
Malformaciones vasculares	Lesión de Dieulafoy Angiodisplasias Ectasia vascular gástrica antral (“GAVE” “Watermellon stomach”)	
Traumática o post-quirúrgica	Desgarro gastroesofágico tipo Mallory-Weiss Ingesta de cuerpo extraño Anastomosis post-quirúrgica Fistula Aorto-entérica Post-polipectomía gastroduodenal	
Tumorales	Benignos	Pólipos, lesiones subepiteliales, otros
	Malignos	Adenocarcinoma, linfoma, tumor metastásico, otros
Derivadas de órganos anexos	Hemobilia (Hígado – vía biliar) Hemosuccus pancreaticus (páncreas)	

Presentación Clínica

La forma de sangrado depende de la cuantía, la velocidad de la hemorragia y el sitio anatómico de origen. La hematemesis y la melena son las manifestaciones más comunes, pero también puede manifestarse por hematoquecia.

La **hematemesis** o vómito sanguinolento puede ser rojo brillante cuando la hemorragia es reciente, o más oscura (en concho de café), cuando es más antigua. Su presencia confirma el origen alto del sangrado e informa además su intensidad. La hematemesis fresca se asocia a una hemorragia masiva (> 1500 cc) en hasta un 20%. En estos casos, es muy frecuente que esté acompañada de síntomas derivados de la hipovolemia como fatiga, mareos y/o sincope.

La **melena,** definida como deposiciones negras y de muy mal olor, es el resultado de la degradación de la sangre por bacterias intestinales. Requiere un sangrado > 100 cc para su observación. Cuando se asocia a hematemesis fresca predice un sangrado masivo en hasta 30% de los pacientes.

La **hematoquecia** es la evacuación de sangre reconocible por el recto, mezclada o no con deposiciones. Aunque habitualmente es la manifestación de una hemorragia digestiva baja, su origen puede ser alto en el 10-15% de los pacientes y en estos casos implica generalmente un sangrado de alto volumen (> 1000 cc).

En caso de **hemorragia crónica** de bajo volumen, ésta generalmente es silenciosa, manifestándose por síntomas de anemia.

Es importante no olvidar que algunos pacientes que refieren haber presentado hematemesis o melena, pueden no tener una HD genuina. En estos casos la supuesta HDA puede deberse al paso de sangre desde la nasofaringe u orofaringe, la que ha sido **deglutida**. Otras veces la ingestión de alimentos **con pigmentos rojos** puede parecer una hematemesis. La ingestión de fierro,

bismuto, moras, carbón activado también pueden simular una melena (seudomelena), mientras la ingestión de betarraga o remolacha puede resultar en apariencia de hematoquecia. En estos casos, es útil realizar un test de sangre oculta en deposiciones, el cual resultará negativo.

Tabla 2. Etiologías de la HDA.

Causas	Prevalencia (%)
Úlcera péptica	55
- Úlcera gástrica	21,3-23,1
- Úlcera duodenal	13,9-24,3
Várices esofágicas	10,3-23,1
Esofagitis	3,7-6,3
Duodenitis	3,7-5,8
Gastritis	4,7-23,4
Mallory-Weiss	5-10,2
Angiodisplasia	6
Neoplasia	2-4,9
Úlcera estomal	1,8
Úlcera esofágica	1,7
Lesión Dieulafoy	1

Evaluación inicial

Debido a la posible gravedad y riesgo de los pacientes que sufren HDA, la evaluación y diagnóstico inicial deben realizarse simultáneamente con la terapia. La obtención de una anamnesis detallada se ve dificultada por la situación de emergencia, por lo que es necesario dirigir la anamnesis y el examen físico a lo estrictamente necesario. **Los pilares** de la evaluación inicial son:

1. **Evaluar hemodinamia y magnitud de la hemorragia: ¿El paciente está inestable hemodinámicamente?; ¿Cuánto sangró?; ¿Cuánto volumen se debe reponer?**

Ante un paciente con un episodio evidente de HDA, lo primero **a** evaluar es su estado hemodinámico, puesto que nos orientará la urgencia de la reanimación, la magnitud de la hemorragia, el volumen de reposición y además ayudará a predecir el riesgo de resangrado y **mortalidad. En la Tabla** 3 se especifican los parámetros clínicos que ayudan a estimar la magnitud del sangrado.

2. **Estratificar riesgo de resangrado y muerte: ¿Continuará sangrando? Y ¿requiere EDA de urgencia?**

Es crítico tener un pronóstico del paciente en cuanto a su riesgo de mortalidad y resangrado, ya que de esto dependerá el tiempo de espera para realizar la EDA y además influirá en el manejo especifico. El pronóstico del paciente depende de varios factores, **y en** la Tabla 4 se muestran los principales.

Además para poder estratificar de manera objetiva el riesgo de mortalidad, **resangrado, y** estandarizar y mejorar el manejo de estos pacientes, se han desarrollado en las últimas décadas varios índices **pronósticos**. Uno de los más conocidos y utilizados es el índice de Rockall (Tabla 5) que incluye variables clínicas y endoscópicas, siendo un excelente predictor de mortalidad pero impreciso en el riesgo de sangrado. Recientemente ha sido evaluado favorablemente el índice de Glasgow-Blatchford (Tabla 6 y Figura 1), **que** comparado con el índice de Rockall, **es más útil** para predecir pacientes de bajo riesgo (índice menor de 3), quienes no necesitarían endoscopía terapéutica de urgencia, sin mortalidad asociada y por lo tanto, podrían ser manejados ambulatoriamente reduciendo la carga asistencial que ello implica.

3. **Plantear las hipótesis diagnósticas más probables: ¿Qué lesión sangró?**

Determinar la etiología probable es importante, ya que dependiendo de ella se hará un manejo inicial específico. Por ejemplo un paciente con HDA por ulcera péptica requerirá medidas farmacológicas diferentes a aquel que sangra por varices esofágicas. Una evaluación clínica cuidadosa permite muchas veces orientar a la etiología.

Tabla 3. Clasificación de hemorragia (Adaptado de Gutiérrez G et al).

Parámetro	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Sangrado (ml)	< 750	750 - 1500	1500 - 2000	> 2000
Sangrado (%)	< 15	15 – 30	30 – 40	> 40
FC (lpm)	< 100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial	Normal	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Llene capilar	Normal	Lento	Lento	Lento
FR (rpm)	14 - 20	20 – 30	30 – 40	> 35
Diuresis	> 30	20 – 30	5 – 15	Despreciable
Estado mental	Normal	Ansiedad	Confusión	Letargia
Reemplazo de líquidos (Regla 3:1)	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides + sangre	Cristaloides + sangre

Tabla 4. Factores de riesgo para resangrado y mortalidad y en HDA.

Factores de riesgo
Edad > 60 años
Patología aguda/crónica descompensada: DHC, Insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, sepsis.
Alto volumen de sangrado (> 1000 cc): • Hematemesis activa o reciente • Hematemesis + hematoquecia • Hemodinamia inestable
Sospecha de origen variceal
Variables endoscópicas

Anamnesis

En **todo episodio** de HDA, la anamnesis debe considerar lo siguiente:

- Confirmar HDA: preguntar por consumo de alimentos que pueden simular hematemesis o melena. Distinguir HDA de HDB.
- Evaluar magnitud de la hemorragia: fecha de inicio, frecuencia, duración.
- Evaluar condición basal del paciente: importante la edad y comorbilidades significativas.
- Determinar probable etiología: en la historia actual buscar síntomas previos a la hemorragia **tales** como dolor abdominal o vómitos que podrían orientar a ciertas etiologías. Buscar el antecedente de HDA **y su** etiología, ya que **el** 60% de los pacientes que resangran lo hacen de la misma **lesión**. Buscar síntomas de úlcera péptica, daño hepático crónico, consumo exagerado de alcohol, uso de medicamentos como AINE, AAS y anticoagulantes.

Examen físico

- Evaluar signos vitales: la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC) son los principales indicadores de la intensidad de la hemorragia y su interpretación se resume en la Tabla 3. Generalmente, el límite inferior de cada categoría es aplicable a pacientes ancianos o con patología cardiovascular asociada, mientras el límite superior es aplicable a pacientes jóvenes y previamente sanos. La presencia de shock, definido como presión arterial sistólica (PAS) menor de 90 mm Hg, una baja de la PAS de más de 40 mmHg desde la basal, o evidencias clínicas de hipoperfusión tisular, implica la necesidad

inmediata de reposición de volumen y se asocia a un significativo aumento en la morbimortalidad.
- Evaluar daño hepático crónico: buscar estigmas de DHC y sus complicaciones, para de esta manera orientarse en la etiología.
- Tacto rectal: para evaluar el contenido rectal, debe realizarse en todos los casos.

Exámenes

1. Exámenes de laboratorio

- **Hematocrito:** aunque el hematocrito inicial no refleja adecuadamente la magnitud total de la hemorragia, debe solicitarse siempre. Se requieren entre 24 a 48 horas para que la hemodilución se haga evidente en el hematocrito plasmático.
- **Función renal:** BUN, creatinina.
- **Electrolitos:** sodio, potasio y cloro.
- **Exámenes de coagulación:** TP, TTPK y recuento de plaquetas.
- **Grupo sanguíneo y Rh:** esenciales para realizar una transfusión con glóbulos rojos (GR).
- **Electrocardiograma (ECG):** al ingreso es necesario para una comparación futura y en pacientes con hipotensión u otras evidencias de hipoperfusión.

2. Procedimientos diagnósticos

Endoscopia digestiva alta. La EDA de urgencia (dentro de las primeras 24 horas) es la más importante intervención en pacientes con HDA. La EDA permite el diagnóstico del sitio de sangrado en más del 90% de los casos, ayuda a precisar el pronóstico (Figura 2 y Tabla 7) y permite realizar el tratamiento hemostático efectivamente en la mayoría de los casos. La HDA debe realizarse a todos los pacientes con HDA con escasas contraindicaciones (Tabla 8). Éstas incluyen sospecha de perforación, angina inestable no controlada, shock, coagulopatía grave no corregida, insuficiencia respiratoria, compromiso de conciencia y agitación. La mayor parte de ellas pueden ser corregidas rápidamente para realizar el procedimiento.

Las complicaciones posibles incluyen perforación, aspiración pulmonar, sepsis, insuficiencia respiratoria, arritmias, infarto miocárdico e inducción de sangrado, pero ocurren en menos del 1% de los pacientes. La mortalidad relacionada con el procedimiento es en general inferior al 0.1%. La EDA puede evitarse a favor de una cirugía de urgencia, **o realizarse en pabellón** en pacientes con hemorragia **masiva** y puede no **efectuarse** en pacientes **terminales**.

Los pacientes con alto riesgo de hemorragia persistente o recurrente requieren una EDA de urgencia, esto es, tan pronto se haya logrado la compensación hemodinámica o comprobado la imposibilidad de lograrla (aporte > 2000 ml sin estabilización). Los predictores clínicos de alto riesgo son: HDA masiva (shock o hipotensión al ingreso), hematemesis fresca post ingreso, hematemesis y hematoquecia simultáneas, y aunque el límite de etario es impreciso, pacientes mayores de 70 años o con patología asociada significativa (insuficiencia cardiaca, renal o hepática, sepsis o cursando un postoperatorio). En los pacientes sin estos factores de riesgo la EDA puede diferirse algunas horas sin un aumento en la morbimortalidad ni una pérdida en el rendimiento diagnóstico. La EDA de urgencia debe realizarse en una Unidad de Paciente Crítico o Pabellón quirúrgico. Es indispensable que el endoscopista esté entrenado y cuente con el equipamiento necesario para realizar una terapia **hemostática**, la que debe realizarse en el mismo momento.

Tabla 5. Rockall Score (Adaptado de Rockall TA et al).

Variable	0	1	2	3	
Edad	<60 años	60-79 años	≥80 años		INICIALES
Shock	No shock PAS ≥100 FC <100	Taquicardia PAS ≥100 FC ≥100	Hipotensión PAS <100		INICIALES
Comorbilidad	No		In. Cardiaca C. Isquémica Comorbilidad mayor	In. Renal In. Hepática Malignidad diseminada	INICIALES
Diagnóstico	Mallory-Weiss No lesión No estigma	Todos otros diagnósticos	Malignidad Tracto Digestivo Superior (TDS)		ADICIONALES
Estigmas de hemorragia reciente	Ninguno, o punto oscuro		Sangre TDS Coágulo adherido Vaso visible o jet		ADICIONALES

Tabla 6. Glasgow-Blatchford Score (Adaptado de Gastrointest Endosc. 2013 Oct;78(4):576-83.)

Parámetro	Puntaje				
	1	2	3	4	6
A) Presión arterial Sistólica (mmHg)	100 – 109	99 – 90	< 90		
B) Nitrógeno Ureico (mg/dL)	< 18	18-22	23-27	28-70	> 70
C) Hemoglobina (g/dL) para hombres	12 – 12.9		10 – 11.9		< 10
D) Hemoglobina (g/dL) para mujeres	10 – 11.9				< 10
E) Otros parámetros	FC > 100 Melena	Síncope DHC Falla cardiaca			

**Puntuación total: A + B + C/D + E. Puntuación mínima: 0. Puntuación máxima: 23. Bajo Riesgo <3 puntos*

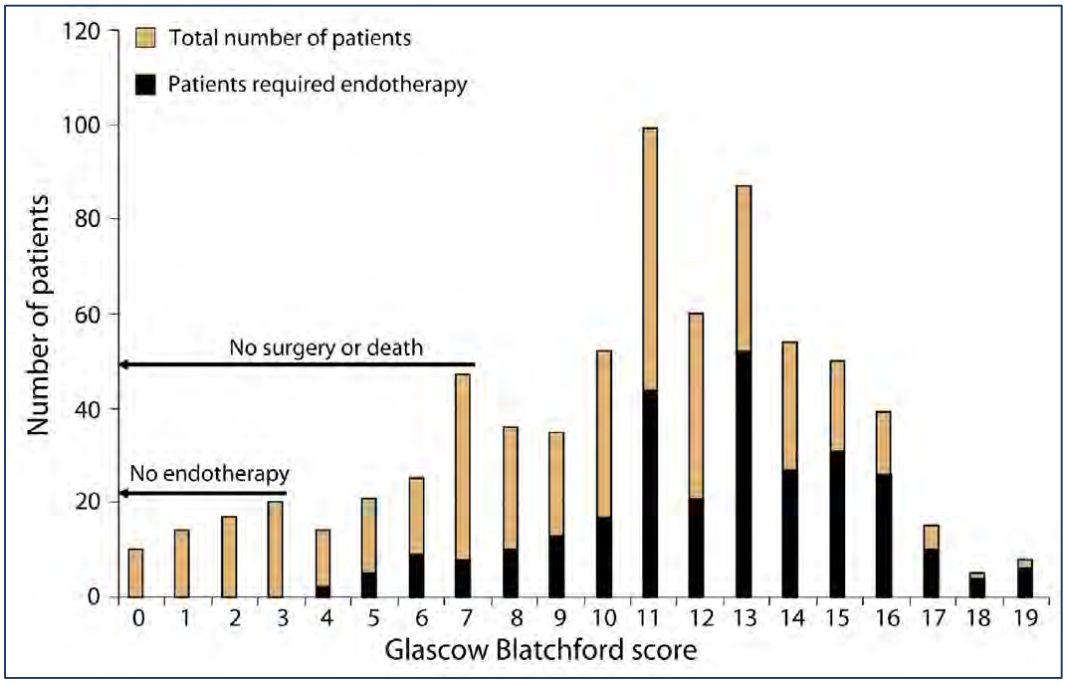


Figura 1. Utilidad del Glasgow Blatchford Score en predecir outcomes clínicos (Necesidad Cirugía y Muerte) y necesidad de intervención terapéutica en pacientes hospitalizados por HDA. Adaptado de Gastrointest Endosc. 2013 Oct;78(4):576-83.

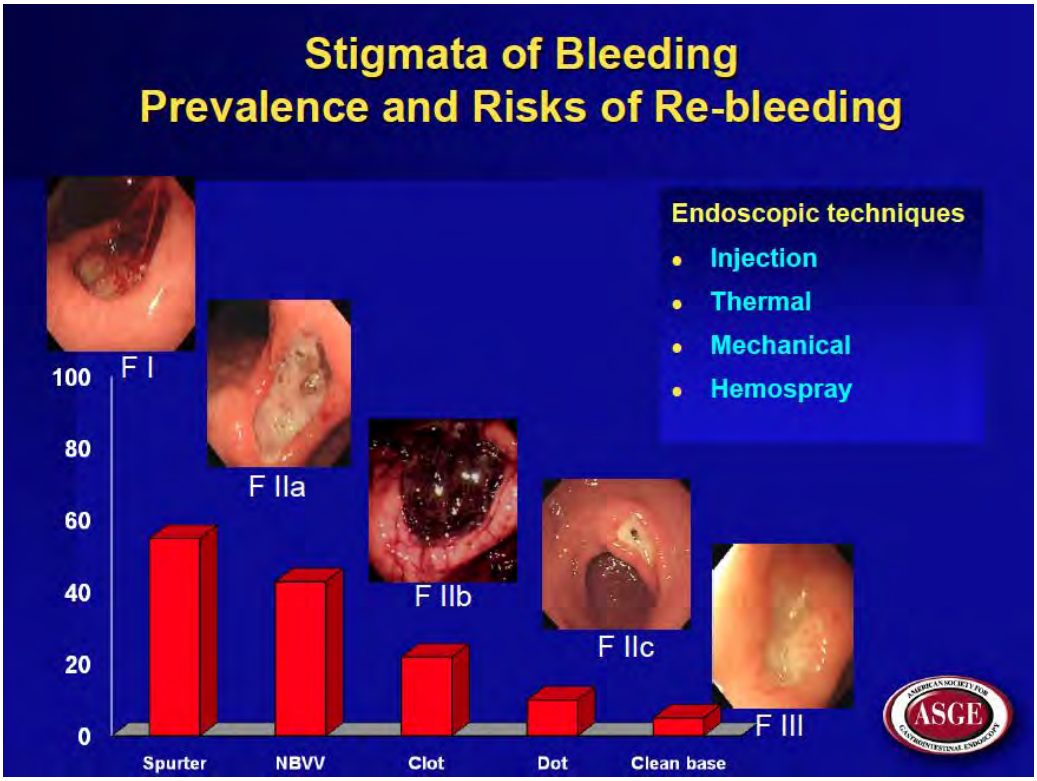


Figura 2. Clasificación de Forrest de Resangrado (Adaptado de ASGE).

Tabla 7. Clasificación de Forrest (Adaptado de Laine L et al)

Hallazgo Endoscópico	Forrest		Prevalencia	Resangrado	Cirugía	Mortalidad
Activo – jet	Hemorragia Activa	IA	12%	55%	35%	11%
Activo- babeante		IB				
Vaso visible	Hemorragia Reciente	IIA	8%	43%	34%	11%
Coágulo adherido		IIB	8%	22%	10%	7%
Mácula plana		IIC	16%	10%	6%	3%
Base limpia	Sin signos de sangrado	III	56%	5%	0.5%	2%

Tabla 8: Contraindicaciones de EDA en HDA

Contraindicaciones de EDA
Sospecha de perforación
Angina inestable no controlada
Shock
Coagulopatía grave no corregida
Insuficiencia respiratoria
Compromiso de conciencia y agitación

Manejo General

1. Estratificación de Riesgo (Triage inicial)

Todos los pacientes con inestabilidad hemodinámica (shock, hipotensión ortostática) o con sangrado activo deben ser ingresados a una unidad de cuidados intensivos para reanimación y monitorización de hemodinamia, electrocardiográfica y oximetría de pulso. Los demás pacientes pueden ingresarse a una unidad de menor complejidad, y aquellos de bajo riesgo se pueden manejar en forma ambulatoria. En este caso puede ser muy útil usar el Score Glasgow-Blachtford discutido previamente.

2. Manejo de vía aérea

La decisión de intubación debe ser discutida con el médico tratante, el endoscopista y el paciente y/o familiares, siendo recomendada en pacientes que presentan compromiso de conciencia, hematemesis masiva, sospecha de sangrado variceal, signos de insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica no corregible. Del mismo modo la sedación previa al procedimiento endoscópico debe ser ajustada a la condición del paciente teniendo en consideración que puede precipitar una insuficiencia respiratoria o cardiovascular. Nuestra recomendación es usar una sedación mínima en el paciente orientado y profunda en el paciente intubado, supervisada por el médico de la unidad de paciente crítico y/o anestesista.

3. Corrección de la volemia

El restablecimiento del volumen intravascular debe instaurarse lo antes posible. Se recomienda la instalación de 2 vías periféricas gruesas (14-18G) e iniciar la reposición de volumen con cristaloides (NaCl 0.9% o Ringer lactato). El volumen a administrar y la velocidad de infusión dependen de las pérdidas previas estimadas, las pérdidas futuras previstas y la condición basal del paciente. La medición de presión venosa central o del capilar pulmonar debe considerarse principalmente en pacientes cardiópatas y con daño hepático, para disminuir el riesgo de edema pulmonar.

Los pacientes con hemorragia masiva deben ser constantemente evaluados y monitorizados hemodinámicamente lo que implica su ingreso a Unidades de Paciente Crítico.

El uso de drogas vasopresoras en pacientes hipovolémicos aumenta el riesgo de isquemia de órganos blanco, de modo que deben usarse para estabilizar la PA solo después de una adecuada reposición de volumen.

La sobrecorrección de la volemia también debe evitarse, especialmente en pacientes con reserva cardiovascular disminuida o con hipertensión portal, en los que pudiera aumentar el riesgo de resangrado.

4. Transfusión de hemoderivados

La decisión de transfundir sangre o derivados debe considerar los riesgos asociados. La indicación debe ser individual y depende de la hemodinamia, la intensidad del sangrado, la presencia de síntomas secundarios a la anemia (ej: angor), el nivel de hemoglobina inicial y en controles, la reserva cardiovascular estimada y las perspectivas respecto al comportamiento futuro de la hemorragia.

En general se recomienda

- Iniciar transfusión de glóbulos rojos con hemoglobina menor de 7 g/dL para pacientes quienes no tienen comoborbilidad significativa, con una meta de mantención de hemoglobina mayor o igual a 7 g/dL.
- Sin embargo, la meta es mantener el nivel de hemoglobina mayor o igual a 9 g/dL para pacientes con riesgo de sufrir eventos adversos en presencia de anemia significativa, tales como cardiopatía coronaria. No existe una precisa edad corte para determinar que pacientes deberían alcanzar una hemoglobina mayor o igual a 9 g/dL, la decisión debe estar basada en las comorbilidades del paciente.
- Evitar sobretransfundir en pacientes con sospecha de hemorragia variceal, ya que puede incrementar el sangrado. Transfusiones en pacientes con sospecha de hemorragia variceal con hemoglobina mayor a 10 g/dL debe ser evitado.

Un reciente estudio randomizado (Villanueva C., NEJM 2013) sugiere que usar un nivel de corte bajo de hemoglobina para decidir transfusión reduce la morbilidad y mortalidad. En el estudio, 921 adultos con HDA fueron asignados a una estrategia restrictiva de transfusión (transfusión solo cuando la hemoglobina fuera menor a 7 g/dL) o una estrategia liberal de transfusión (transfusión cuando la hemoglobina fuera menor de 9 g/dL). Fueron excluidos pacientes con hemorragia masiva, cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica sintomática, accidente cerebrovascular, transfusión dentro de los últimos 90 días, reciente trauma o cirugía, score de Rockall de 0 con nivel de hemoglobina mayor a 12 g/dL (pacientes con bajo riesgo de mayor sangrado). La edad no fue criterio de exclusión, la edad promedio de los pacientes fue 64 años en el grupo restrictivo y 66 años en el grupo liberal. Además, cirrosis tampoco fue un criterio de exclusión. Los pacientes en el grupo restrictivo fueron más numerosos que en el grupo liberal para evitar la transfusión (51% vs 14%) y recibieron menos unidades de glóbulos rojos (promedio 1.5 vs 3.8 unidades). La mortalidad fue menor en el grupo restrictivo (5% vs 9%, HR ajustado 0.55, IC 0.33-0.92 IC95%). Los pacientes en el grupo restrictivo presentaron menos resangrado o complicaciones. Entre los pacientes con cirrosis, los riesgo de muerte y resangrado fueron menores con la estrategia restrictiva para los pacientes con cirrosis Child A o B, pero fueron similares para pacientes con cirrosis Child C.

5. Optimización de coagulación

Pacientes con hemorragia activa y coagulopatía demostrada (tratamiento anticoagulante, con un tiempo de protrombina prolongado con INR > 1.5) o bajo nivel de plaquetas (<50.000/microL) deberían ser transfundidos con plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas, respectivamente. Se recomienda el aporte de 10-15 mL/kg de PFC y el uso de vitamina K intravenosa.

En pacientes hemodinámicamente estables, la endoscopia de urgencia puede ser realizada en forma simultánea con la transfusión y no debería ser pospuesta hasta que la coagulopatía sea corregida. Sin embargo, en pacientes con INR mayor o igual 3, es preferible corregir el INR a menos de 3 para iniciar la endoscopía, con un adicional de PFC dado durante la endoscopía si el INR es aún mayor a 1.5. Esta estrategia está basada en datos que sugieren que la endoscopía es segura en pacientes quienes están leve o moderadamente anticoagulados.

En resumen, debido a que las unidades de glóbulos rojos no contienen factores de coagulación, la transfusión de una unidad de PFC debe ser considerada después **de** cada 4 unidades de GR. La transfusión de plaquetas debe ser considerada en pacientes con hemorragia masiva en quienes hayan recibido agentes antiplaquetarios tales como aspirina o clopidogrel. Si los pacientes están usando medicamentos debido a un reciente (< 1 año) síndrome coronario agudo o instalación de stent vascular, deberían ser evaluados por un cardiólogo antes de suspender el agente o realizar una transfusión plaquetaria. Una excepción a estas recomendaciones está dada por el sangrado variceal, el cual frecuentemente se asocia a coagulopatía por insuficiencia hepática, pero en el que tanto el mecanismo de producción (hipertensión portal) como el tratamiento (ligadura variceal) no son dependientes de estas alteraciones.

6. Uso de sonda nasogástrica (SNG)

No es sugerido usarla de regla, puesto que raramente modifica el manejo y es muy molesta para el paciente, por ello debe utilizarse de manera muy restringida, en casos discutidos con el endoscopista. El uso SNG en los pacientes con HDA permitiría asegurar su origen alto si el aspirado es positivo, aunque no lo descarta cuando es negativo. Pretende también monitorizar la actividad del sangrado, aunque un aspirado claro no descarta resangrado distal a la ubicación de la sonda. Tiene las desventajas de la incomodidad, riesgo de aspiración y la producción de artefactos en la endoscopía. El diámetro de las sondas de uso habitual es insuficiente para evacuar adecuadamente coágulos retenidos en el estómago y los lavados con suero helado no tienen utilidad terapéutica.

7. Profilaxis antibiótica

De acuerdo a las últimas normas de la ASGE (2008) y AHA (2007) los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva, tengan o no ascitis, tienen un riesgo elevado de presentar infecciones bacterianas graves (infecciones sistémicas, PBE) por microorganismos de origen entérico, y esta complicación asocia a un mayor riesgo de recidiva hemorrágica precoz. La administración de antibióticos profilácticos reduce significativamente el riesgo de infecciones y mejora la sobrevida en estos pacientes. Se sugiere administrar ceftriaxona IV 1 gramo/día por 7 días o en caso de alergia o intolerancia podría usarse norfloxacino 400 mg oral cada 12 horas por 7 días. El mayor cambio de estas guías es que no se recomienda el uso de antibióticos para prevenir endocarditis bacterianas incluidos pacientes con prótesis valvulares o artritis sépticas en pacientes con prótesis articulares.

Tratamiento específico de la HDA no variceal

Los objetivos específicos de la terapia, luego de la reanimación y el diagnóstico etiológico son la detención de la hemorragia y la prevención de la recurrencia. En este capítulo se revisará específicamente el manejo de la HDA no variceal.

1. Terapia Farmacológica

Los mecanismos de la coagulación se alteran en un ambiente ácido, influyendo en la tendencia a resangrar de las lesiones de la mucosa gastroduodenal. Las drogas antisecretoras podrían reducir la frecuencia de resangrado en la HDA no variceal, pero para lograr este objetivo es crucial mantener el pH intragástrico sobre 6, efecto hasta ahora sólo demostrado con el uso de los inhibidores de bomba de protones (IBP) en infusión continua (población caucásica) o **en** bolos (población asiática). **Las diferencias son debidas probablemente a la** diversidad en la metabolización de la droga (genético) y en la **prevalencia** de infección por H. pylori. Los antagonistas de receptores H2 de la histamina no han demostrado eficacia en este sentido. El uso de IBP es costo-efectivo sólo en pacientes **con** alto riesgo de resangrado, por lo que su utilización se reserva para estos pacientes, que son **los que** han recibido terapia endoscópica. Estudios clínicos han demostrado que el uso en bolo de omeprazol de 80mg seguido de una infusión continua de 8mg/h por 72 horas reduce significativamente el riesgo de resangrado,

necesidad de cirugía de urgencia y mortalidad. En nuestro centro recomendamos iniciar omeprazol en bolo de 80 mg ev, y luego continuar con 40 mg c/6 hrs ev por 48 – 72 hrs. Posteriormente se debe continuar con 20 mg c/12 hrs vo. Otros medicamentos, como antifibrinolíticos, somatostatina, octeotride o ácido tranexámico no han demostrado su eficacia en la HDA no variceal.

Para pacientes con HDA quienes requieren AINEs, se sugiere preferir asociar un IBP con un COX-2 para reducir el riesgo de resangrado. En pacientes con HDA **que** requieran profilaxis cardiovascular deben comenzar a recibir aspirina otra vez tan pronto como los riesgos cardiovasculares superen los riesgos gastrointestinales (usualmente dentro de 7 días). La aspirina asociada a IBP es preferida sobre clopidogrel (solo) para reducir resangrado. Se debe considerar que el uso de IBP puede interactuar con el clopidogrel llevando a reducir la actividad antiplaquetaria, aunque un reciente estudio prospectivo randomizado que evaluó asociar IBP al uso de clopidogrel y aspirina demostró que el omeprazol reduce la tasa de HDA, sin afectar el efecto del clopidogrel. La recomendación de la ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document es utilizar IBP en pacientes con antiagregantes que tengan historia de HDA o múltiples factores de riesgo para HDA.

2. Terapia Endoscópica

El tratamiento endoscópico logra hemostasia en la mayoría de los casos, disminuyendo además el riesgo de resangrado, la necesidad de cirugía de urgencia y la mortalidad (Tabla 9). El tratamiento endoscópico está indicado en los pacientes con alto riesgo de resangrado hemorragia activa (Forrest IA y IB) y con hemorragia reciente con vaso visible (Forrest IIA). El tratamiento endoscópico del coágulo adherido resistente a una vigorosa irrigación (Forrest IIB) se debería considerar. El beneficio podría ser mayor en pacientes con algún otro predictor clínico de alto riesgo de resangrado (Edad mayor, comorbilidades, hospitalizado al momento del sangrado). El tratamiento endoscópico de lesiones de bajo riesgo de resangrado (<10%) con mácula plana (Forrest IIC) o fondo limpio (Forrest III) no estaría recomendado.

Existen variadas técnicas de hemostasia endoscópica agrupadas en inyectoterapia (adrenalina, fibrina + trombina), coagulación termal (sondas de calor, electrocoagulación bipolar, coagulación con argón plasma), mecánicas (endoclips) y recientemente un nuevo agente hemostático (Hemospray®, polvo inorgánico), todas alternativas eficaces en lograr hemostasia inicial, pero con diferencias en la frecuencia de resangrado.

Tabla 9. Meta-análisis de efectos de la terapia endoscópica sobre los riesgos asociados a la HDA (Adaptado de Cook DJ et al)

Riesgos	Reducción respecto al grupo control (%)	Odds Ratio (95% CI)
Hemorragia persistente o recurrente	69	0.38(0.32 -0.45)
Cirugía de Urgencia	62	0.36(0.28 -0.45)
Mortalidad	30	0.55(0.40 -0.76)

La recomendación actual es la combinación de dos métodos hemostáticos (inyección salina con adrenalina asociada a termocoagulación y/o clip), con tasas de éxito inicial que fluctúan entre 85%-95%. Sin embargo, entre un 7%-16% de los casos podría resangrar pese a un exitoso tratamiento endoscópico dual inicial. En estos casos, un segundo intento de hemostasia endoscópica está indicado debido a que presenta resultados comparables y con riesgos menores que los de la cirugía de urgencia. Un segundo episodio de resangrado es considerado generalmente como indicación de cirugía.

El "second look" endoscópico (24-48h) **es** útil en **pacientes seleccionados,** con alto riesgo de resangrado, pero no es rutinariamente recomendado.

Aunque **algunos** pacientes pueden ser dados de alta **precozmente** después de una EDA, los pacientes de alto riesgo **deberían permanecer** hospitalizados al menos 72 horas **después** de la hemostasia.

Diagnóstico de *Helicobacter pylori.* La erradicación del HP ha demostrado ser significativamente más efectiva que la terapia con IBP sola en prevenir el resangrado por ulcera péptica. Es por eso que **se** recomienda investigar la presencia de HP en todos los pacientes con úlcera péptica, y si está presente, se debe tratar y confirmar su erradicación. Los test para HP (ureasa, test del aliento o biopsia) realizados durante el episodio agudo presentan a menudo resultados falsamente negativos, alrededor de 25-55%. Esto es probablemente atribuible al tratamiento con IBP administrado al ingreso y a la presencia de sangre en el estómago. Por lo tanto, todo test negativo para HP, realizado en fase aguda de la hemorragia, debe ser confirmado mediante un segundo test diferido realizado en condiciones óptimas.

3. Cirugía

En **algunos casos** es conveniente realizar cirugía **precoz,** en vez de terapia endoscópica. La elección de la cirugía depende de la localización del sangrado y **de** la presencia de comorbilidades. La ubicación del sangrado es crítica para la planificación **del procedimiento**. Las indicaciones de cirugía en el manejo del paciente con HDA no variceal se muestran en la Tabla 10.

La indicación más frecuente es el **sangrado** recurrente, luego de dos intentos **fallidos** de obtener hemostasia endoscópica. La cirugía de urgencia ocupa un lugar secundario en el manejo de la HDA debido a su alto riesgo, pero cuando está indicada, es importante realizarla oportunamente, evitando el deterioro progresivo determinado por la hemorragia persistente, que contribuye a aumentar aún más **la morbimortalidad**.

También debe considerarse como una alternativa terapéutica de hemorragia recurrente o persistente el uso de radiología intervencional, con embolización selectiva de los vasos causantes de la hemorragia, esto obviamente depende de los recursos de cada centro y **de los** algoritmos de manejo, los **que** deben ser claros y estandarizados para lograr los mejores resultados en estos pacientes.

Tabla 10. Indicaciones de Cirugía en HDA no variceal

Indicaciones
HDA masiva exsanguinante, no estabilizable con volumen
HDA masiva, con endoscopía de urgencia no disponible
Terapia endoscópica no indicada: • Vaso >3mm, con hemorragia torrencial (especialmente cara posterior del bulbo y curva menor gástrica alta) • Fístula aorto-entérica
Hemorragia persistente a pesar de terapia endoscópica
Hemorragia recurrente (2 episodios) a pesar de terapia endoscópica
HDA con otra indicación quirúrgica: • Perforación • Obstrucción
Sospecha de malignidad

Referencias consultadas

1. Lu Y, Chen Y, Barkun A. Endoscopic Management of Acute Peptic Ulcer Bleeding. Gastroenterol Clin N Am 2014;43:677–705
2. Bryant RV1, Kuo P, Williamson K, Yam C, Schoeman MN, Holloway RH, Nguyen NQ. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2013 Oct;78(4):576-83.
3. Lau J, Barkun A, Fan D, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. Lancet 2013; 381: 2033–43
4. Laine L, Jensen D. Management of Patients With Ulcer Bleeding. Am J Gastroenterol 2012;107:345-360.
5. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. Gut. 2011 Oct; 60(10):1327-35.
6. Sung J. et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gut 2011;60:1170-1177.
7. Crovari F, Manzor V. Hemorragia Digestiva Alta. Manual de Patología Quirúrgica 2014: Pag 152.
8. Barkun A, Bardou M, Kuipers E, Sung J, Hunt R, Martel M, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Ann Intern Med. 2010; 152:101-13.
9. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. Critical Care 2004; 8:373-381.
10. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northerfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut. 1996; 38(3):316-321
11. Villanueva C., et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. N Engl J Med 2013; 368:11-21.
12. Kumar R,Mills A., MD, Angela M. Gastrointestinal Bleeding. Emerg Med Clin N Am 2011;29: 239–252

Anexo

Requisitos para endoscopia de urgencia en HDA
1. Consentimiento Informado: • Aceptación del paciente y/o familiar responsable • Riesgos específicos a discutir (<1%): aspiración, perforación, inducción de hemorragia, infección, arritmias etc
2. Hemodinamia compensada: • Aporte de volumen (previo y durante el procedimiento) hasta asegurar perfusión tisular mínima.
3. Monitorización hemodinámica: • Registro ECG continuo • Control frecuente o continuo de PA • Oximetría de pulso
4. Protección de vía aérea: • Aspiración faríngea intermitente. • Intubación orotraqueal si existe compromiso de conciencia, hematemesis muy abundante o insuficiencia respiratoria.
5. Pre-medicación: • Anestesia tópica faríngea • Sedación mínima y gradual, excepto en pacientes intubados.
6. Endoscopista: • Experiencia en endoscopia terapéutica (incluyendo sangrado variceal) • Ayudante entrenado
7. Equipamiento apropiado: • Endoscopio de canal ancho o con doble canal • Disponibilidad de al menos 2 métodos hemostáticos: inyectoterapia, termocoagulación, hemoclips, ligadura, hemospray entre otros
8. Apoyo quirúrgico y/o radiológico intervencional disponible

CÁNCER GÁSTRICO

Oscar Corsi Sotelo

Rodrigo Mansilla Vivar

Alberto Espino Espino

Resumen

La histología más frecuente de Cáncer Gástrico (CG) es el adenocarcionoma gástrico. Aunque la incidencia de CG ha descendido a nivel mundial, persiste como una de las principales causas de mortalidad por malignidad en el mundo y nuestro país. Desafortunadamente el diagnóstico en nuestro país sigue siendo tardío con un mal pronóstico. Desarrollar estrategias de diagnóstico precoz permitiría mejorar esta situación. Dentro de los factores de riesgo destaca la infección por *Helicobacter pylori* que conduce a algunos tipos de CG, en particular al adenocarcinoma según la Secuencia de Correa. Según el compromiso de la mucosa gástrica, los CG se pueden clasificar en CG precoz y avanzado, lo cual tendrá repercusiones en el tratamiento y pronóstico. El principal tratamiento curativo es la cirugía radical, sin embargo, procedimientos endoscópicos han surgido como alternativa en los CG precoces con excelentes resultados. Hoy el CG está incluido dentro de las Garantías Explícita en Salud.

Definición

Las neoplasias malignas del estómago incluyen el adenocarcinoma gástrico, linfomas de MALT (*Mucosal associated linfomatoid tissue*), carcinoide, sarcoma, tumores estromales como el GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*), carcinomas escamosos, lesiones metastásicas, etc. En este capítulo nos referiremos al adenocarcinoma gástrico, el más frecuente de este grupo.

Epidemiología

La incidencia del CG ha descendido a nivel mundial a razón de 3 a 4% anual, pero algo menor en América Latina (-1,6 a -2,6%/año). A pesar de lo anterior, persiste como uno de los cánceres más frecuentes en el mundo, en particular Japón, China, Chile e Irlanda, con tasas mundiales de incidencia y mortalidad estimada de 12/100.000 y 9/100.000 respectivamente.

Destacan diferencias según área geográfica, siendo mayor la incidencia y mortalidad en países asiáticos y latinoamericanos (además se describe una gradiente hacia el sur dentro de las regiones); según grado de desarrollo, siendo mayor en países de bajo y medio desarrollo humano; y según sexo, con mayores tasas en hombres, independiente de los factores anteriores.

En el caso de Chile, la tasa de mortalidad por CG presentó un descenso hasta el año 2000 y desde entonces se ha mantenido estable (19/100.000). Es la primera causa de muerte oncológica en hombres (26/100.000) y la tercera en mujeres (13/100.000). Además, existen variaciones geográficas, siendo menor en los extremos y mayor en la zona central del país, alcanzando el máximo en las regiones de la Araucanía, Los Ríos y Maule.

Factores de riesgo

1. Dietéticos

Una dieta rica en nitratos, sal, carne procesada, alimentos ahumados y conservados en vinagre y baja antioxidantes (frutas y verduras) se ha asociado el desarrollo de adenocarcinoma gástrico.

Se hipotetiza que estos factores tendrían un potencial carcinógenico directo o por la inducción de gastritis atrófica permitirían la colonización con bacterias capaces de convertir los nitritos en compuestos N-nitrosos como nitrosaminas, que son carcinogénicos.

2. Infecciosos

a. ***Helicobacter pylori*** **(HP)**: Esta bacteria Gram negativo microaerófila ha sido asociada al desarrollo de Adenocarcinoma, Linfoma MALT gástrico y úlcera péptica, por lo que fue declarada carcinógeno tipo 1 para desarrollo de Adenocarcinoma gástrico en 1994 por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC). La infección por HP es necesaria, pero no suficiente, para desarrollar CG.

En Chile el 73% de la población general es portadora de H. pylori.

Se estima que entre el 36 a 47% de los CG son atribuible a HP, con un riesgo que aumenta 3 a 6 veces. El CG puede aparecer incluso cuando ha desaparecido la infección.

Sin embargo, una minoría de los pacientes infectados desarrollan CG, por lo que se postula que múltiples factores como la respuesta inmune del huésped, la cepa de HP, la

capacidad de agresión de la mucosa gástrica y la duración de la infección modularían su potencial carcinógeno (Figura 1).

Por ejemplo, aquellas cepas de H. pylori secretoras de toxina vacuolizante (VacA), antígeno asociado a citotoxina (CagA) y adhesina a grupo sanguíneo Lewis (BabA) se han asociado a adenocarcinoma gástrico distal. A su vez, Fosfolipasa C epsilon 1 (PLCE1) está aumentado en pacientes con cáncer cardial.

Por ahora, una reciente revisión sistemática describe 11 oncogenes asociados al desarrollo de determinados tipos de CG en pacientes infectados por HP.

La Secuencia de Correa se ha propuesto como modelo histopatogénico, la cual se explica en profundidad posteriormente.

b. **Virus Epstein–Barr (VEB):** Se ha descrito entre el 4 y 16% de los CG en las distintas series. Sin embargo, su rol como carcinógeno no es claro.

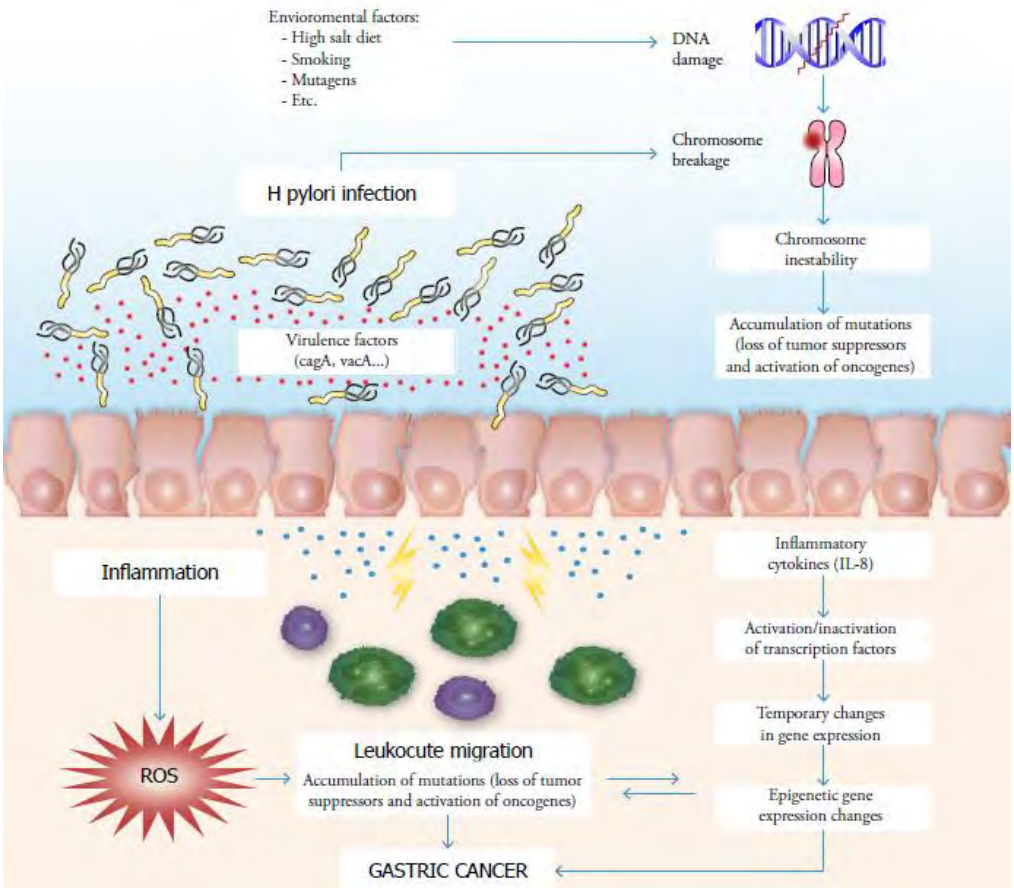


Figura 1. Interacciones entre inflamación, infección por *H. pylori* y epitelio que conducen al desarrollo de CG. Imagen obtenida de Graham 2015.

3. Demográficos

En nuestro país la mortalidad de CG aumenta con la edad, siendo más afectadas la séptima y octava década, presenta una relación hombre mujer de 2,6:1 y hay mayor riesgo en NSE bajos.

4. Cirugía gástrica

En pacientes sometidos a una gastrectomía subtotal existe un mayor riesgo de desarrollar un CG 15 a 20 años posterior a la cirugía. Este riesgo sería mayor en resecciones antes de los 50 años de edad y con anastomosis Billroth II.

Las causas de este mayor riesgo serían la hipoclorhidria con el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano, el reflujo crónico biliar y de enzimas pancreáticas (que son potentes irritantes de la mucosa gástrica) y atrofia de la mucosa fúndica por ausencia de estímulos de hormonas antrales, principalmente la gastrina. Por esto, los pacientes deben ser controlados con endoscopía digestiva alta y biopsia rutinariamente.

5. Tabaquismo

Se calcula que aumenta el riesgo 1,5 veces, siendo mayor el efecto en hombres. Esto disminuiría a los 10 años de suspensión. Un estudio europeo estima que el 18% de los CG son atribuibles al tabaquismo.

6. Obesidad

7. Lesiones premalignas

a. Atrofia gástrica. Se define como la pérdida de tejido glandular especializado, la cual puede ser según su ubicación:

i. Multifocal: más común, asociada a infección por HP. Suele presentar metaplasia intestinal. Correspondería a la primera lesión histopatológica que inicia la cascada de lesiones preneoplásicas. Se estima una incidencia anual de CG de 0,1%.

ii. Difusa: (inducida por autoinmunidad) asociada a células antiparietales y anticuerpos anti factor intrínseco. Se localiza en fondo y cuerpo. Se asocia a anemia perniciosa. El aumento de riesgo es menor que en la atrofia multifocal, probablemente por menor compromiso inflamatorio sobre la mucosa.

b. Metaplasia intestinal. Es el desarrollo de glándulas de fenotipo intestinal (cilíndricas con chapa estriada y muy escasas células caliciformes) en la mucosa gástrica. Al igual que en la gastritis atrófica, el reemplazo de glándulas provoca una disminución de la secreción gástrica con la consecuente hipoclorhidria. Mientras mayor es el área de atrofia y metaplasia, mayor es el riesgo de CG. Se estima una incidencia anual de CG de 0,25%.

El 80% de los CG de tipo intestinal están asociados a metaplasia en el tejido circundante. Por otra parte, los cánceres de tipo difuso no tienen una incidencia aumentada de metaplasia intestinal.

c. Displasia gástrica. Corresponden a una combinación variable de alteraciones microscópicas confinadas a las glándulas sin cruzar la membrana basal a consecuencia de una maduración epitelial y proliferación celular anormal. Por ejemplo, se observan núcleos hipercromáticos, alargados, pseudoestratificados, a veces pérdida de la polaridad de las células y ramificación anormal de las estructuras tubulares. Se conoce también como neoplasia intraepitelial.

Según el grado de la displasia leve, moderada a severa progresan a CG el 10-20%, 20-40% y 75-100% de las displasias gástricas a dos años. Dado el elevado riesgo de CG se recomienda que pacientes con displasia leve sean seguidos estrechamente y aquellos con displasia severa sean resecados por endoscopía o cirugía.

Actualmente se sugiere clasificar la displasia de acuerdo a la Clasificación de Viena revisada, que originalmente surgió para aunar la nomenclatura usada en Japón y los países occidentales. Esto permite adoptar una conducta clínica según los hallazgos (Tabla 1).

d. Adenomas gástricos. Son tumores benignos con forma de pólipo sésil, ubicado casi siempre en el antro que generalmente se origina en mucosa con metaplasia intestinal Todos los adenomas gástricos presentan un riesgo de malignización, especialmente aquellos mayores de 1 cm. Por este motivo se recomienda su extirpación y control.

8. Anemia perniciosa

Secuela de la gastritis crónica atrófica autoinmune. El riesgo de CG varía según la duración de la enfermedad y la ubicación geográfica. Se estima que 5-10% de los pacientes con anemia perniciosa desarrollarán CG. La atrofia lleva a una aclorhidria que predispone a sobrecrecimiento bacteriano y con ello formación de componentes nitrosos y elevación de gastrina.

9. Genética

En una revisión sistemática publicada recientemente se identifican 11 polimorfismos en 10 genes asociados con susceptibilidad a desarrollar CG en distintos subgrupos (etnias, estatus infección por HP, ubicación o tipo histológico del CG)

Factores protectores

1. Efecto de las migraciones

Migrar de zona de alto a bajo riesgo de CG reduciría el riesgo en segundas y terceras generaciones de migrantes. Esto sería por cambios en el estilo de vida y exposición a factores ambientales.

2. AINEs y Aspirina

Se ha descrito que el uso regular de AINEs y Aspirina reduciría el riesgo de CG, efecto que sería mayor en infectados con HP. Esto se ha explicado por la inhibición en la producción de las Ciclooxigenasa 1 y 2 a partir de las vías dependientes e independientes de prostaglandinas.

Tabla 1. Clasificación de Viena revisada (OMS) de las neoplasias epiteliales gastrointestinales.

Categoría	Diagnóstico	Manejo clínico
1	Negativo para displasia	Seguimiento opcional
2	Indefinida para displasia	Seguimiento
3	Neoplasia mucosa de bajo grado (BG) Adenoma BG (lesión focal) Displasia BG (sin lesión focal)	 Resección endoscópica Seguimiento
4	Neoplasia mucosa de alto grado (AG) 0.1 Adenoma/displasia AG 0.2 Carcinoma no invasivo (Carcinoma in situ) 0.3 Sospecha carcinoma invasivo 0.4 Carcinoma intramucoso	Resección endoscópica o quirúrgica
5	Carcinoma con invasión submucosa	Resección quirúrgica

Etiopatogenia

El modelo histopatogénico más aceptado actualmente corresponde a la Secuencia de Correa. Este consiste en el desarrollo de lesiones a partir de la inflamación en la mucosa gástrica que puede ser modulada a largo de muchos años por factores genéticos, dietéticos y ambientales (Figura 2).

El proceso inicia con la infección por HP que desencadena una inflamación gástrica crónica. Posteriormente progresa con atrofia de la mucosa gástrica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente sobreviene el desarrollo del adenocarcinoma. Los tumores con esta evolución histológica generalmente corresponden a los de tipo intestinal y se ubican en la mitad distal.

El antecedente familiar de primer grado de CG aumenta 1,5 a 3 veces el riesgo.

El CG hereditario da cuenta del 1 a 3% de los casos. Se conocen factores hereditarios que aumentan el riesgo y alteraciones genéticas en la mucosa gástrica que la haría más susceptible frente a agentes carcinogénicos. Dentro de estas destaca la mutación del gen p53, que es la más frecuentemente identificada (60-70%). Otras mutaciones reconocidas son deleciones y supresiones del gen FHIT (60%), el gen APC (50%) y del DCC (50%). Adicionalmente, aproximadamente un 30% de los casos de CG hereditario difuso se asocia a una mutación en el gen de la E-cadherina.

Algunas neoplasias hereditarias como el Síndrome de Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposo (NPHCC), la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Sd. Peutz Jeghers, entre otras, se asocian a un mayor riesgo de CG.

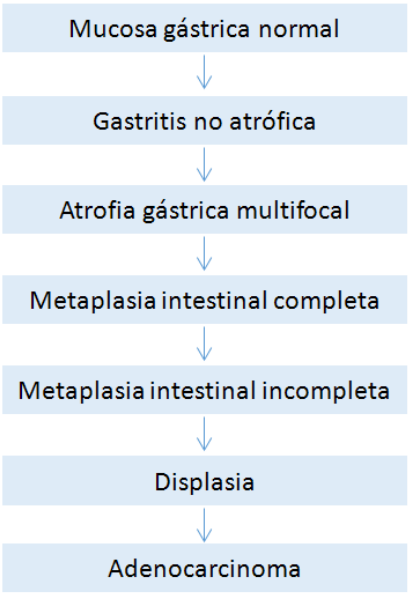


Figura 2. Esquema del modelo secuencial de lesiones gástricas hasta el CG. Obtenido de Correa, 2011.

Histopatología y morfología

El 85% de las neoplasias malignas del estómago son adenocarcinomas, es decir, tumores derivados del epitelio glandular. Los otros carcinomas epiteliales (ej. Carcinoma células en anillo de sello, tubular, etc), Linfomas de MALT (*Mucosal Associated Linfomatoid Tissue*) y los tumores estromales como el GIST (*Gastrointestinal Stromal Tumors*) y leiomiosarcomas, dan cuenta del 15% restante (Figura 3).

Figura 3. Lesión extensa, proliferante y ulcerada con coágulos recientes en cara anterior y antro que corresponde a un linfoma difuso de células B grandes de alto grado.

Para los adenocarcinomas, existe la clasificación de Lauren que los distingue en dos tipos histológicos:

1. Tipo intestinal

Habitual en regiones con alta incidencia de CG (forma epidémica), en pacientes de edad mayor y dependiente de factores ambientales. Su incidencia mundial se encuentra en disminución.

Se caracteriza por la tendencia a formar glándulas con células similares a las intestinales, en general bien diferenciados. Se produce en todo el estómago, incluido el cardias, con lesiones macroscópicas bien delimitadas. Sigue una secuencia ordenada de lesiones hasta el CG previamente descritas y su diseminación es preferentemente hematógena.

2. Tipo difuso

Tiene una incidencia algo más constante en diferentes regiones del mundo (forma endémica) y su desarrollo parece estar más determinado por factores individuales. Se ve más en pacientes jóvenes, sin historia de gastritis.

Está formado por células poco cohesionadas, sin estructura glandular, con límites macroscópicos poco definidos. No sigue una progresión histopatológica ordenada. Con mayor frecuencia se ubica en el antro y curvatura menor. Su diseminación es preferentemente linfática y presenta un peor pronóstico (Figura 4).

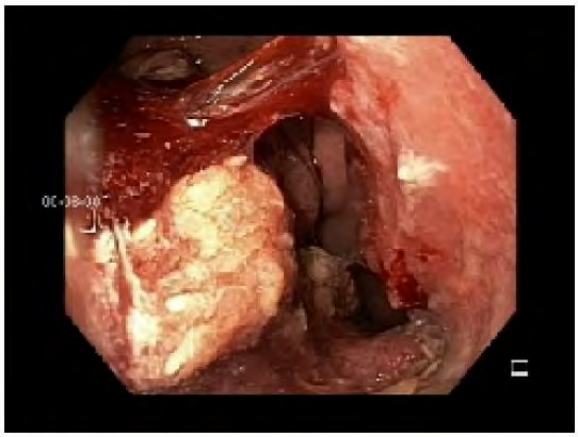


Figura 4. Lesión en curvatura menor friable, de aspecto irregular con zonas necróticas que corresponde a un carcinoma sólido poco diferenciado con abundante estroma linfoide, infiltrante en mucosa gástrica

Por otra parte, lo adenocarcinomas gástricos pueden ser clasificados según el nivel de invasión de la mucosa gástrica. Esta clasificación tiene gran relevancia en las opciones terapéuticas y el pronóstico.

1. Cáncer gástrico incipiente o precoz

Es aquel tumor que se encuentra limitado a la mucosa o submucosa sin sobrepasarla, independiente del compromiso ganglionar (T1+cualquier N).

Se distinguen las lesiones intramucosas (T1a) y submucosas (T1b). La mucosa gástrica, a diferencia de la submucosa, no presenta vasos linfáticos, lo cual explica su menor posibilidad de diseminación al momento del diagnóstico (3%), con respecto a los que comprometen la submucosa (15-20%). Las formas macroscópicas del CG incipiente se observan en la Figura 5.

2. Cáncer gástrico avanzado

Es aquel tumor que invade hasta la muscular propia o más allá. El riesgo de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico varía de acuerdo a la profundidad de invasión en la pared: muscular propia 40%, subserosa 70%, serosa 90%.

Macroscópicamente se clasifican según la escala de Borman esquematizada en la Figura 6. Los tipos I y II se asocian al tipo intestinal, mientras los tipos III y IV al tipo difuso.

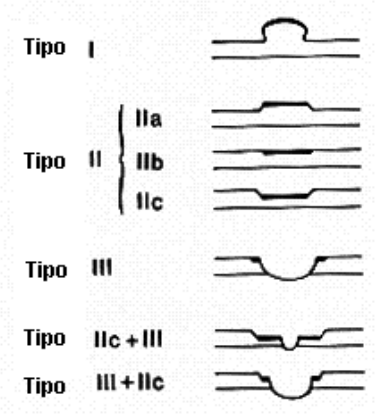


Figura 5. Esquema de clasificación de Paris para CG incipiente.

Figura 6. Esquema de clasificación de Bormann para CG avanzado.

La diseminación del CG puede seguir las vías hematógena, celómica o linfática.

Las metástasis a distancia se ubican preferentemente en hígado, peritoneo, pulmones, huesos y cerebro.

Prevención primaria

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Dada la asociación descrita entre HP y CG, se ha propuesto que la prevención de la infección por HP y la erradicación antes del desarrollo de lesiones serían métodos de prevención primaria.

En poblaciones de alto riesgo, como nuestro país, el tamizaje y erradicación de HP como intervención para la reducción de riesgo de CG ha demostrado beneficios, sin embargo, no se ha estudiado su costo-efectividad. Una revisión sistemática calcula que la erradicación de HP en población asiática asintomática reduce la incidencia de cáncer gástrico con un (RR 0,66).

Los beneficios de la erradicación serían mayores mientras menos daño histológico exista, es decir, la reducción del riesgo de CG en pacientes con gastritis por HP sería mayor que en aquellos con lesiones premalignas.

Actualmente se recomienda detectar HP mediante test de ureasa rápido y/o histología y erradicar en todos los pacientes sometidos a Endoscopía digestiva alta (EDA). Los esquemas de erradicación se discuten en el capítulo correspondiente.

Otras medidas no profundizadas en este capítulo incluyen cambios en el estilo de vida como dieta y actividad física y suspensión del tabaquismo.

Prevención secundaria

Los beneficios y costo-efectividad de estrategias de tamizaje no están claros, en particular en población asintomática. Sin embargo, un programa de tamizaje oportuno para la detección y seguimiento de lesiones premalignas podría mejorar el pronóstico del CG en Chile.

1. Detección precoz del CG

La experiencia japonesa centrada en sujetos > 40 años, consiste en cuestionario de riesgos, estudio radiográfico con bario y medición de pepsinógeno, para posteriormente realizar EDA si se encuentra alguna alteración. El programa detecta aproximadamente 1 caso por cada 800 pacientes examinados, la mitad de ellos en etapa temprana, lo que explica la reducción en mortalidad en estudios caso-control.

Una iniciativa chilena con una rama de tamizaje en población general y otra en población sintomática requirió 230 EDA por cada CG detectado en el grupo general, alcanzando un 15% de diagnóstico en estadio precoz. Mientras que otro estudio chileno, esta vez para población sintomática mayor de 40 años derivada a atención secundaria, requirió 58 EDA por cada CG detectado, alcanzando un 20% de diagnóstico de CG incipiente. Estas diferencias se explican por las características de las poblaciones estudiadas.

La recomendación actual focaliza el estudio mediante EDA en población sintomática mayor a 40 años o de cualquier edad con antecedentes familiar de CG. Se debe recordar que la EDA es un examen invasivo, por lo tanto posee algunos riesgos, y no está exenta de error diagnóstico.

El diagnóstico de lesiones premalignas por EDA tiene un rendimiento limitado, por lo cual es necesario realizar estudio histológico de cuerpo y antro según el protocolo de Sydney (5 biopsias: 2 en antro y cuerpo y una en el ángulo) (Figura 7).

Figura 7. Mucosa en empedrado en forma concéntrica en antro hasta píloro que corresponde a Metaplasia intestinal y focos de displasia de bajo grado.

Actualmente en Chile, la estrategia de detección precoz de CG está dentro del plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) para adultos sintomáticos. Las indicaciones de EDA de acuerdo a la recomendación MINSAL se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones MINSAL de EDA para el tamizaje selectivo en adultos sintomáticos como método de detección precoz del CG.

Se recomienda realizar EDA en todo paciente que cumpla con:	
Edad ≥ 40 años y:	Epigastralgia > 15 días de duración asociado o no a: – Hemorragia digestiva (hematemesis o melena) – Anemia de causa no precisada – Baja de peso no aclarada – Sensación de plenitud gástrica, principalmente post prandial – Compromiso del estado general (astenia, adinamia y anorexia) – Disfagia
Edad ≥ 40 años y:	Antecedente de: – Gastrectomía hace más de 15 años – Familiar directo con historia de cáncer digestivo

2. Categorización del riesgo de CG

El riesgo de CG depende de la infección por HP y la presencia, intensidad y extensión de lesiones preneoplásicas. Se han creado sistemas para etapificar el riesgo según los hallazgos histológicos como *Operative Link of Gastritis Assessment* (OLGA) y *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment* (OLGIM), pero aún carecen de validación predictiva. El objetivo es estimar el riesgo de presentar CG y evaluar la necesidad de seguimiento endoscópico y su periodicidad.

3. Erradicación de *Helicobacter pylori*

Se recomienda la erradicación de HP en todos los pacientes que presenten lesiones preneoplásicas o CG precoz como parte de la prevención secundaria. La reducción del riesgo de CG dependerá de la extensión y grado de compromiso de la mucosa gástrica al momento de la erradicación, persistiendo parte del riesgo en algunos casos.

Si persiste la infección por HP en pacientes con CG precoz tratado endoscópicamente, el riesgo anual de desarrollar lesiones metacrónicas es 1-4%, mientras que luego de la erradicación de HP el riesgo cae 3 veces aproximadamente.

4. Seguimiento endoscópico

El intervalo de seguimiento debe ajustarse al riesgo estimado de CG – por presencia de lesiones premalignas, tabaquismo o antecedente familiar de CG - para así aumentar la probabilidad de diagnosticar CG incipiente.

Si bien no existen estudios controlados que demuestren beneficios en mortalidad, el seguimiento endoscópico sí permite detectar más casos de CG y en estadios más precoces. Aún no está claro cuál es el intervalo óptimo de seguimiento; en la Tabla 3 se presenta las recomendaciones de la Asociación Chilena de Endoscopía Digestiva (ACHED) de acuerdo al puntaje de los scores OLGA y OLGIM y otras características clínicas.

Tabla 3. Programa de tamizaje endoscópico según grupo de riesgo de CG recomendado por la Asociación Chilena de Endoscopía Digestiva (ACHED). Tabla modificada de Rollán et al, 2014.

Grupo	Riesgo futuro CG	Intervalo control
OLGA/OLGIM 0, *H. pylori* (-)	Muy bajo	Sin control
OLGA/OLGIM 0, *H. pylori* (-), Familiar directo con CG	Bajo	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0, *H. pylori* refractario a erradicación con gastritis de predominio antral	Bajo	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I-II	Moderado	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM III-IV	Alto	EDA anual
Displasia bajo grado, sin lesión focal detectable	Alto	EDA anual
Displasia alto grado, sin lesión focal detectable	Muy alto	EDA cada 6 meses

Tabla 4. Diferencias entre EDA diagnóstica habitual y EDA en programa de tamizaje CG. Tabla modificada de Rollán et al, 2014.

	EDA diagnóstica	EDA programa tamizaje CG
Objetivos	Buscar causa de síntomas Detectar atrofia gástrica y metaplasia intestinal	Detectar CG incipiente Definir riesgo de CG
Preparación	Ayuno	Ayuno Mucolíticos pre EDA
Equipo	Endoscopio estándar	Endoscopio de alta resolución Disponibilidad de tinciones Deseable cromoscopía digital
Técnica	Exploración completa Test de ureasa Biopsia de lesiones sospechosas Biopsia protocolo Sydney según edad	Exploración completa Test de ureasa Búsqueda de lesiones inaparentes Cromoscopía Biopsias según protocolo de Sydney
Tiempo	15-30 min	30-45 min
Reporte	Descripción estándar Registro imágenes de eventuales lesiones	Descripción estándar Registro estandarizado de imágenes
Control	No programado Según patología	Programado Según riesgo de CG
Endoscopista	Entrenamiento estándar	Entrenamiento específico en detección de CG incipiente

En el caso de ausencia de lesiones premalignas, tras la erradicación de HP el riesgo de CG es tan bajo que no justifica seguimiento, aunque la tasa de reinfección no ha sido bien estudiada en Chile. En el caso de paciente con antecedente familiar de primer grado con EDA normal, se recomienda repetir EDA cada 5 años.

La EDA para el seguimiento endoscópico tiene algunas particularidades para así detectar CG incipiente (Tabla 4).

Manifestaciones clínicas

El CG en sus estadios iniciales es asintomático en 80% de los casos. Cuando se presentan síntomas, éstos son leves e inespecíficos, tales como dispepsia, náuseas, anorexia, saciedad precoz o dolor de carácter ulceroso. Otros síntomas como hemorragia digestiva alta, dolor abdominal o pérdida de peso están en menos del 2% de los casos.

En las etapas más tardías se puede presentar con dolor abdominal y baja de peso en el 60%, nauseas o vómitos y anorexia en 30%, disfagia, anemia ferropriva, hemorragia

digestiva y saciedad precoz en 20%. Una masa abdominal palpable es poco frecuente.

Cabe destacar que la forma de presentación varía según la localización anatómica del tumor y el compromiso de otros órganos. En los tumores del tercio superior es más habitual la disfagia como forma de presentación, debido al compromiso de la unión gastroesofágica. Los tumores del tercio medio alcanzan grandes tamaños sin generar síntomas dada la distensibilidad gástrica, lo cual condiciona una consulta más tardía. Por último, los tumores del tercio inferior o antrales, especialmente los más distales, pueden presentarse como un síndrome pilórico.

Hasta un 10% de los pacientes se presentan con signos de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, con signos como ascitis (carcinomatosis peritoneal), ictericia, Signo de la Hermana María José (metástasis cutáneas periumbilicales), Anaquel de Blumer (engrosamiento del fondo de saco rectovesical o rectovaginal al tacto rectal), Ganglio de Virchow (adenopatía supraclavicular izquierda) o metástasis ovárica, denominada tumor de Krukenberg. Además, puede ocurrir un síndrome de pseudo-acalasia si hay compromiso de plexo de Auerbach por extensión local.

Finalmente, los síndromes paraneoplásicos son raros como presentación inicial.

Estudio diagnóstico

La ausencia de síntomas o la baja especificidad de estos en las etapas iniciales dificultan el diagnóstico precoz del CG. En este contexto, en Chile el diagnóstico de CG incipiente no supera el 15%, mientras que cerca de un 40% de los pacientes presentan enfermedad diseminada al diagnóstico.

Ante la sospecha clínica, la Endoscopía digestiva alta (EDA) es *gold standard* para el diagnóstico de CG. Sus objetivos son explicar los síntomas y detectar CG incipiente. Sus ventajas son visualizar la lesión, definir su localización y evaluar su extensión dentro del estómago y al esófago, píloro o duodeno. Además, permite realizar biopsia a toda lesión sospechosa o posiblemente maligna para confirmar el diagnóstico y definir invasión de pared gástrica. Se sugiere el protocolo de Sydney para la toma de muestras. Entre sus desventajas se encuentra que el diagnóstico puede depender de la técnica endoscópica y ser un procedimiento invasivo.

La EDA se puede complementar con cromoendoscopia que mejora la caracterización de lesiones focales o con endosonografía para investigar la profundidad de la infiltración con gran exactitud (aproximadamente un 85% en manos expertas), además de ayudar en la interpretación de las adenopatías.

El estudio radiológico con doble contraste ha perdido parte importante de su utilidad.

Una vez confirmado el diagnóstico se continúa con el estudio de diseminación por medio de exámenes de laboratorio (hemograma, VHS, perfil bioquímico, estudio de coagulación) e imágenes.

El estudio por imágenes dependerá de la disponibilidad de técnicas. La aproximación en nuestro centro es con tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis para determinar la extensión, etapificación y/o resecabilidad de la lesión primaria y buscar compromiso a distancia. Si presenta algún hallazgo, el estudio se complementa con tomografía por emisión de positrones (PET CT).

Otras alternativas son la TC de abdomen más una radiografía de tórax. La resonancia magnética ofrece ventajas en el diagnóstico diferencial de nódulos retroperitoneales, peripancreático o hepático o ante la sospecha de recurrencias de esta localización.

En pacientes seleccionados con tumores extensos (ej: linitis plástica) o en aquellos con líquido libre peritoneal, puede ser útil abordarlos inicialmente por una laparoscopía exploradora previo a una resolución quirúrgica definitiva, con el fin de evitar una laparotomía innecesaria. En ocasiones la resecabilidad o irresecabilidad de un tumor se establece solo en la laparotomía.

Por el momento, no existen biomarcadores de utilidad clínica demostrada, aunque están en estudio marcadores para tamizaje y de seguimiento tumoral post tratamiento.

El CG se encuentra dentro de las patologías incorporadas por el GES, con garantía de acceso desde el momento de la sospecha diagnóstica. En este contexto, se ha construido el flujograma presentado en la Figura 8.

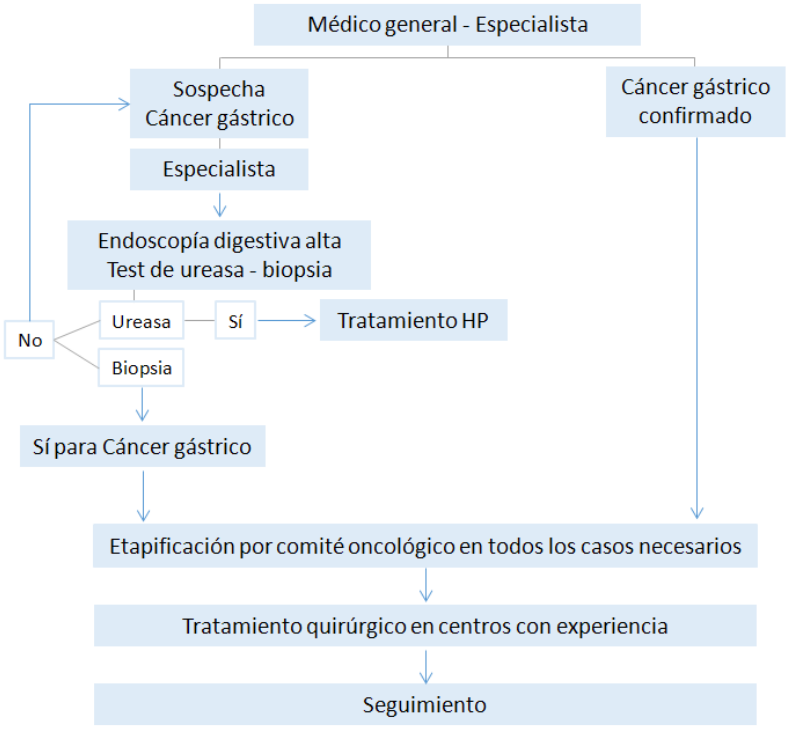


Figura 8. Flujograma Guía GES 2010 para el manejo del CG en Chile. HP: *Helicobacter pylori*.

Estadificación

El estadio del CG otorga un pronóstico de supervivencia y permite definir el plan terapéutico.

El Criterio TNM desarrollado por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) y la UICC (*International Union Against Cancer*), es el más usado en la actualidad y se señala en la Tabla 5.

Tabla 5. Estadios de CG según TNM. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed, 2010

	N0	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3a (7-15)	N3b (>16)
T1: mucosa, submucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB
T2: muscular propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA
T3: subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T4a: serosa	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC
T4b: estructuras vecinas	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
M1: metástasis	IV				

Tratamiento

El plan terapéutico debe ser analizado y decidido según el estadio del CG y las condiciones y comorbilidades del paciente. Es importante la participación de un equipo multidisciplinario para cada caso y las preferencias de cada paciente.

1. Tratamiento del CG incipiente

Actualmente existe la opción de resección endoscópica para lesiones con compromiso mucoso con mínimo riesgo de metástasis linfática. Las indicaciones se presentan en la Tabla 6.

De este modo se seleccionan los pacientes con mínimo riesgo de metástasis linfática.

La técnica de elección es la Disección Submucosa Endoscópica (DSE). Con ésta se logra la resección completa de la lesión rodeada de mucosa sana. Posterior a la DSE, el patólogo debe realizar un estricto análisis de la pieza resecada para confirmar la resección completa del tumor y describir el estado de los márgenes, grado de invasión tumoral y si hay invasión venosa o linfática.

Aquellos casos sin factores de riesgo de metástasis linfáticas ni enfermedad tumoral en los bordes de la lesión resecada en bloque se consideran curados luego del tratamiento endoscópico. Si no se cumple lo anterior, el paciente debe someterse a gastrectomía con disección linfática.

Tabla 6. Criterios absolutos y criterios extendidos para el tratamiento endoscópico del CG incipiente. Departamento de Cirugía Digestiva UC.

Criterios absolutos
Tumor T1a (compromiso de mucosa)
Tumor diferenciado
Tumor no ulcerado
Diámetro menor de 2 cm
Criterios extendidos
Tumor diferenciado, no ulcerado, mayor de 2 cm
Tumor diferenciado, ulcerado, menor de 3 cm
Tumor indiferenciado, no ulcerado, menor de 2 cm
Tumor diferenciado con compromiso hasta submucosa, no ulcerado, menor a 3cm

Se ha reportado una supervivencia a 5 años de 96,1% con DSE, comparable con cirugía clásica. Aquellos pacientes operados luego de una DSE no curativa mantienen un excelente pronóstico (97,8% a 5 años).

Luego de la DSE el paciente requiere seguimiento endoscópico periódico (anual). Además hay que erradicar HP en los casos que corresponda para reducir el riesgo de lesiones metacrónicas.

Tabla 7. Factores de riesgo de metástasis linfáticas

Factores de riesgo compromiso linfático
Histología indiferenciada
Invasión linfo-vascular
Ulceración
Invasión profunda de la sub-mucosa

2. Tratamiento del CG avanzado

Cirugía. La cirugía abierta tradicional sigue siendo el tratamiento curativo estándar. Sin embargo, se prevé que la vía laparoscópica sea de elección en el futuro.

Para lesiones del tercio proximal del estómago habitualmente se realiza una gastrectomía total, mientras que para tumores del antro o mitad distal se realiza gastrectomía subtotal distal. En casos como CG difuso o lesiones en las cuales la gastrectomía subtotal no garantiza bordes negativos se prefiere gastrectomía total. Una vez completada la resección se restablece la continuidad del tracto digestivo con alguna de las diversas técnicas desarrolladas.

El objetivo es lograr márgenes de resección negativos macroscópica y microscópicamente (resección R0). Resección R1 es enfermedad residual microscópica y resección R2 si es macroscópica.

Existe controversia hasta qué nivel debe realizarse la disección ganglionar porque las estrategias más agresivas no han demostrado beneficios en todos los estudios, mientras que se han asociado a mayor morbilidad. En general, se prefiere disección completa hasta la segunda barrera (D2) en quienes se someten a cirugía curativa y en CG incipiente de manejo quirúrgico puede ser menor.

La cirugía de urgencia se reserva para casos muy ocasionales como perforación, hemorragia masiva.

La mortalidad operatoria en Chile es menor al 4%. La morbilidad global de una gastrectomía total alcanza el 30%. Una de las principales complicaciones es la filtración de la anastomosis esofagoyeyunal, que en general no supera el 7% de los casos.

Tratamiento adyuvante y neoadyuvate. La terapia adyuvante corresponde a un tratamiento adicional una vez realizada la cirugía para reducir el riesgo de recurrencia. En CG de menor estadio se plantea la cirugía y eventual adyuvancia con quimioterapia. Estudios de cirugía más quimioterapia o quimioradioterapia peri o postoperatoria han mostrado resultados promisorios en términos de supervivencia.

Por otra parte, la neoadyuvancia es un tratamiento realizado antes de la cirugía para reducir la carga tumoral y así facilitar la resección completa con bordes negativos. En casos de CG avanzados, en especial si hay compromiso ganglionar, se puede plantear quimioterapia neoadyuvante o perioperatoria, lo cual ha mostrado beneficios.

Se han desarrollado algunos biomarcadores, por ejemplo ERCC1, que han demostrado ser buenos predictores de respuesta a quimoterapia neoadyuvante y sobrevida.

3. Tratamiento paliativo

Orientado a pacientes fuera del alcance terapéutico o aquellos que rechacen las opciones terapéuticas curativas.

Algunas opciones son las cirugías de aseo (sin pretensión curativa) para el manejo de la obstrucción y el sangrado y prótesis autoexpandibles por vía endoscópica para asegurar la nutrición por vía oral.

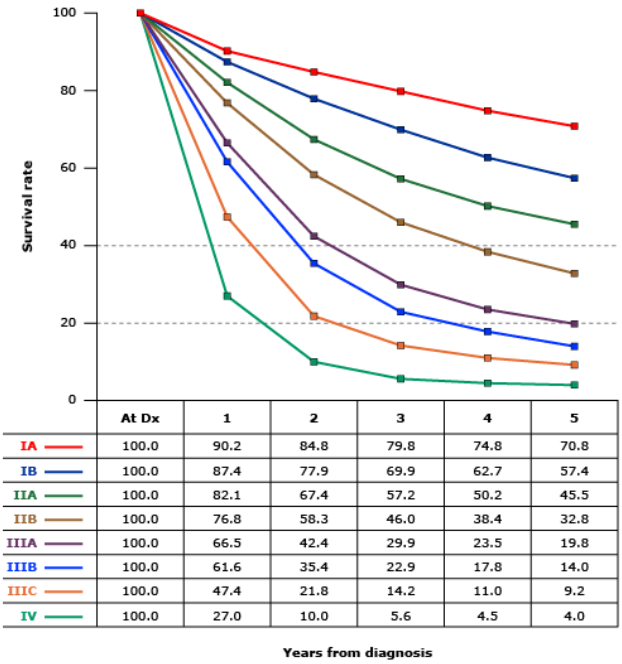
Además, existe la quimioterapia paliativa para manejar el dolor, mejorar la sobrevida y, lo más importante, la calidad de sobrevida. Existen distintos esquemas con resultados diversos en diferentes continentes, sugiriendo variaciones étnicas en sus efectos.

Cabe destacar que el alivio del dolor y cuidados paliativos por cáncer avanzado están incluidos en las Garantías Explícitas de Salud.

Pronóstico

La supervivencia de pacientes con CG se encuentra en directa relación con la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, en particular, con la invasión de la pared gástrica y el compromiso linfático. Por ejemplo, en casos de CG estadio I (incipientes) la superviviencia a 5 años alcanza el 90%, mientras que en casos estadio III cae a menos de 20%. Esto refuerza el concepto que un diagnóstico precoz representa una posibilidad real de curación para los pacientes.

En las Figuras 9 y 10 se muestran las tasas de supervivencia a 5 años según etapa y estadio TNM en series internacionales y nacionales.



	At Dx	1	2	3	4	5
IA	100.0	90.2	84.8	79.8	74.8	70.8
IB	100.0	87.4	77.9	69.9	62.7	57.4
IIA	100.0	82.1	67.4	57.2	50.2	45.5
IIB	100.0	76.8	58.3	46.0	38.4	32.8
IIIA	100.0	66.5	42.4	29.9	23.5	19.8
IIIB	100.0	61.6	35.4	22.9	17.8	14.0
IIIC	100.0	47.4	21.8	14.2	11.0	9.2
IV	100.0	27.0	10.0	5.6	4.5	4.0

Figura 9. Tasa de sobrevida en seguimiento a 5 años en población estadounidense diagnosticada entre 1991 y 2000.

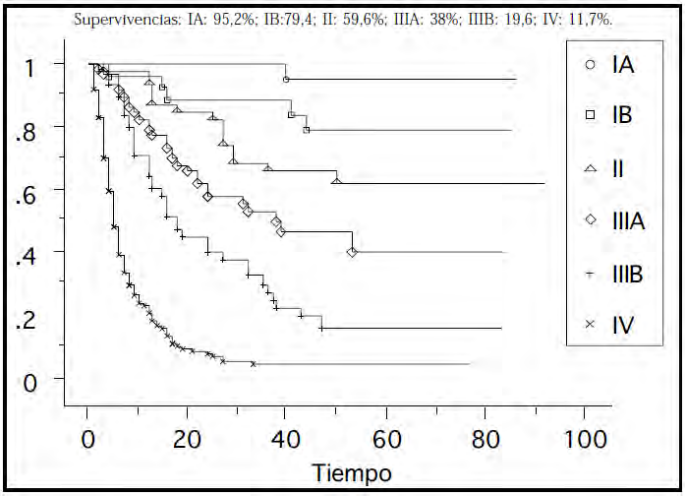


Figura 10. Supervivencia según clasificación TNM (1997), para pacientes sometidos a cirugía curativa. Servicio de Cirugía del Hospital San Borja-Arriarán. 1996-2002.

Referencias consultadas

1. Calvo A, Pruyas M, Nilsen E, Verdugo P. Frequency of gastric cancer in endoscopies performed in symptomatic patients at a Secondary Care Health Center. Rev Med Chile 2001; 129: 749-755.
2. Calvo A. Diagnóstico precoz del cáncer gástrico: Estrategias de prevención secundaria y dificultades del diagnóstico de lesiones precoces. Rev Med Clin Condes 2011; 22:477-484.
3. Correa P, Cuello C, Duque E, Burbano L, et al. Gastric cancer in Colombia. III Natural History of precursor lesions. J Natl Cancer Inst 1976; 57: 1027-1035.
4. Definiciones, mortalidad observada y ajustada por tumores malignos según localización, por región y sexo, Chile 2010-2011. Departamento de Estadística e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud. Gobierno de Chile.
5. Donoso A, Sharp A, Gellona J, Parra A, et al. Disección submucosa endoscópica en Cáncer Gástrico incipiente. Rev Chil Cir 2013; 65: 180-186.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.
7. Ford A, Forman D, Hunt R, Yuan Y, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2014; 348: 3174-3187.
8. García C, Benavides C, Apablaza S, Rubilar P, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico: Análisis de 423 casos. Rev méd Chile 2007; 135:687-695.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric cancer 2011; 14:101-112.
10. Graham D. Helicobacter pylori Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. Gastroenterology 2015; 148: 719–731.
11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. Gastric cancer 2011; 14:113–123.
12. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
13. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64: 31-49.
14. Leung W, Wu M, Kakugawa Y, Kim J, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. Lancet Oncol. 2008; 9:279-287.
15. Llorens P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. Semin Surg Oncol 1991; 7:339-343.
16. Ministerio de Salud. Guía Clínica 2010 Cáncer Gástrico 2010. Disponible en: http:// http://web.minsal.cl/. [Consultado el 25 de abril de 2014].
17. Mocellin S, Verdi D, Pooley K, Nitti D. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. Gut 2015; 0: 1–11.
18. Park J, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. Clin Endosc 2014; 47:478-489.
19. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, et al. Diagnóstico precoz de cancer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. Rev Med Chile 2014; 142: 1181-1192.
20. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015; 64: 1353-1367
21. Wu C, Wu M, Kuo K, Wang C, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J Clin Oncol. 2010; 28:2952-2957.

ENFERMEDAD CELÍACA

Juan Francisco Miquel Poblete
Gonzalo Latorre Selvat

Resumen

La enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado por exposición al gluten, presente en diferentes cereales. Se estima que afecta al 0,3 a 0,6% de la población chilena. Las personas genéticamente susceptibles (principalmente HLA-DQ2 y HLA-DQ8) montan una respuesta inmune, en la lámina propia de la mucosa intestinal, ante los péptidos contenidos en el gluten. El daño del intestino delgado se produce desde proximal a distal, provocando disminución de la altura de las vellosidades intestinales, con la consecuente disminución de la superficie de absorción y malabsorción intestinal. Su presentación clínica es polimorfa y variada. Sus manifestaciones más evidentes son la diarrea crónica, baja de peso y desnutrición. El diagnóstico es apoyado por exámenes serológicos, principalmente anticuerpos anti-transglutaminasa y anticuerpos anti-endomisio. La biopsia duodenal certifica el diagnóstico de la enfermedad. Su tratamiento se basa en una dieta libre de gluten, evitando cereales como trigo, cebada y centeno, la cual debe ser mantenida durante toda la vida. En este contexto, la educación y el apoyo del paciente son fundamentales para la adherencia y mantención de la dieta. Los pacientes con enfermedad celíaca activa tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma intestinal de células T y otros cánceres digestivos.

Definición

La enfermedad celíaca, también denominada sprue celíaco o enteropatía por gluten, es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por una inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado como respuesta a la exposición al gluten, proteína presente en diversos cereales. La atrofia de la mucosa intestinal causa una malabsorción intestinal de nutrientes micro y macronutrientes, la cual lleva a las manifestaciones clínicas que incluyen diarrea crónica, esteatorrea y déficit nutricionales y vitamínicos. Esta condición mejora cuando se suprimen de la dieta los cereales cebada, trigo y centeno que contienen gluten. Así mismo, la enfermedad recurre cuando estos cereales son introducidos nuevamente en la dieta.

Epidemiología

Históricamente la enfermedad celíaca fue reportada inicialmente en poblaciones del norte de Europa y en países con alta migración de europeos como USA y Australia. Los primeros reportes sobre la prevalencia clínica de esta enfermedad provinieron de estas regiones y se pensaba que esta era una enfermedad poco prevalente en el resto del mundo. La introducción de métodos de diagnóstico serológicos ha permitido establecer que la enfermedad es sub diagnosticada y presenta una distribución más bien global, predominando en occidente.

La prevalencia de esta enfermedad depende de los métodos diagnósticos empleados en cada estudio. Se estima que su prevalencia en población adulta en occidente es cercana al 1%, con un rango entre 0,3% y 2,4%. Consistentemente se ha reportado una mayor frecuencia en mujeres (2:1), en familiares de casos índices con la enfermedad y en regiones del mundo donde la suspensión de la lactancia es precoz, asociada a una introducción temprana de un alto contenido de gluten en la dieta.

En la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 de Chile, se definieron los casos de enfermedad celíaca a partir de los títulos de anticuerpos antitransglutaminasa en el plasma (≥ 20 EU/ml), los cuales fueron certificados por anticuerpos anti-endomisio plasmáticos y endoscopía digestiva alta más biopsia de duodeno. A partir de este estudio se pudo estimar que esta enfermedad afecta entre el 0,3 a 0,6% de la población adulta, dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, con un predominio en el sexo femenino (3:1).

Etiopatogenia y Fisiopatología

1. Gluten

La respuesta inmune presente en la enfermedad celíaca es inducida por el gluten, proteína presente en la cebada, el trigo y el centeno. Esta proteína es rica en los aminoácidos glutamina y prolina, lo cual dificulta su digestión en el tracto digestivo. La secuencia específica de péptidos no digeridos presentes en el gluten que inducen la respuesta inmune es variable, el principal de ellos es la α2-gliadina. Estos péptidos logran, bajo diferentes circunstancias, atravesar el epitelio de la mucosa intestinal, alcanzando la lámina propia de esta, donde son deaminados por la enzima transglutaminasa tisular. Luego, en sujetos genéticamente

susceptibles a la enfermedad, la gliadina modificada interactúa con las células presentadoras de antígenos; estas células presentadoras de antígeno interactúan a su vez con linfocitos T helper y linfocitos intraepiteliales, desencadenando una inflamación crónica y daño progresivo del epitelio intestinal (enterocitos).

El rol del gluten en la patogenia de la enfermedad celíaca es bastante claro, dado que al retirar esta proteína de la dieta la respuesta inmune disminuye hasta desaparecer y la mucosa del intestino delgado recupera progresivamente su normalidad. Así mismo, cuando se reincorpora el gluten en la dieta, la respuesta inmunológica, los cambios patológicos y la sintomatología de la enfermedad recurren.

2. Susceptibilidad genética

Múltiples evidencias han permitido establecer una base genética de EC. La concordancia entre gemelos homozigotos es 70% y dizigotos 10%; a su vez, los parientes de primer grado de pacientes con enfermedad celíaca tienen un riesgo de 10 a 15% de desarrollar la enfermedad. Con prevalencias poblacionales de 1:100 se ha estimado que el componente genético explica el 85% de la enfermedad, lo que disminuye a 57% con prevalencias poblacionales de 1:1000. Se ha establecido que ciertos alelos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, en particular las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 son necesarios para el desarrollo de la enfermedad y explican el 40% de la susceptibilidad genética.

La presencia de estos alelos HLA-DQ determina una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad ante la exposición al gluten. Sin embargo, su presencia no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

Estos alelos se encuentran presentes en más del 98% de los pacientes con enfermedad celíaca, pero también están presentes en ~30% de la población general que no desarrollará EC. En los últimos años se han descrito más de 14 variantes en genes no-HLA que contribuyen al riesgo genético de esta enfermedad, la mayoría de ellos relacionados a funciones inmunes e inflamatorias.

3. Mecanismo patogénico

En sujetos normales, la ingesta de alimentos que contienen gluten no provoca una respuesta inmune local o sistémica. La ingestión de proteínas regula hacia abajo la respuesta inmune intestinal a las proteínas ingeridas, fenómeno denominado tolerancia inmunológica oral.

En cambio, en la enfermedad celíaca, en personas genéticamente susceptibles junto a factores gatillantes aún desconocidos, se monta una respuesta inmune ante la presencia de los péptidos contenidos en el gluten (gliadina) a nivel de la lámina propia de la mucosa del intestino delgado. Dicha respuesta inmune presenta un componente de inmunidad innata y adquirida.

Inmunidad Innata. Los péptidos antigénicos presentes en el gluten inducen la secreción de Interleukina 15 (IL-15) por parte de los enterocitos. La IL-15 induce la activación citotóxica de linfocitos intraepiteliales capaces de reconocer al complejo de histocompatibilidad mayor MICA (por su sigla en inglés Major Histocompatibility Complex Class I Chainrelated A), el cual es expresado por los enterocitos en situaciones de stress y actúa como antígeno, siendo reconocidos y destruidos por los linfocitos activados.

Inmunidad Adquirida. Los péptidos del gluten que alcanzan la lámina propia de la mucosa intestinal son primero deaminados por la enzima antitransglutaminasa tisular y luego presentados por células presentadoras de antígenos a través de los HLA DQ 2 o DQ8 a linfocitos T. Epítopes específicos del gluten son reconocidos por los Linfocitos T $CD4^{+}$, activando una cascada inflamatoria de tipo Th1 mediada principalmente por interferón-γ y citoquinas proinflamatorias, la cual produce en forma lentamente progresiva los cambios morfológicos de la mucosa intestinal (Figura 1).

Histopatología y Morfología

La Enfermedad Celíaca afecta la mucosa del intestino delgado desde proximal a distal (duodeno, yeyuno e íleon), ya que el gluten entra en contacto primero con el intestino proximal. El grado de compromiso y extensión de la mucosa intestinal depende de la severidad y duración temporal de la enfermedad.

Clásicamente se observa de forma progresiva incremento de linfocitos intraepiteliales (IEL), luego infiltración de la lámina propia por células plasmáticas y linfocitos, hiperplasia de las criptas, disminución de la altura de las vellosidades intestinales y finalmente una mucosa de aspecto plano (Figura 2).

Las alteraciones de la mucosa intestinal determinan una disminución significativa y progresiva de la superficie de absorción de nutrientes y condiciona la malabsorción a nivel intestinal.

Dentro del diagnóstico diferencial basado en el aspecto macroscópico e histológico, considerando la atrofia de las vellosidades como hallazgo característico, se debe considerar la enteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, enteropatía por VIH, linfoma intestinal, sprue tropical, enfermedad de injerto versus huésped, tuberculosis, inmunodeficiencia común variable entre otras enfermedades.

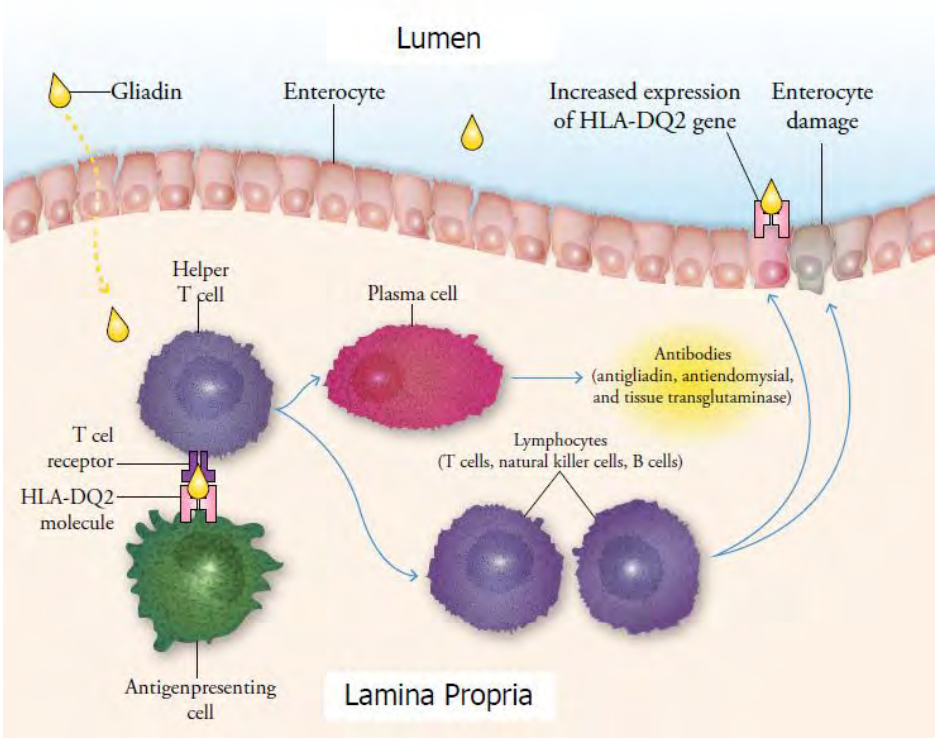


Figura 1. Patogenia de la enfermedad celíaca.

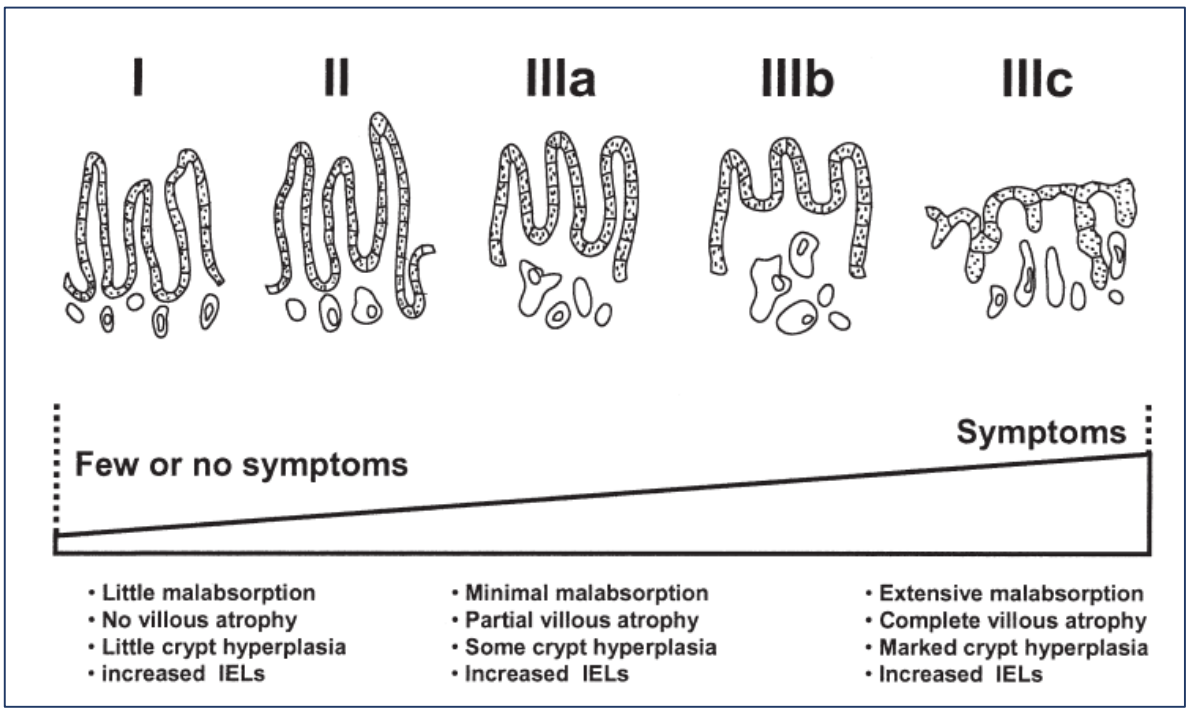


Figura 2. Espectro de la enfermedad celíaca y su correlación con las alteraciones histológicas según la clasificación de Marsh-Oberhuber.

Categorías de enfermedad celíaca

1.- Enfermedad celíaca latente (serológica)

Tiene susceptibilidad genética determinada por la presencia de HLA DQ2/DQ8 y serologías positivas identificadas en el plasma, sin presentar evidencias histológicas o clínicas de la enfermedad. El curso de la enfermedad y el beneficio de una dieta libre de gluten en estos pacientes aun no son claros.

2. Enfermedad celíaca silente

Existe la condición genética (HLADQ2 o DQ8 positivos), serología para EC positiva e histología concordante, pero sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de malabsorción. Los cambios morfológicos característicos, están generalmente restringidos a la porción más proximal del intestino, los cuales no se asocian a la presencia de síntomas o signos clínicos de enfermedad. La compensación fisiológica del resto del intestino de características normales juega un rol fundamental en evitar la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad.

3. Enfermedad celíaca clínica (con manifestaciones atípicas o clásicas)

Se define por la presencia de marcadores genéticos y serológicos presentes, histología compatible y manifestaciones clínicas o bioquímicas atribuibles a la enfermedad (Figura 3).

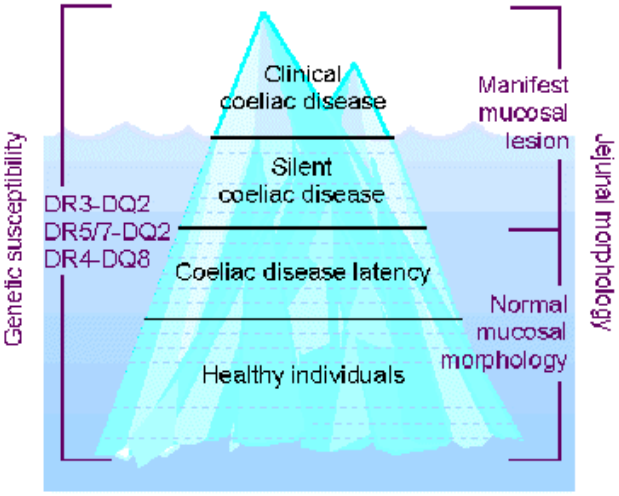


Figura 3. Categorías de la enfermedad celíaca.

Manifestaciones clínicas

Se asume que la enfermedad se inicia generalmente en la infancia, después de la introducción de cereales en la dieta. Sin embargo, puede permanecer latente o silente por años y presentarse clínicamente a cualquier edad de la vida.

En décadas del siglo pasado se reconocía como una enfermedad fundamentalmente pediátrica. Sin embargo, hoy día la EC se manifiesta y se diagnostica a cualquier edad de la vida, con picos en los primeros 5 años de edad y luego en la 3ra y 4ta década de la vida.

Su presentación clínica es polimorfa o variada y muchas veces los síntomas pueden ser difíciles de reconocer. Se le ha denominado "*el camaleón de la medicina*", por lo cual se requiere que los médicos conozcan el amplio rango de manifestaciones clínicas de EC, los grupos de mayor riesgo y mantener un alto grado de alerta para sospechar el diagnóstico y solicitar los exámenes correctos para hacer el diagnóstico oportuno.

La forma clásica de presentación es con diarrea crónica o intermitente, baja de peso progresivo y desnutrición calórica-proteica que puede llegar a ser grave y afectar a múltiples sistemas, incluso tetania por hipocalcemia. Cada vez se ve con menor frecuencia esta forma extrema de presentación, dado que los pacientes consultan antes y el diagnóstico es más precoz. Dentro de los múltiples mecanismos que explican la diarrea en esta enfermedad destaca la presencia de grasas en las deposiciones (esteatorrea) por malabsorción, una secreción neta de agua y sales, déficit secundario de lactasa y sobrepoblación bacteriana intestinal, entre otros mecanismos.

Figura 4. Dermatitis herpetiforme de la extremidad superior.

Hay pacientes en los que predominan los síntomas generales como decaimiento, fatigabilidad, baja de peso o anemia ferropriva. Un pequeño grupo de pacientes puede debutar por alteraciones del ánimo como depresión, otros pueden tener como primera manifestación manifestaciones cutáneas como dermatitis herpetiforme (manifestación infrecuente, 1%, pero específica de EC, 100%) (Figura 4).

Por otra parte, la presentación clínica puede ser oligosintomática, sin diarrea o incluso con estreñimiento y sobrepeso. Como se mencionó, en la actualidad sólo los casos graves se presentaran con gran parte de las manifestaciones de malabsorción intestinal o con una crisis celíaca con diarrea profusa y compromiso electrolítico y hemodinámico.

El diagnóstico precoz supone que el médico sospeche esta patología ante múltiples hallazgos de diferentes sistemas (Tabla 1). En un estudio extranjero, el 47% de 680 pacientes tuvieron un retardo significativo en el diagnóstico de la enfermedad, algunos incluso con varios años.

Tabla 1. Las múltiples manifestaciones clínicas potenciales de la enfermedad celíaca según sistemas.

Sistema comprometido	Manifestación clínica
General	Decaimiento, Anorexia, Depresión, Fatiga, Irritabilidad, Desnutrición con o sin Baja de Peso
Piel y mucosas	Estomatitis Aftosa Recurrente, Queilitis Angular, Dermatitis Atópica, Dermatitis Herpetiforme (5%), Alopecia Areata, Melanosis, Eritema Nodoso, Edema Periférico por Hipoalbuminemia
Músculo-Esquelético	Osteoporosis/Osteopenia, Fracturas, Defectos Dentales, Talla Baja, Artralgia, Artritis, Dolores Óseos
Gastrointestinal	Diarrea (70%), Esteatorrea, Nauseas, Vómitos, Dolor Abdominal, Meteorismo, Flatulencias, Elevación persistente de transaminasas
Hematológico	Anemia Ferropénica, Déficit de Folato, Leucopenia, Coagulopatía, Trombosis, Hipoesplenia con atrofia del bazo
Inmunológico	Enfermedades Autoinmunes Asociadas: Dermatitis Herpetiforme, Diabetes Tipo I, Enfermedades Tiroídeas, Cirrosis Biliar Primaria
Reproductivo	Retardo Puberal, Infertilidad, Amenorrea, Aborto espontáneo, Feto pequeño para edad gestacional, Lactancia disminuida
Endocrinológico	Alteraciones Tiroídeas, Hipocalcemia, Hiperparatiroidismo
Neurológico	Parestesias, Tetania, Neuropatía Periférica, Demencia, Convulsiones, Ataxia, Cefalea recurrente
Hepático	Hipertransaminasemia crónica (hepatitis) de origen desconocido.

Diagnóstico

El proceso diagnóstico de la enfermedad celíaca puede verse retardado por una baja sospecha clínica o por ser confundida con patologías funcionales del sistema digestivo. Por este motivo su sospecha a partir de las manifestaciones clínicas y de los exámenes generales de laboratorio, como hemograma y perfil bioquímico, es fundamental.

Los pilares diagnósticos de EC son: 1) Sospecha clínica, 2) serología positiva (anti-transglutaminasa o anti-endomisio), 3) Endoscopía digestiva alta con biopsia de mucosa duodenal compatible.

Una vez sospechada la existencia o posibilidad de EC en un paciente, los exámenes de mayor utilidad son los marcadores serológicos de autoinmunidad de EC (serología de EC). Desde la década de los 80 a la fecha, se han desarrollado diferentes marcadores serológicos de EC, los más específicos y sensibles son anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (Anti-TTG) y anti-endomisio (anti-EMA) . Los primeros desarrollados, anticuerpos anti-gliadina, han mostrado ser de menor especificidad y sensibilidad y están en desuso.

Los anticuerpos anti-TTG corresponden a anticuerpos de la clase IgA que se unen a la enzima transglutaminasa tisular humana

y son detectados en el plasma de >95% de los pacientes con enfermedad celíaca. Estos presentan una elevada sensibilidad y especificidad (Tabla 2). El método de detección de estos anticuerpos en el plasma es por medio de la técnica de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) y por lo tanto cuantitativo (U/ml).

Su especificidad es muy alta (>95%) cuando la sospecha pre-test es elevada y los valores son elevados (>4 veces el valor normal). Sin embargo, en estudios poblacionales (sin sospecha clínica) han demostrado ser menos específicos y se han reconocido condiciones no asociados a EC en los cuales pueden ser positivos (cirrosis, infarto al miocardio, miocardiopatías, infecciones intestinales parasitarias y bacterianas).

Los anticuerpos anti-EMA corresponden a anticuerpos de clase IgA y son detectados en el plasma por técnicas de inmunofluorecencia, por lo en ocasiones es operador-dependiente. Son reportados como positivos o negativos, con títulos semicuantitativos (ej. dilución 1/8, 1+ a 4+). Presentan una sensibilidad comparables a las reportadas para los anticuerpos antitransglutaminasa, pero con mayor especificidad, con valores predictivo positivos ≥85% y un valor predictivo negativo de 99% (Tabla 2).

Table 1. Summary of test characteristics of celiac serologies

Test	Sensitivity (reported range) (%)	Specificity (reported range) (%)	Positive predictive value(%),pretest probability of 5%	Negative predictive value (%), pretest probability of 5%
IgA AGA	85 (57–100)	90 (47–94)	18	99
IgG AGA	85 (42–100)	80 (50–94)	31	99
EMA	95 (86–100)	99 (97–100)	83	99
IgA anti-tTG[a]	98 (78–100)	98 (90–100)	72	99
IgG anti-tTG[b]	70 (45–95)	95 (94–100)	42	99
IgA anti-DGP	88 (74–100)	95 (90–99)	44	99
IgG anti-DGP	80 (63–95)	98 (90–99)	68	99
IgA/IgG anti-DGP	97 (75–99)	95 (87–100)	51	99

AGA, anti-gliadin antibody; DGP, deamidated gliadin peptide; EMA, endomysial antibody; tTG, tissue transglutaminase
[a]Anti-human-tTG-based assays only; older tests based on guinea pig antibodies have lower sensitivity and specificity. [b]Sensitivity is significantly higher, about 90–95%, in IgA-deficient populations but lower in the overall celiac population.
Adapted from refs. 5–7, 18, 24, 26, 29, 31, 34, 36, and 37.

Tabla 3. Rendimiento de los test serológicas para el diagnóstico de enfermedad celicaca. (Adaptado de *Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease Am J Gastroenterol 2010;105:2520-2524.*)

Tanto los anticuerpos anti-transglutaminasa como los anti-endomisio son exámenes ampliamente disponibles en laboratorios clínicos y los mejor estandarizados a nivel internacional.

En los últimos años se han desarrollado nuevos marcadores serológicos, como Anti-Gliadina Deaminada (anti-DGP), pero que no han demostrado aún tener mayor eficacia diagnóstica que los previamente señalados y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios. .

Todos estos marcadores disminuyen progresivamente sus títulos o se vuelven negativos en pacientes celíacos con una adecuada adherencia a una dieta sin gluten, por lo que son de gran utilidad en el seguimiento a largo plazo durante el tratamiento.

Una de las limitantes de este tipo de exámenes basados en anticuerpos de clase IgA, es que aproximadamente el 0,3% de la población general y hasta el 2 a 3% de los pacientes con EC pueden tener déficit congénito de IgA sérica. Por lo tanto, frente a un elevado grado de sospecha clínica de EC, cuando los autoanticuerpos son negativos, debe solicitarse niveles de IgA sérica para descartar que se trate de un déficit de IgA, es decir un falso negativo del examen serológico. Ante la sospecha de EC y un déficit congénito de IgA se debe proceder con endoscopía digestiva alta y biopsia duodenal para certificar el diagnóstico, dado que los marcadores de autoinmunidad no son de utilidad en este contexto.

Para la confirmación de la enfermedad celíaca es necesario obtener una biopsia adecuada de la mucosa duodenal, la que puede ser obtenida por medio de una endoscopía digestiva alta (Figura 5). Con la calidad óptica de los endoscopios actuales, es posible reconocer a la visión directa, signos de atrofia de la mucosa duodenal que hace sospechar EC sin conocer los antecedentes del paciente (superficie mucosa mamelonada, con fenestraciones y disminución de longitud de vellosidades). Frente a este hallazgo el endoscopista debe proceder a tomar biopsias para estudio histológico.

Cabe destacar que en pacientes pediátricos, se ha cuestionado la necesidad de endoscopía e histología para confirmar el diagnóstico. Esto es dado la dificultad para acceder y efectuar endoscopías en pacientes infantiles y la elevada especificidad de los test serológicos y su negativización frente a una dieta sin gluten. La Sociedad Europea de Gastroenterología recomienda en la actualidad no efectuar endoscopía a todo paciente pediátrico con diagnóstico de EC.

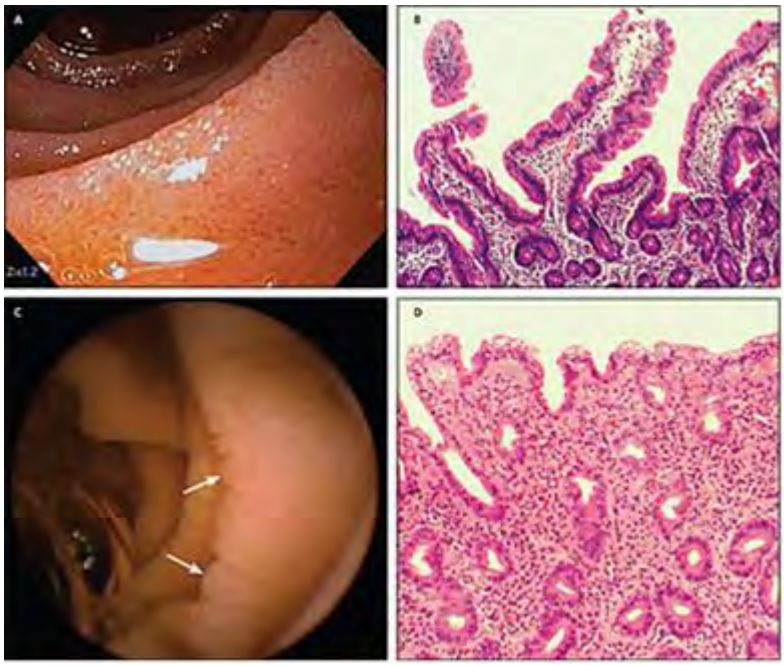


Figura 5. Endoscopía e Histología de la enfermedad celíaca. (A)Visión endoscópica normal. (B) Histología duodenal normal. (C) Visión endoscópica de paciente con EC. (D) Histología duodenal de paciente con EC.

El estudio diagnóstico de la EC debe realizarse manteniendo una dieta normal en gluten para evitar que los test serológicos se vuelvan negativos. Es decir, ante la sospecha diagnóstica la dieta debe ser mantenida hasta completar al menos el estudio serológico.

El uso racional de los exámenes disponibles para el estudio de la EC dependerá de la probabilidad pre test de la enfermedad. En aquellos pacientes en donde la probabilidad pre test de EC sea muy alta (>5%), el estudio serológico inicial puede ser acompañado en forma sincrónica con una endoscopía digestiva alta para obtener biopsias del intestino delgado.

En cambio si la probabilidad pre test, basada en las características del paciente y sus manifestaciones clínicas, es baja (<5%), se iniciará el estudio con un examen serológico, por ejemplo con anticuerpos anti-TTG, y el estudio endoscópico e histológico posterior se definirá en base a los resultados serológicos.

Otros test diagnósticos disponibles, que actualmente están en desuso, son exámenes de malabsorción como el test de caroteno basal y post-sobrecarga y la tinción de Sudan en las deposiciones. Esta última permite confirma la presencia de esteatorrea y estimar cualitativamente la presencia de grasas en las deposiciones.

Una vez confirmada la EC, es necesario valorar el impacto metabólico y sistémico de la enfermedad. Se recomienda efectuar siempre un hemograma, velocidad de hemosedimentación (VHS), función tiroidea, perfil bioquímico y bioquímica hepática, ocasionalmente cuantificar hierro, folato y vitamina B12 y efectuar una densitometría ósea en personas adultas.

Tratamiento

El beneficio del tratamiento de la EC es claro en pacientes con enfermedad clínica, ya sea con manifestaciones típicas o atípicas, y en enfermedad silente. Sin embargo, el beneficio de tatar a pacientes con enfermedad celíaca latente no ha sido demostrado.

El tratamiento adecuado de la enfermedad celíaca se basa en una dieta estricta sin gluten, que no contenga cereales como trigo, cebada y centeno, la cual debe ser mantenida durante toda la vida.

La mayor complejidad del tratamiento de la enfermedad celíaca es implementar y mantener una adecuada adherencia a la dieta sin gluten. En este contexto, es fundamental una adecuada instrucción por parte del médico tratante y luego el apoyo con una nutricionista experta en el tema. La educación es una parte importante de la mantención de la adherencia, con énfasis en las dietas y la obtención de productos comerciales sin gluten. Se ha demostrado que la participación de los pacientes en agrupaciones o asociaciones de enfermos con igual condición constituye un soporte muy importante.

Cuando los síntomas de EC son discretos o incluso ausentes (enfermedad silente), el mayor desafío es que al paciente comprenda la importancia de seguir una dieta libre de gluten de por vida, ya que no necesariamente sentirá claros beneficios en síntomas. En cambio, cuando un paciente se presenta con una EC con clínica clásica, experimentará claros beneficios de una dieta sin gluten y la adherencia podrá ser más fácil de mantener.

¿Qué aspectos básicos debe conocer el paciente con EC para seguir una dieta sin gluten?

1. Que puede comer todos los alimentos frescos que naturalmente no contienen gluten, si los cocina en casa (carnes, mariscos, huevos, verduras,frutas, arroz,quinoa,etc).
2. Que suspender de por vida los alimentos que contengan harinas de cereales que contienen gluten (trigo, cebada, centeno y también avena para efectos prácticos), no afectará su nutrición, y es esencial que adhiera a dieta sin gluten para el tratamiento.
3. Que todo alimento procesado por el ser humano (industria, restaurantes), contienen gluten a no ser que se certifique lo contrario.
4. Que existen alimentos procesados (industriales) certificados libres de gluten, que son seguros para casi todos los pacientes celíacos. Debe conocer cuáles son, como se leen las etiquetas que lo certifican como "*libres de gluten*". Existen asociaciones para pacientes con EC que entregan información valiosa, en Chile Fundación Convivir (Consultar: *http://www.fundacionconvivir.cl/*) y Corporación de Apoyo al Celiaco (Consultar: *http://www.coacel.cl/*).

Además, junto con el inicio de la dieta sin gluten se debe suplementar y asegurar un adecuado aporte de las vitaminas y minerales que estén disminuidas en el paciente producto de la malabsorción.

Se recomienda el seguimiento periódico de los pacientes para evaluar la respuesta clínica al tratamiento y para reforzar y asegurar una dieta libre de gluten estricta. Si el paciente adhiere bien a la dieta libre de gluten, los exámenes serológicos de autoinmunidad (anti-TTG y anti-EMA) se normalizarán por lo general en 4 a 6 meses. Si la evolución es satisfactoria y se logra negativización de los exámenes serológicos, no siempre es necesario efectuar nuevas endoscopías y biopsias de la mucosa duodenal.

Una vez logrado el objetivo de entrar en remisión la EC, es recomendable el seguimiento anual de los pacientes con control de peso, hemograma, perfil bioquímico, función tiroídea (15% de los pacientes desarrolla enfermedades de tiroides autoinmune), y alguno de los marcadores serológicos previamente mencionados. La persistencia o reaparición de un título alto de anti-TTG o anti-EMA indica que el paciente continúa consciente o inadvertidamente consumiendo gluten y deberán efectuarse esfuerzos para lograr una dieta libre de gluten estricta.

Figura 6. Logo de productos libres de gluten.

Pronóstico y Complicaciones

Como ha sido mencionado las manifestaciones clínicas de la enfermedad desaparecen con una adherencia estricta a la dieta libre de gluten y el objetivo es mantener una remisión permanente de la EC. Los pacientes con EC que logran mantener una dieta libre de gluten estricta y sin actividad de EC, tienen una expectativa de vida normal.

Sin embargo, durante el curso de la enfermedad puede haber períodos de recidiva con exacerbación de la enfermedad, habitualmente por una menor adherencia a la dieta, por contaminación cruzada de gluten en alimentos o secundaria a comorbilidades.

Se estima que aproximadamente el 5 a 10% de los pacientes portadores de EC pueden debutar o desarrollar complicaciones serias asociadas a EC. Los pacientes con EC activa tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma intestinal de células T asociado a EC (EALT) y otros cánceres del tubo digestivo (adenocarcinoma gástrico, intestinal o cólico), generalmente a partir de la 5ta década de la vida, riesgo que disminuye al mantener una dieta libre de gluten.

Los pacientes que no responden adecuadamente a una dieta libre de gluten se pueden dividir en tres grupos:

1. Falta de adherencia a una dieta estricta sin gluten

Como se mencionó previamente, el seguimiento con alguno de los marcadores serológicos es de utilidad para evaluar la adecuada adherencia a la dieta. Cabe mencionar que productos que no estén elaborados en base a cereales que contengan gluten, como lácteos

o embutidos, pueden contener trazas de gluten por contaminación cruzada en el proceso industrial de elaboración. Idealmente los productos envasados consumidos por estos pacientes deben certificar que el producto esté libre de gluten (Figura 6). Estos pacientes se pueden beneficiar con el uso de corticoides (prednisona o budesonide).

2. Enfermedad celíaca refractaria

Las manifestaciones de la EC persisten a pesar de llevar una dieta sin gluten. Es una condición infrecuente (2-5%), pero grave. Estas se dividen a su vez en EC refractaria tipo-I, por contaminación cruzada inadvertida que responden a dietas elementales sin gluten, y en EC refractaria tipo-II que no responden a dieta libre de gluten. Esta última representa una forma intermedia hacia un linfoma intestinal de células T (EATL). Su diagnóstico se certifica con estudios histológicos especiales, donde se demuestra la existencia de linfocitos aberrantes (pre-linfoma) en biopsias intestinales. Estos pacientes se pueden beneficiar con terapias inmunomoduladoras o antineoplásicas especiales.

3. Complicaciones de la EC

Yeyunitis ulcerativa. Generalmente presente en el contexto de EC refractarias. Se observan a la endoscopía lesiones ulceradas múltiples en el intestino delgado. Junto a la forma refractaria tipo-II son complicaciones graves de EC, con mortalidades que superan el 40% de los casos.

Linfoma intestinal de células Y asociado a EC (EALT). Esta neoplasia en grave, con elevadas tasas de mortalidad y escasa respuesta a terapias complejas, que incluyen el trasplante de médula ósea.

Referencias consultadas

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012 Nov;18(42):6036-59.
2. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2006; 131: 1981-2002.
3. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. World J Gastroenterol 2007; 13: 2153-2159.
4. Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, Tomo I-Resumen ejecutivo y equipo de trabajo. Disponible en: http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/. [Consultado el 12 de enero de 2014]
5. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357:1731-1743.
6. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992;102:330–354.
7. Harold T. Pruessner. Detecting Celiac Disease in Your Patients. American Family Physician, March 1,1998 [http://www.aafp.org/afp/1998/0301/p1023.html]
8. Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease Am J Gastroenterol 2010;105:2520-2524.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108:656.

INTOLERANCIA A LACTOSA

Gonzalo Latorre Selvat

José Chianale Bertolini

Resumen

La intolerancia a lactosa corresponde al conjunto de manifestaciones clínicas producidas por el consumo de productos lácteos. Los principales síntomas de la intolerancia a lactosa son dolor y distensión abdominal, meteorismo y ruidos intestinales audibles, siendo diarrea y vómitos menos frecuentes. Debe ser diferenciada de la malabsorción de lactosa, correspondiente a un fenómeno fisiopatológico que puede ser causado por hopolactasia primaria o por alguna patología secundaria. Además, se distingue de la lactasa no persistente, término utilizado para referirse a la ausencia del polimorfismo que determina la persistencia de la expresión de lactosa en la vida adulta de algunos individuos. El principal examen diagnóstico para estudiar la malabsorción de lactosa la prueba de hidrógeno en aire espirado. Sin embargo, hoy se dispone de la determinación genética del polimorfismo LCT C>T-13910 para determinar el estado de lactasa no persistente como ayuda diagnóstica. El objetivo del tratamiento de la intolerancia a lactosa es disminuir o evitar los síntomas manteniendo el consumo de productos lácteos y asegurar una adecuada ingesta de calcio según lo recomendado para cada paciente.

Definición

La intolerancia a lactosa corresponde al conjunto de manifestaciones clínicas producidas por el consumo de productos lácteos, secundarias a la malabsorción de lactosa.

La malabsorción de lactosa corresponde a la incapacidad de digerir o absorber lactosa, la cual puede ser primaria o secundaria.

La malabsorción primaria de lactosa corresponde a una deficiencia de la enzima lactasa. La gran mayoría de estos casos corresponden a la condición denominada lactasa no persistente. En estos casos, la expresión intestinal de lactasa disminuye luego del período de lactancia, durante la infancia o adolescencia. Por otra parte, en una minoría de los casos existe una deficiencia congénita de lactasa, la cual se manifiesta en recién nacidos.

La malabsorción secundaria de lactosa corresponde a la incapacidad de digerir o absorber lactosa por la presencia de un fenómeno patológico del lumen o la pared intestinal. Tal es el caso de la enfermedad celiaca o procesos inflamatorios a nivel intestinal.

Epidemiología

Actualmente el 35% de la población mundial presenta la condición de lactasa persistente durante la vida adulta. Se cree que esta es una condición que se originó a partir de una mutación aleatoria del promotor del gen de lactasa hace unos 10 mil años en el norte de Europa y se extendió posteriormente al resto del mundo.

En el norte de Europa se reportan prevalencias de hasta un 95%, en cambio, en regiones de Asia la prevalencia de lactasa persistente puede ser menor al 10% de la población.

En Chile la prevalencia de esta condición en población mestiza se ha estimado en 43%, en contraste con el 12% estimado en población amerindia.

La prevalencia de la intolerancia a lactosa ha sido recientemente evaluada en población chilena joven, en un estudio con placebo y doble ciego. Según este estudio el 34% de los sujetos presentaron síntomas de intolerancia a lactosa frente a una carga de lactosa, los cuales no fueron reproducibles con placebo.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La lactosa corresponde a un disacárido compuesto por glucosa y galactosa, presente en la leche y en productos de origen lácteo. Para su absorción a nivel del intestino delgado, la lactosa debe ser hidrolizada por la enzima lactasa-phlorizin hidrolasa (Figura 1). Como resultado de esta hidrólisis se obtiene una molécula de glucosa y otra de galactosa, las cuales son absorbidas en las vellosidades del intestino delgado.

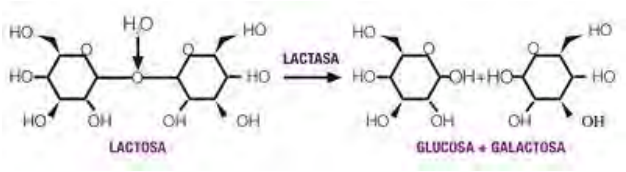


Figura 1. Hidrólisis del disacárido lactosa en glucosa y galactosa por la enzima lactasa-phorizin hidrolasa.

En los mamíferos, la lactasa presenta su máxima expresión en las vellosidades intestinales durante el período de lactancia. Al finalizar este período su expresión comienza a declinar, comprometiendo la absorción lactosa, lo que conduce al desarrollo de intolerancia a lactosa. La disminución de la expresión de la lactasa constituye un mecanismo evolutivo que facilita la suspensión de la lactancia. En seres humanos esta condición se denomina lactasa no persistente, deficiencia primaria de lactasa o hipolactasia del adulto.

En cambio, la condición de lactasa persistente corresponde a la persistencia de la expresión de la enzima lactasa en la vida adulta que permite mantener una adecuada absorción de lactosa. Esta condición presenta una herencia autosómica dominante y ha sido asociada a la presencia de un polimorfismo de nucleótido simple en el promotor del gen de la lactasa, LCT C>T- 13910, ubicado rio arriba del gen.

Se han descritos otros polimorfismos que determinan la condición de lactasa persistente en poblaciones africanas y arábicas. Sin embargo, estos polimorfismos presentan una menor prevalencia a nivel mundial, lo cual sugiere que durante la evolución humana la capacidad de digerir lactosa durante la vida adulta se ha desarrollado varias veces en distintas poblaciones de forma independiente.

En la condición de lactasa no persistente la disminución de la expresión de la lactasa se manifiesta a edades variables entre diferentes individuos. No obstante, esta no ocurre antes de los 3 a 5 años de edad y en algunos individuos la transcripción de lactosa puede persistir hasta edades avanzadas. Aún no está claro el mecanismo por el cual se regula hacia abajo la expresión de esta enzima.

Ante la ausencia de la lactasa, la lactosa no absorbida a nivel del intestino delgado alcanza el colon. Ahí, es metabolizada por la flora bacteriana, aumentando la producción de ácidos grasos de cadena corta e hidrógeno, dióxido de carbono y metano en forma de gas.

Los productos de metabolización de la lactosa producen una acidificación y aumento de la osmolaridad del lumen intestinal, lo cual puede producir diarrea por mecanismo osmótico y secretor. Por otra parte, la producción de gas genera distensión de las asas intestinales, lo cual produce aumento de volumen abdominal, dolor abdominal, ruidos intestinales audibles y meteorismo.

Es importante mencionar que la expresión de lactasa no se modifica ante la exposición repetida a lactosa. No obstante, se ha demostrado que ante el consumo habitual de lactosa algunos individuos presentan una selección de la flora bacteriana y disminuyen las cepas bacterias productoras de hidrógeno, con lo cual remiten los síntomas.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más frecuentes asociados a la intolerancia a lactosa se describen en la Tabla 1. Las manifestaciones clínicas son particulares y variables en cada individuo, por lo que es posible establecer la sospecha diagnóstica ante la presencia de cualquiera de estos síntomas.

La intensidad y el momento de aparición de los síntomas depende de múltiples factores, entre los cuales destaca la cantidad de lactosa ingerida, la velocidad del tránsito intestinal, la sensibilidad a la distensión intestinal, composición de la flora intestinal y los alimentos que acompañan la ingesta de lácteos. Los alimentos con contenido graso retrasan el vaciamiento gástrico y así disminuyen los síntomas de la intolerancia a lactosa.

La asociación de los síntomas con el consumo de lácteos por parte del paciente es un elemento de la historia clínica de utilidad limitada. Se han reportado especificidades que fluctúan entre un 25 y 87% y sensibilidades entre 30 y 71% para el auto reporte de intolerancia a lactosa asociado al consumo cotidiano de productos lácteos.

La baja sensibilidad y especificidad de la asociación referida por los pacientes entre los síntomas y el consumo de lactosa se debe entre otras causas a la presencia de otras enfermedades intestinales concomitantes, como síndrome de intestino irritable (SII), o a la manifestación de síntomas en relación al consumo de otros monosacáridos, disacáridos o elementos presentes en la dieta.

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la intolerancia a lactosa.

Síntoma	Frecuencia	Características
Ruidos intestinales	73%	Audibles
Dolor abdominal	66%	Tipo cólico, peri umbilical o en hemiabdomen inferior
Meteorismo	63%	Aumento de la eliminación de gases
Distensión abdominal		-
Náuseas y vómitos	20%	Frecuente en adolecentes
Diarrea	6%	Crónica, de alto volumen y espumosa

Se deben considerar como principales diagnósticos diferenciales el síndrome de intestino irritable y alergias alimentarias, como la alergia a proteína de leche de vaca. Ante la presencia de síntomas sistémicos asociados se debe sospechar la enfermedad celíaca y las enfermedades inflamatorias intestinales.

A continuación se describen las principales pruebas disponibles para el diagnóstico de malabsorción de lactosa y lactasa no persistente. Aun no existe un examen que permita confirmar el diagnóstico de intolerancia a lactosa, dada la naturaleza clínica de este diagnóstico. El estudio de síntomas ante la exposición de lactosa y su comparación con placebo es aún un tema en discusión.

1. Cuantificación de hidrógeno en aire espirado

Como se mencionó previamente, ante la ausencia de lactasa, la lactosa es metabolizada por la flora bacteriana del colon en ácidos grasos e hidrógeno principalmente. El hidrógeno producido a nivel colónico difunde hacia la circulación sanguínea y es eliminado a nivel pulmonar, difundiendo a través de la barrera hemato-alveolar y exhalado en forma de gas. La concentración alveolar de hidrógeno puede ser cuantificada en partes por millón (ppm) en el aire espirado por el paciente (Figura 2).

Para la realización de este examen se administra, por vía oral y en ayuno, una solución de 25 a 50 g de lactosa diluida en 250 ml agua. Inmediatamente después se realiza una medición basal y mediciones seriadas de los niveles de hidrógeno en el aire espirado. Las mediciones seriadas se realizan cada 15 a 30 minutos por un período de hasta 3 horas. Con esta información se construye una curva de la concentración de hidrógeno en el aire espirado en función el tiempo.

Una elevación de 20 ppm de hidrógeno por sobre el nivel basal, antes de las 3 horas, se considera como umbral de diagnóstico de malabsorción de lactosa. Sin embargo, este tipo de examen no permite distinguir entre malabsorción primaria y secundaria.

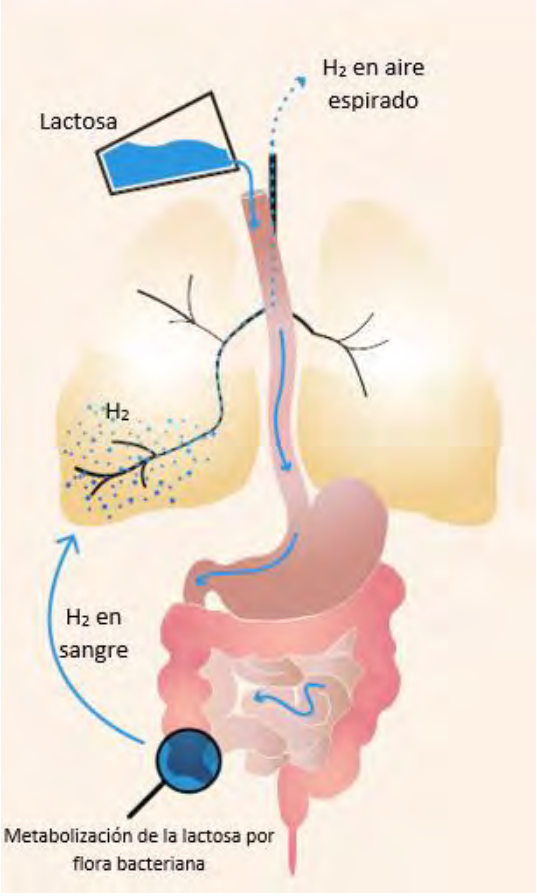


Figura 2. Principio fisiopatológico de la prueba de hidrógeno en aire espirado.

La especificidad de este examen fluctúa entre 69 y 100% y su sensibilidad entre 89 y 100%, comparado con la actividad de lactasa en biopsias de intestino delgado utilizada como *gold standard*.

La presencia de tránsito intestinal acelerado o sobrecrecimiento bacteriano pueden determinar un falso positivo de este examen, presentando típicamente esta última condición una curva de hidrógeno de elevación tardía. Por otra parte, el uso reciente de antibióticos o una flora bacteriana no productora de hidrógeno pueden producir falsos negativos. Por lo tanto, si la sospecha de intolerancia a lactosa es muy alta se puede determinar la concentración de metano, en conjunto con la medición de hidrógeno, para aumentar de este modo la especificidad del examen.

Es importante recordar que este examen determina la presencia de malabsorción de lactosa, la cual es un elemento necesario pero no suficiente para el desarrollo de síntomas de intolerancia a lactosa. En un reciente estudio realizado en población chilena joven, con doble ciego y placebo, se observó que solo el 56% de los pacientes con malabsorción de lactosa, demostrada por este examen, presentaron síntomas de intolerancia a lactosa al sustraer el efecto del placebo.

2. Determinación genética del polimorfismo LCT C>T-13910

La presencia del alelo T en el polimorfismo de nucleótido simple C>T-13910 determina la persistencia de la transcripción de lactasa en la vida adulta de forma heterocigota (C/T) u homocigota (T/T). Es decir, la presencia de un solo alelo T es suficiente para determinar el estado de lactasa persistente (Figura 3). A pesar de que se ha observado que el estado homocigoto del alelo T determina una mayor expresión de lactasa a nivel intestinal esto no se correlaciona con diferencias clínicas de estos pacientes.

La determinación genética del polimorfismo C>T-13910 se realiza por medio de técnicas de discriminación alélica a partir de una muestra de saliva obtenida de un hisopado de la mucosa oral.

Se han descrito otros polimorfismos de lactasa persistente en diversas poblaciones del mundo que pueden determinar un falso negativo del estudio del polimorfismo LCT C>T-13910. Sin embargo, en Chile se ha demostrado una total concordancia completa entre los genotipos de C>T-13910 y G>A-22018 en diversos estudios.

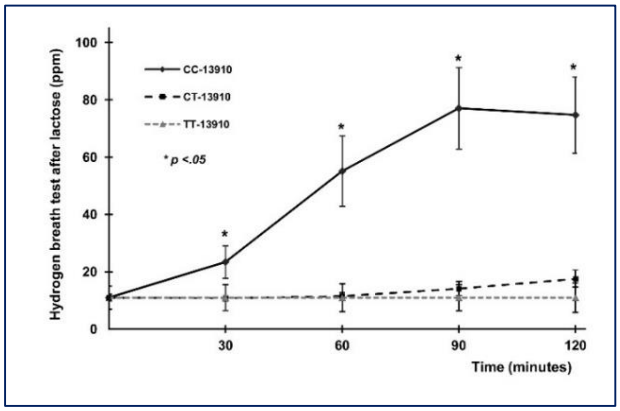


Figura 3. Efecto de la variante LCT C>T-13910 en la concentración de hidrógeno en aire espirado en el tiempo luego de una carga de lactosa al 10% (25 gr/250 ml agua) (2)

El momento del cese de la transcripción de lactasa en sujetos con lactasa no persistente (LCT C/C-13910) es variable a lo largo de la vida, lo cual es otra limitante de este examen. En un estudio con población chilena mestiza entre 18 y 25 años se observó que un 13% de los sujetos LCT C/C-13910 no presentaron malabsorción de lactosa en la prueba de hidrógeno en aire espirado, sin embargo no se determinó directamente la actividad de lactasa en la mucosa intestinal.

3. Determinación de actividad de lactasa

La determinación directa de la actividad enzimática de la lactasa en una biopsia jejunal es considerada el *gold standard* de deficiencia de lactasa. Sin embargo, por su carácter invasivo y su alto costo es un examen poco utilizado rutinariamente. Al obtener una muestra de tejido este es tratado con glucosa oxidasa, la cual permite detectar la glucosa liberada de la hidrólisis de lactosa, revelando así la actividad de la lactasa en el tejido. Se ha descrito una excelente concordancia (95-100%) con la determinación de lactasa en mucosa duodenal obtenida por vía endoscópica.

Una de las limitaciones de este examen es la expresión desigual de la lactasa entre las diferentes regiones de la mucosa del intestino delgado, lo cual no permite asegurar la representatividad de la muestra obtenida y la reproducibilidad del examen sobre el estado de expresión global de la lactasa.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la intolerancia a lactosa es disminuir o eliminar los síntomas experimentados por el paciente ante el consumo de productos lácteos.

La evidencia disponible actualmente es insuficiente para establecer la efectividad y seguridad de los productos lácteos reducidos en lactosa, lácteos con lactosa hidrolizada, suplementación de lactasa, uso de probióticos u otras terapias disponibles.

La gran mayoría de los estudios que evalúan las terapias para el manejo de la intolerancia a lactosa tienen una utilidad limitada debido a que se han realizado en pacientes con diagnóstico de malabsorción de lactosa y sólo algunos estudios incluyen pacientes con síntomas de intolerancia a lactosa.

Recientemente se dispone de una definición experimental clara de intolerancia a lactosa propuesta por el consenso del *National Institute of Health*, por lo que es esperable que en el futuro se realicen estudios prospectivos y controlados sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos de la intolerancia a lactosa en base a esta definición.

1. Restricción de lácteos

La restricción de lácteos es la estrategia central en el manejo actual de la intolerancia a lactosa. Si bien la restricción completa de lácteos puede ser útil inicialmente para comprobar la asociación de los síntomas con el consumo de lácteos, luego de una a dos semanas se debe reiniciar gradualmente su consumo según la tolerancia del paciente. De no lograr controlar los síntomas del paciente ante la suspensión de lácteos se deben sospechar otras causas de los síntomas.

Se ha reportado en estudios con doble ciego y placebo, que el consumo de pequeñas cantidades de lactosa (<12 gr equivalentes a 1 taza de leche) no son suficientes para producir síntomas, lo cual apoya la estrategia de limitar el consumo de lácteos por sobre su total suspensión.

Durante la reinserción gradual de los lácteos en la dieta es aconsejable que estos sean distribuidos a lo largo del día e ingeridos junto con las comidas para mejorar su tolerancia.

Es de utilidad educar a los pacientes sobre la cantidad de lactosa que contienen los diferentes productos lácteos disponibles en el mercado. Los alimentos con mayor cantidad de lactosa son la leche y los helados, por lo que si se desea mantener su consumo es aconsejable el consumo de productos reducidos en lactosa, sin embargo, su utilidad no ha sido demostrada en estudios clínicos controlados.

El contenido de lactosa presente en el yogurt y otros lácteos obtenidos a partir de la fermentación de la leche es variable. Si bien su contenido de lactosa debería ser muy bajo por la hidrólisis de lactosa producida por levaduras encargadas de la fermentación, en la actualidad durante su producción industrial se suplementan con leche y esto aumenta su contenido de lactosa.

La presencia de malabsorción de lactosa o intolerancia a lactosa en ningún caso contraindica el uso de medicamentos que contengan lactosa, ya que cada comprimido contiene una cantidad muy baja de lactosa.

2. Probióticos

Se ha postulado que el aporte por vía oral de cepas bacterianas de probióticos capaces de hidrolizar lactosa, podría facilitar la digestión de lactosa ayudando al control de los síntomas. Sin embargo, la evidencia de esta estrategia es insuficiente y heterogénea en sus resultados.

Se ha descrito en un estudio reciente, con un periodo de tratamiento prolongado con *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium brevis* una disminución significativa en los síntomas y el hidrógeno en aire espirado al final del período de 3 meses de seguimiento. Sin embargo, en este estudio no se dispuso de pacientes control, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer una conclusión sobre la efectividad de este tratamiento.

3. Suplementación de lactasa

Existen suplementos de lactasa formulados como comprimidos que se pueden consumir en conjunto con productos lácteos para hidrolizar lactosa contenida en estos.

Como se comentó previamente, la evidencia disponible para evaluar la efectividad de esta terapia es aún insuficiente.

4. Manejo nutricional

Dado que los productos lácteos son una buena fuente de calcio en la dieta, existe preocupación sobre los efectos en la salud de una dieta carente en lácteos debido a la intolerancia a lactosa.

Por este motivo, el objetivo del manejo nutricional de los pacientes con intolerancia a lactosa es mantener una ingesta adecuada de calcio de acuerdo con lo recomendado para su edad.

Si bien los lácteos son una buena fuente de calcio y otros nutrientes, estos no son exclusivos de los lácteos. Así, los requerimientos diarios de calcio se pueden alcanzar introduciendo otros alimentos ricos en calcio en la dieta o a través de su suplementación farmacológica.

Además, según lo indicado previamente, la mayoría de los pacientes con intolerancia a lactosa son capaces de tolerar la cantidad de lactosa contenida en una taza de leche (12 gr), por lo que es aconsejable mantener el consumo de lácteos como fuente de calcio, en tanto sea tolerado.

5. Otras terapias

Otras terapias disponibles como el uso de rifaximina o estrategias de adaptación colónica a lactosa han sido propuestas como alternativas en el manejo de los pacientes intolerantes a lactosa; sin embargo, aún faltan estudios que demuestren su efectividad.

Pronóstico y Complicaciones

La intolerancia a lactosa es una condición crónica, por lo que las medidas utilizadas para controlar sus síntomas deben ser mantenidas durante toda la vida, especialmente en adultos mayores en quienes se produce una mayor malabsorción e intolerancia a lactosa.

Mantener un consumo adecuado de calcio a lo largo de la vida es necesario para desarrollar y mantener una densidad ósea normal. En este contexto, se ha descrito una asociación entre un bajo consumo de lácteos o la condición de lactasa no persistente con el desarrollo de osteoporosis o fracturas óseas en la vida adulta. Sin embargo, esta asociación ha sido inconsistente en el caso de la condición de lactasa no persistente.

Por otra parte, existe una superposición de un 15% entre intolerancia a lactosa y síndrome de intestino irritable (SII). La suspensión de los lácteos en pacientes con SII y malabsorción de lactosa demostrada mejora los síntomas a largo plazo y disminuye las consultas ambulatorias en un 75%, por lo que en el estudio y seguimiento de los pacientes con intolerancia a lactosa el SII debe ser sospechado.

Referencias consultadas

1. Morales E, Azocar L, Maul X, Perez C, Chianale J,Miquel JF. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a caseecontrol and population-based study. BMJ Open 2011;1:e000125.

2. Latorre G, Besa P, Parodi CG, Ferrer V, Azocar L, Quirola M, Villarroel L, Miquel JF, Agosin E, Chianale J. Prevalence of Lactose Intolerance in Chile: A Double-Blind Placebo Study. Digestion 2014;90:18-26.

3. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. Nat Genet 2002;30:233-237.

4. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol J 2013;1:151-159.

5. Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. QJM 2010;103:555-572.

6. Misselwittz B. Lactose Intolerance: New Insights due to Blinded Testing?. Digestion 2014;90:72-73.

7. Fernández CI, Flores SV. Lactase Persistence and Dairy Intake in Mapuche and Mestizo Populations from Southern Chile. Am J Phys Anthropol. 2014 Nov;155(3):482-7.

8. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:113-121.

9. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, Wilt TJ. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. Ann Intern Med 2010;152:797-803.

10. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, Hall K, Hui SL, Lupton J, Mennella J, Miller NJ, Osganian SK, Sellmeyer DE, Wolf MA. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. NIH Consens State Sci Statements 2010;27:1–27.

11. Almeida CC, Lorena SL, Pavan CR, Akasaka HM, Mesquita MA. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of Lactobacillus casei Shirota and Bifidobacterium breve Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. Nutr Clin Pract 2012;27:247-251.

12. Böhmer CJ, Tuynman HA. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:941.

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

PANCREATITIS AGUDA

Alberto Espino Espino
Diana Deisen Pavez
Roberto Candia Balboa

Resumen

La pancreatitis aguda (PA) es una importante causa de dolor abdominal agudo y se asocia a una morbimortalidad significativa. Su diagnóstico se establece tras evaluar signos y síntomas, exámenes de laboratorio e imágenes. Dentro de las etiologías más importantes en Chile destaca la litiasis biliar y el alcohol. Dado que muchos de los pacientes que llegan al servicio de urgencia no tienen signos de gravedad, se hace fundamental pesquisar a aquellos que presentan mayor riesgo evaluando tanto parámetros clínicos, como resultado de exámenes de laboratorio, hallazgos radiológicos y presencia de SIRS. Importantes cambios han acontecido en los últimos años en relación al tratamiento de la PA, dentro de los cuales destaca la resucitación agresiva con cristaloides y la disminución significativa del uso de la cirugía como tratamiento general de la PA. Para evitar la recurrencia de esta enfermedad, se hace fundamental tanto el manejo de los factores de riesgo como el tratamiento definitivo de la causa que la originó.

Definición

La pancreatitis aguda (PA) es una inflamación aguda del páncreas, que implica un grado variable de compromiso orgánico. El espectro de gravedad de la enfermedad va desde una pancreatitis edematosa hasta una necrohemorrágica, pudiendo comprometer el tejido peripancrático y órganos a distancia.

Es una importante causa de dolor abdominal agudo, ya que se asocia a una morbimortalidad significativa y habitualmente requiere un manejo hospitalario.

Según la revisión de Atlanta de 2013, se define PA leve como aquella que no presenta necrosis ni falla orgánica, PA moderadamente grave aquella con necrosis estéril o falla orgánica transitoria (<48 horas de evolución) y PA grave a la que presenta necrosis pancreática o peripancreática infectada o falla orgánica persistente (>48 horas de evolución).

Además, se reconoce la fase temprana de la enfermedad a la primera semana de evolución, la cual se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y falla orgánica. En cambio, la fase tardía, es el período posterior a la primera semana y se caracteriza por la ocurrencia de complicaciones locales.

Epidemiología

La incidencia de pancreatitis en nuestro país es desconocida, aunque se estima que va en aumento. Internacionalmente se ha descrito una incidencia que varía entre 4,9 a 73,4 casos por 100.000 habitantes.

En mujeres predomina la etiología relacionada con patología biliar y en hombres se asocia a alcohol.

En el 80% de los casos se trata de PA leves, pero el resto puede evolucionar a cuadros más severos, concentrándose en estos últimos el 95% de las muertes. Es importante destacar que aunque la tasa de letalidad ha disminuido a través del tiempo, la tasa de mortalidad se ha mantenido constante.

Patogenia y Fisiopatología

El páncreas normalmente secreta una serie de enzimas líticas que se encuentran en forma de precursores inactivos para proteger a la glándula de su autodigestión. Tras sufrir una injuria sobre el acino pancreático, ya sea por factores tóxicos, obstructivos o isquémicos, y por mecanismos aún desconocidos, se inicia una activación inadecuada de dichos zimógenos. Esto, conduce a un proceso de autodigestión pancreática, con el consecuente daño que da origen a la enfermedad.

Entre estas enzimas cabe mencionar a la fosfolipasa, que destruye membranas celulares, pudiendo incluso llegar a producir daño alveolar y glomerular. La elastasa, que destruye paredes arteriales. La proteasa, que produce destrucción celular. Finalmente, la lipasa, que puede llevar a esteatonecrosis y secundariamente hipocalcemia, la cual es un signo ominoso en el curso de la enfermedad.

Se debe destacar, que también hay una liberación importante de citoquinas inflamatorias, que favorecen la inflamación e isquemia orgánica, afectando tanto a nivel local como a distancia.

Etiología

1. Litiasis biliar (colédocolitiasis)

Es la etiología más frecuente de PA en Chile, presente en más del 80% de los casos. La patología se inicia por una obstrucción en la ampolla de Vater. Esto, produce un aumento de la presión intraductal del sistema excretor pancreático, que finalmente, puede llevar al reflujo de la bilis al conducto de Wirsung, con el concecuente daño glandular.

Es más frecuente en mujeres y personas mayores de 60 años. Existe mayor riesgo en aquellos pacientes que presentan múltiples cálculos pequeños (<5mm) y un conducto cístico ancho.

La recurrencia se previene realizando una colecistectomía en aquellos pacientes con colelitiasis demostrada, por lo que ésta debe buscarse de forma activa, realizando una ecotomografía abdominal a todos los pacientes que presenten la enfermedad.

2. Alcohol

Es la causa del 10 a 15% de las PA, más frecuente en hombres. Además, corresponde a la principal causa de pancreatitis crónica, existiendo controversia si el alcohol produce un evento inflamatorio agudo o más bien reagudizaciones de un daño pancreático crónico. El riesgo de pancreatitis aguda aumenta al consumir más de 100 g de alcohol en 24horas, produciéndose la enfermedad dentro de las 24 a 48 horas posterior a la ingesta.

El daño se explicaría mediante distintos mecanismos. Dentro de estos destacan un efecto tóxico directo, aumento de la secreción gástrica con hiperestimulación de la secreción pancreática, inflamación duodenal y periampular que produce contracción del esfínter de Oddi con obstrucción funcional parcial y daño por hipertrigliceridemia aguda inducida por alcohol.

3. Iatrogenia

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Aunque cerca del 75% de los pacientes que se someten a este procedimiento pueden presentar un aumento transitorio de las enzimas pancreáticas, la pancreatitis aguda ocurre sólo en aproximadamente el 3,5% de los casos. Entre los factores de riesgo destacan ser mujer joven, tener una vía biliar fina, bilirrubina normal, disfunción del esfínter de Oddi, esfinterotomía de precorte, esfinteroplastía de balón, antecedente de PA post-CPRE y canulación difícil de la ampolla de Vater.

Drogas. Se ha demostrado que algunos fármacos como la azatioprina, 6-mercaptopurina y 2'3' dideoxyinosina pueden causar PA, aunque faltan más estudios para demostrar la relación de otros fármacos.

4. Metabólicas

Hipertrigliceridemia. Corresponde al 3% de las causas. Se requieren niveles plasmáticos de triglicéridos superiores a 1000 mg/dL para producir una PA. Su efecto tóxico pancreático es mediado por ácidos grasos libres. Habitualmente, estos niveles de elevación de triglicéridos se encuentran en la hipertrigliceridemia familiar. Sin embargo, también pueden ser inducidos por drogas, alcohol, estrógenos e inhibidores de proteasas utilizados en el tratamiento de la infección por VIH.

Hipercalcemia. Se da en contexto de hiperparatiroidismo, por estimulación de la secreción pancreática.

5. Otras

Entre otras etiologías de PA destaca el trauma abdominal, vasculitis, isquemia, infecciones virales (virus parotiditis, VIH, hepatitis), tumores pancreáticos y periampulares, anomalías congénitas (disfunción del esfínter de Oddi y páncreas divisum) e idiopática.

En la Tabla 1 se muestra la relación entre la presentación clínica del paciente y la causa probable de la PA.

Tabla 1. Causas de PA y presentación clínica más frecuente. Adaptado de Vege SS, et al.

Presentación Clínica	Causa probable
Episodios previos de cólico biliar /o colangitis, aumento de SGPT y/o bilirrubina durante el episodio	Colelitiasis
Antecedente de ingesta importante de alcohol (usualmente por 10-20 años)	Alcohol
CPRE reciente, cirugía o trauma abdominal	PA post-traumática o post-procedimiento
Niño con antecedentes familiares de PA	Hipertrigliceridemia Familiar o pancreatitis crónica hereditaria
Adulto con suero lipémico	Hipertrigliceridemia
Ingesta de fármacos que causan PA, sin otras causas	Pancreatitis inducida por drogas
Shock hemorrágico, Cirugía vascular reciente, angiografía, cirugía de revacularación coronaria	Causa vascular
Pancreatitis recurrente con hipercalcemia	Hipercalcemia
Hipertensión, proteinuria, mononeuropatía, lesiones cutáneas	Vasculitis (Ej: poliarteritis nodosa)

Manifestaciones clínicas

El síntoma más importante en los pacientes que cursan con una PA es el dolor abdominal alto, principalmente epigástrico, de carácter constante, presente en cerca del 95% de los casos. Habitualmente tiene un inicio progresivo y rápido, que llega a su máxima intensidad en aproximadamente 30 minutos, manteniéndose por días. El 50% tiene una irradiación hacia ambos hipocondrios y hacia dorsal, característicamente en cinturón, y se agrava por la ingesta de alimentos y posición supina.

Los vómitos biliosos también son comunes, encontrándose en el 70 a 90% de los casos, los cuales se presentan en forma recurrente, sin aliviar el dolor del paciente. Se asocian frecuentemente a náuseas y anorexia, lo que contribuyen de importantemente a la deshidratación.

La distensión abdominal es más común en PA graves. Suele haber además fiebre de baja intensidad, inicialmente asociada a la respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, si ésta es prolongada o de mayor intensidad se debe sospechar sepsis secundaria a alguna complicación, como colangitis, necrosis o colecciones infectadas. Aquellos casos más graves pueden presentarse como shock o falla multiorgánica.

Al examen físico, en la mayoría de los casos se encuentra un abdomen blando, sensible a la palpación. No obstante, se pueden observar signos peritoneales (ver capítulo de Dolor abdominal agudo). La distensión abdominal, disminución de los ruidos hidroaéreos, taquicardia y taquipnea también son hallazgos comunes. En ciertas ocasiones puede observarse ictericia.

Dentro de los signos característicos asociados a hemorragia retroperitoneal se encuentra el signo de Cullen (equimosis periumbilical) y el signo de Grey Turner (equimosis en flanco) (Figura 1). Sin embargo, estos son poco frecuentes y se presentan en casos graves.

Figura 1. Signo de Grey Turner.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de PA se requieren al menos 2 de los siguientes 3 criterios.

1. Clínica

El paciente debe presentar dolor abdominal sugerente de PA (ver Manifestaciones clínicas). Aquellos que presenten dolor

abdominal sordo, tipo cólico o en el hemiabdomen inferior deben ser evaluados en busca de otras etiologías.

2. Exámenes de laboratorio

Los niveles plasmáticos de lipasa y amilasa deben ser mayores a 3 veces el límite normal superior. Una vez iniciado el cuadro clínico, ambas enzimas presentan una elevación significativa en el plasma previo a las 24 horas de evolución (Figura 2). Si bien la lipasa presenta una elevación más tardía que la amilasa, las diferencias son menores y la lipasa tiene una mayor sensibilidad y especificidad. Por este motivo se prefiere su uso por sobre la amilasa. Además, permanece por más tiempo elevada en el plasma, lo que permite su utilización en aquellos casos en que el diagnóstico es más tardío.

Por otra parte, la amilasa puede producir falsos negativos en caso de hipertrigliceridemia o PA inducida por alcohol. Además, puede producir falsos positivos en paciente con insuficiencia renal o enfermedades abdominales extrapancreáticas asociadas a inflamación, como isquemia u obstrucción intestinal, úlcera péptica y patologías ginecológicas como embarazo ectópico.

Es importante destacar que ninguno de estos exámenes se correlaciona con la gravedad de la enfermedad ni tiene valor pronóstico.

3. Hallazgos característicos en imágenes abdominales

La tomografía computada (TC) con contraste y la resonancia magnética (RM) abdominal deben reservarse para los caso en donde exista duda diagnóstica, pacientes que no mejoren clínicamente tras 48-72 horas de tratamiento o en los que se necesiten evaluar complicaciones, como la presencia de necrosis, en cuyo caso se debe solicitar una TC tras 48-72 horas del inicio de los síntomas.

Aunque ambos métodos son comparables, la RM puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal o alergia al contraste. Además, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), consistente en una reconstrucción virtual de la vía biliar por RM, permite evaluar la presencia de colédocolitiasis (<3mm) o disrupciones en el conducto pancreático.

Estratificación de riesgo y factores pronósticos

Muchos de los pacientes que cursan una PA severa se presentan en el servicio de urgencia inicialmente sin signos de gravedad, por lo que es fundamental pesquisar aquellos factores que le confieren mayor riesgo al paciente y que pueden guiar al clínico con respecto al manejo. Estos factores se pueden dividir en las siguientes categorías.

1. Parámetros clínicos

Entre los más importantes están la edad >55 años, el IMC > 30kg/m2 (aumenta dos veces el riesgo de desarrollar PA severa y 3 veces el riesgo de mortalidad), alteraciones del estado mental y comorbilidades (cáncer, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica y daño hepático crónico).

2. Presencia de SIRS

Se define como la presencia de 2 o más de los siguientes parámetros: a) Frecuencia cardiaca >90 lpm, b) frecuencia respiratoria >20 por minuto o presión arterial de CO2 <32 mmHg, c) Temperatura > 38ºC o <36ºC, y d) leucocitos plasmáticos >12000 o <4000 células/mm3 o >10% de formas inmaduras. Es importante mencionar que en más de la mitad de los pacientes con SIRS al ingreso, éste se resuelve dentro de las primeras 24 horas de hospitalización, pero en aquellos en que el SIRS persiste por más de 48 horas, la mortalidad aumenta hasta 11 a 25%.

3. Alteración de exámenes de laboratorio

Entre los más relevantes se encuentran nitrógeno ureico plasmático (BUN) > 20mg/dL al ingreso o aumento de éste durante la evolución, creatinina plasmática elevada y hematocrito >44% al ingreso o aumento de este durante la evolución.

Con respecto a la función renal, se ha visto que aquellos pacientes que ingresan con BUN >20mg/dL y que presentan un aumento progresivo de éste durante las primeras 24 horas, alcanzan mortalidad de hasta 9 a 20% en comparación a <1% en aquellos que no lo presentan. Además, niveles de creatinina plasmática >1,8mg/dL dentro de las primeras 24 horas de hospitalización se han asociado a un riesgo 35 veces mayor de desarrollar necrosis pancreática.

4. Hallazgos radiológicos

Destacan como hallazgos ominosos la presencia de derrame pleural o infiltrados pulmonares.

En vista de lo anterior, se han intentado desarrollar varios scores predictivos para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones o muerte.

Los scores pronósticos Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) y el Harmless Acute Pancreatitis Score, permiten una aproximación más simple en relación a la

estratificación de riesgo del paciente, pudiendo completarse dentro de las primeras 24 horas, en comparación con algunos scores más antiguos como el Ranson o Imrie-Glasgow que requieren 48 horas para completarse.

El score APACHE II es el más exacto para determinar la estraficación de riesgo en estos pacientes. Este, otorga puntaje en base a la medición de 12 variables fisiológicas, la edad y las comorbilidades, estimándose un riesgo de mortalidad de <4% en aquellos pacientes con puntaje <8 y un riesgo entre 11 y 18% en aquellos con puntaje >8. Aunque tiene un buen valor predictivo negativo y puede realizarse diariamente, puede ser complejo y difícil de aplicar en la práctica clínica.

Complicaciones

1. Falla multiorgánica

Es el factor principal en la evolución de los pacientes con PA. En la revisión de Atlanta 2013 se sugiere utilizar el score de Marshall modificado para caracterizarla. Dada su complejidad aun se sigue empleando la definición anterior, que se basa en 4 parámetros: a) Shock: definida como presión arterial sistólica <90 mmHg, b) Insuficiencia pulmonar: en pacientes con PaO2 < 60 mmHg, c) Falla renal: si la creatinina plasmática es >2 mg/dL luego de una hidratación adecuada, y/o d) Hemorragia digestiva: definida como > 500ml de sangre en 24 horas.

2. Infecciones

El desarrollo de complicaciones infecciosas, tanto pancreáticas como extrapancreáticas, son determinantes en la evolución del paciente con PA, por lo que la prevención de éstas es fundamental. La necrosis infectada debe ser considerada en aquellos pacientes con necrosis que se deterioran clínicamente durante su hospitalización o que no responden a tratamiento luego de 7-10 días.

3. Complicaciones locales

Destaca la necrosis pancreática, definida como áreas focales o difusas de parénquima pancreático no viable con >3cms de diámetro o >30% del parénquima pancreático. Las colecciones líquidas agudas, que corresponden a aquellas áreas de fluido peripancreático sin una pared definida, que se desarrollan dentro de las primeras 4 semanas luego del inicio de la pancreatitis aguda intersticial. Los pseudoquistes, son aquellas colecciones de fluido encapsulado, que en general se desarrollan posterior a las 4 semanas del comienzo del cuadro.

Manejo

1. Reposición de líquidos

La resucitación con volumen, realizada en forma precoz dentro de las primeras 12-24 horas, es la medida terapéutica inicial más importante, dado que disminuye tanto el riesgo de necrosis pancreática como de mortalidad asociada a la enfermedad.

La volemización intravenosa debe ser agresiva con una solución cristaloide isotónica para todos los pacientes. Se debe administrar en forma contínuaa una velocidad de 250-500ml/hr o en bolos en aquellos pacientes con depleción de volumen severa que presenten hipotensión o taquicardia. Se debe reevaluar al paciente cada 6 horas (por las siguientes 24-48 horas).

Se prefiere la hidratación con Ringer Lactato®, ya que se ha observado una menor incidencia de SIRS, en comparación con suero fisiológico al 0,9%, y debido a sus efectos positivos en la homeostasis ácido-base. Dado que el Ringer Lactato® contiene calcio, no debe administrarse en pacientes que presenten hipercalcemia.

Los indicadores de una hidratación adecuada son la disminución del hematocrito, disminución del BUN y la mantención de la creatinina plasmática normal.

Es importante destacar que se debe tener especial cuidado en los adultos mayores o aquellos pacientes con comorbilidad cardíaca y renal, pues la hidratación agresiva puede provocar complicaciones como edema pulmonar.

2. Analgesia

El control efectivo del dolor debe ser prioridad en los pacientes con PA. No existen estudios que demuestren la superioridad de un analgésico en particular, por lo que el tratamiento debe elegirse en base a la intensidad del dolor y las características del paciente. Se pueden utilizar desde antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) hasta opiáceos, como morfina, meperidina o fentanyl. Además, se debe evaluar la necesidad de utilizar analgesia controlada por el paciente (PCA) o administrada en infusión contínua en aquellos pacientes que presenten dolor intenso o posterior a una intervención quirúrgica.

3. Nutrición

Recientemente se han demostrado las ventajas de la alimentación oral precoz en los pacientes con PA leve. El ayuno prolongado o “reposo intestinal” se asocia a un aumento de las

complicaciones infecciosas debido a atrofia de la mucosa intestinal y la subsiguiente traslocación bacteriana.

En aquellos pacientes con PA leve sin dolor abdominal, náuseas ni vómitos, se puede iniciar la ingesta oral de forma segura con alimentos sólidos bajos en grasa. En pacientes con PA grave se requieren mayores consideraciones, pero se recomienda privilegiar la vía enteral dado que se ha demostrado una disminución en la mortalidad y en las complicaciones infecciosas en comparación con la vía paraenteral.

Aunque la nutrición nasogástrica y la nasoyeyunal son similares en eficacia y seguridad, se prefiere la primera dado que la instalación de la sonda nasogástrica es más fácil, ya que no requiere endoscopía ni radiología intervencional, en comparación con la vía nasoyeyunal.

La vía paraenteral debe reservarse para pacientes con intolerancia enteral prolongada (>7 días) o en aquellos en los que no se alcancen los objetivos nutricionales con la vía enteral.

4. Antibióticos

En los últimos años ha habido grandes cambios con respecto a la indicación de antibióticos en el manejo de la PA. Actualmente no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en los pacientes que cursan con necrosis estéril. Aproximadamente un tercio de los pacientes con necrosis desarrollaran una necrosis infectada. Sin embargo, no se ha demostrado que el uso profiláctico de antibióticos prevengan la infección de éstas, así como tampoco se recomienda el uso de agentes antifúngicos rutinariamente.

La indicación de tratamiento antibiótico se reserva para aquellos casos que presenten infecciones extrapancreáticas, como colangitis, infección urinaria y neumonía, o en aquellos pacientes con necrosis infectada. Los antibióticos capaces de penetrar la necrosis son los carbapenémicos, fluoroquinilonas y metronidazol, por lo que son de elección en el tratamiento de la necrosis infectada.

Es importante precisar que ante la sospecha de una necrosis infectada se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico, posteriormente a tomar los cultivos necesarios para precisar el foco de infección. El estudio microbiológico de la necrosis infectada se puede realizar mediante la toma de cultivos por punción y aspiración con aguja fina, guiada por ecotomografía o TC. El tratamiento antibiótico empírico debe suspenderse en caso de que los cultivos hayan resultado negativos o ajustarse según la sensibilidad antimicrobiana del germen aislado.

5. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Actualmente, el rol de la CPRE se centra en el manejo de la PA y no se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad, ya que el procedimiento no es inocuo y puede presentar serias complicaciones. En este sentido, se debe realizar la CPRE dentro de las primeras 24-48 horas en aquellos pacientes graves que presenten signos de colangitis (como fiebre e ictericia) o en aquellos con alta sospecha de obstrucción biliar persistente con una elevación de la bilirrubina plasmática. También debe considerarse en caso de deterioro clínico o que se detecte un cálculo en el colédoco por medio de alguna imagen, como una ecografía abdominal, TC, o endosonografia.

Dentro de sus complicaciones, una de las más importantes es la pancreatitis, que ocurre en aproximadamente en 2 a 4% de los pacientes que se someten al procedimiento. Estudios recientes han demostrado que la canulación con guía de la papila y la instalación de un stent en el conducto pancreático al momento del procedimiento puede prevenir esta complicación, aunque esta última medida no siempre es factible. También se ha visto que el uso de indometacina rectal al momento del procedimiento disminuye el riesgo de pancreatitis post-ERCP, logrando una disminución de hasta un 45% en pacientes de alto riesgo. Además, algunos estudios han demostrado una disminución en la incidencia de PA post CPRE al indicar hidratación agresiva con Ringer lactato, aunque se necesitan más estudio para precisar este hallazgo.

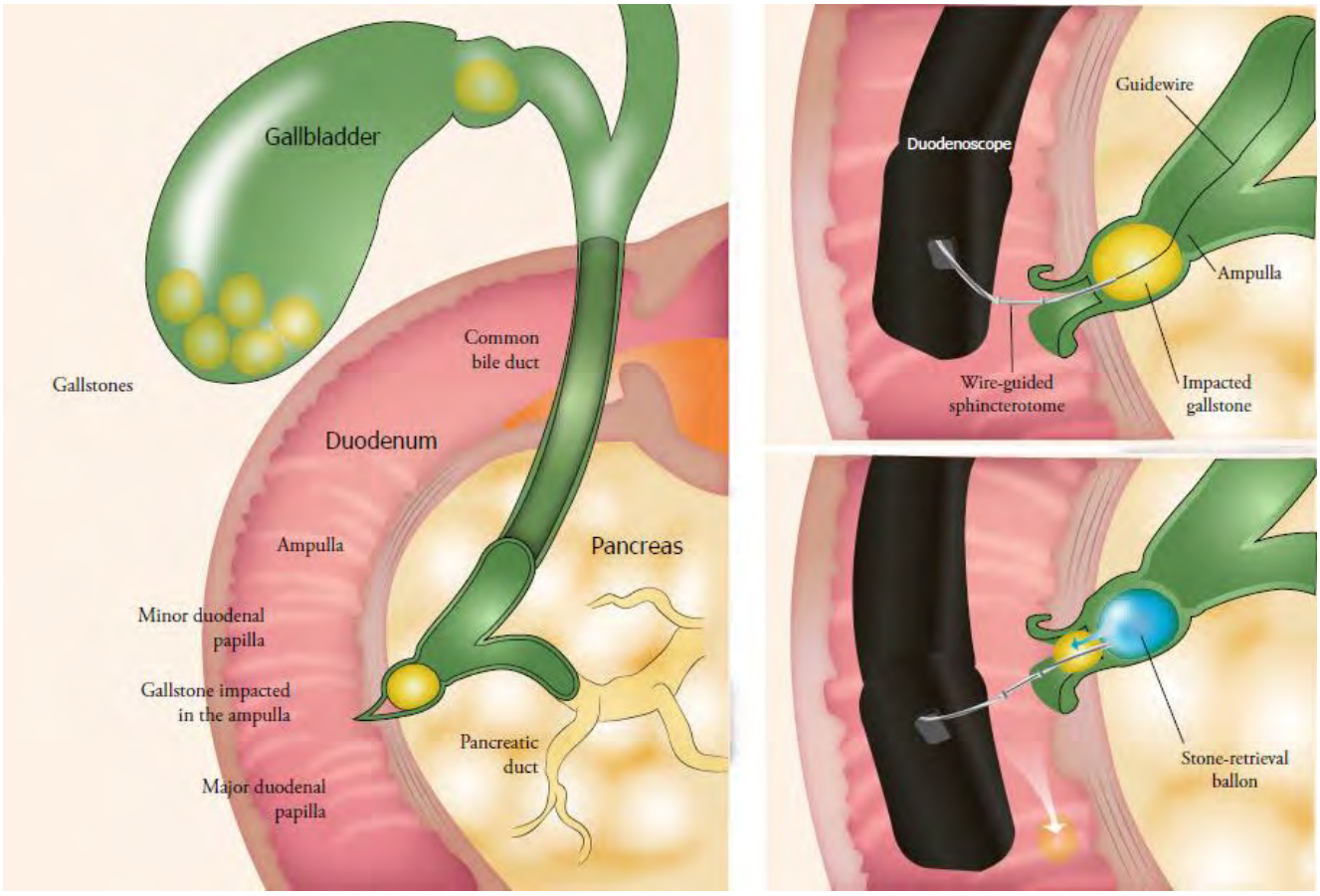


Figura 2. CPRE con canulación con guía.

6. Cirugía

Se ha descrito que pacientes con necrosis estéril que se someten a un debridamiento precoz tienen mayor mortalidad, por lo que actualmente se recomienda que se manejen de forma conservadora, a menos que el episodio se asocie a un síndrome del conducto pancreático roto (ruptura postnecrótica del conducto pancreático principal), estenosis biliar u obstrucción intestinal.

Por otro lado, se recomienda que los pacientes con necrosis infectada que se encuentran clínicamente estables se manejen inicialmente con antibióticos, posponiendo la cirugía, ya que se ha visto que los antibióticos pueden resolver la infección y en algunos casos incluso evitar la cirugía. Sin embargo, en caso de requerirla, se debe efectuar un drenaje quirúrgico, radiológico o endoscópico tras 4 semanas de evolución para permitir el desarrollo de una pared inflamatoria bien definida (*walled-off necrosis*). En caso de que el paciente persista con síntomas y la necrosis infectada no se resuelva, se recomienda la necrosectomía mínimamente invasiva por vía laparoscópica, por sobre la técnica quirúrgica abierta.

En relación al riesgo de recurrencia en los pacientes con PA biliar, los pacientes con enfermedad leve deberían someterse a una colecistectomía de forma precoz durante su hospitalización. En pacientes con PA grave, se posterga la colecistectomía hasta después del alta o en la misma hospitalización luego de la estabilización del paciente.

Por otro lado, aquellos casos en donde se demuestre colédocolitiasis se beneficiarán de una esfinterotomía y extracción de cálculos mediante CPRE.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una enfermedad leve y autolimitada, con recuperación completa, sin secuelas a nivel funcional ni estructural y una tasa de mortalidad cercana a cero. Por el

contrario, 15-25% de los pacientes presenta una enfermedad severa, aumentando la mortalidad hasta 30%.

En relación a la prevención de la recurrencia del cuadro, es fundamental eliminar los principales factores de riesgo, como el tabaquismo, la ingesta de alcohol y la obesidad. Además, es fundamental reconocer y tratar de forma adecuada la causa que originó la enfermedad. Ésta es la manera más eficaz de prevenir nuevos episodios de PA.

Referencias consultadas

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology 2013; 108(9): 1400-1415.
2. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144(6): 1272-1281.
3. Poma EM, Olascoaga FZ, Petrov MS, Soto SN, Santos CL, Alava FM, Mendioroz FJ. SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. Medicina intensiva 2013; 37(3): 163-179.
4. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. World journal of gastroenterology: WJG 2014; 20(48): 18092.
5. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. The Lancet 2015.
6. Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. N Engl J Med 2014; 370(20): 1956.
7. Balmadrid B, Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America 2013; 23(2): 385-403.
8. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Can we prevent pancreatic disease?. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014; 12(10): 1645-1646.
9. Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, & ASGE Standards of Practice Committee. Complications of ERCP. Gastrointestinal endoscopy 2012; 75(3): 467-473.
10. Vege SS. Etiology of acute pancreatitis. Uptodate, 2013. [Consultado el 24 de abril de 2015].
11. Vege SS. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. Uptodate, 2015. [Consultado el 23 de abril de 2015].

PANCREATITIS CRÓNICA

Diego Reyes Placencia
Alberto Espino Espino
Roberto Candia Balboa

Resumen

La pancreatitis crónica es una enfermedad con daño inflamatorio progresivo que puede llevar a insuficiencia funcional del páncreas. Sus causas más relevantes son tóxico metabólicas (entre ellas el alcohol y el tabaco), hereditarias, autoinmune, entre otras. La patología se puede expresar como un cuadro de dolor abdominal y/o clínica de malabsorción. El diagnóstico se basa en la clínica, técnicas de imagen o endoscópicas y test funcionales según corresponda. Para el tratamiento, se deben considerar como pilares fundamentales el alivio del dolor del paciente, el manejo de las insuficiencias endocrina y exocrina, si las presenta, y tratamientos específicos según la etiología. Se debe mantener un seguimiento adecuado, considerando el alto riesgo de cáncer de estos pacientes.

Definición

La pancreatitis crónica se define como una enfermedad inflamatoria progresiva, de lenta evolución, donde el parénquima secretor pancreático es destruido y reemplazado posteriormente por tejido fibrótico. El deterioro permanente que causa la pancreatitis crónica puede llevar a una disfunción exocrina y/o endocrina del órgano.

Si bien, tradicionalmente se ha diferenciado de la pancreatitis aguda, la cual se caracteriza por una restauración total de la histología pancreática, tanto ella como sus recurrencias y la pancreatitis crónica son considerados como un continuo.

Las razones para considerar lo anterior se basan en los hallazgos que muestran que la pancreatitis aguda recurrente puede desarrollar una pancreatitis crónica. Además, hay una sobreposición de factores ambientales, genéticos y causales entre las entidades nosológicas. Por otro lado, la expresión de la pancreatitis en sus distintas formas es estereotipada, ya que los pacientes presentan dolor abdominal severo y aumento de los niveles séricos de amilasa, tripsinógeno y lipasa.

De acuerdo a las características clínicas, respuesta a tratamiento e histología, se puede clasificar en cuatro tipos generales: calcificante, obstructiva, autoinmune y la pancreatitis del surco duodenal.

Epidemiología

La patología es poco común en Europa y en Estados Unidos. Se ha descrito una prevalencia de 26 por 100.000 personas en Francia y entre 3,5 – 10 por 100.000 personas en Estados Unidos.

En Chile no se han realizado estudios estadísticos al respecto de esta patología.

La Pancreatitis crónica suele presentarse en personas entre 30 a 40 años de edad y es más predominante en los hombres que en las mujeres.

Fisiopatología

Si bien la fisiopatología de la pancreatitis crónica no está totalmente dilucidada, se ha visto en estudios de pacientes que desarrollan la patología cambios en la composición del fluido pancreático, los que permiten el desarrollo de cálculos de carbonato de calcio y la posterior obstrucción gradual de los ductos por parte de ellos.

Dentro de los cambios anteriormente mencionados están el aumento de la secreción de enzimas pancreáticas y de calcio, radicales libres oxidativos, GP-2 (componente de las membranas de los gránulos zimógenos), enzimas lisosomales y trazas de tripsina en el fluido pancreático.

Además, se observaron variaciones en las concentraciones de PAP (*pancreatitis associated protein*) y PSP (*pancreatic stone protein* o litostatina). Estas proteínas suelen formar entramados fibrosos sobre la digestión parcial del parénquima pancreático por la tripsina.

Por otro lado, se vio un aumento de antioxidantes naturales como lactoferrina y mucina en una aparente compensación. Sin embargo, hay una disminución del inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 1 (SPINK-1), bicarbonato, citrato y de la actividad de la vía metabólica de glutatión, lo que tiene como consecuencia un desbalance entre elementos oxidativos comparados con la capacidad antioxidante del páncreas, generando un serio daño.

Una de las hipótesis que pretende explicar el proceso de la enfermedad es la hipótesis SAPE (*Sentinel acute pancreatitis event*), la cual caracteriza a unas células llamadas células

estrelladas pancreáticas (PSC), que mantienen la arquitectura normal del páncreas. Ante injurias como el alcohol u otros, hay destrucción del parénquima mediante metaloproteinasas las que posteriormente inducen remodelamiento por citoquinas: TNF-alfa, IL-1 e IL-6. Estos mediadores estimulan a las PSC a sintetizar colágeno, contribuyendo a la fibrosis. Además, se ha descrito un mecanismo autocrino de las PSC mediante TGF-beta, lo que estimula la progresión del remodelamiento incluso al remover la noxa.

Tabla 1. Clasificación TIGAR-O: algunas de las principales causas de pancreatitis crónica

Origen	Causas
Tóxico-metabólicas	Alcohol, tabaco, hipercalcemia, fármacos.
Idiopática	Forma temprana o tardía, tropical.
Genética	PRSS1, CFTR, CTRC, SPINK-1.
Autoinmune	Tipo 1 y tipo 2.
Pancreatitis aguda severa y recurrente	Isquemia, enfermedad vascular, radiación, PA recurrente.
Obstructiva	Obstrucción del ducto, pancreas divisum.

Etiopatogenia

Es posible clasificar las distintas causas de pancreatitis crónica como tóxico-metabólica, idiopáticas, genéticas, autoinmunes, pancreatitis aguda severa y recurrente y por causa obstructiva, lo que es designado como el sistema de clasificación TIGAR-O (*Toxic-metabolic*, *Idiopathic*, *Genetic*, *Autoinmune*, *Recurrent and severe acute pancreatitis and Obstructive*) (Tabla 1).

En Estados Unidos, la causa más frecuente de pancreatitis crónica en adultos es el abuso de alcohol y un 25% del total de adultos presentó la forma idiopática. Por otro lado, la causa más frecuente en niños fue la fibrosis quística.

Dentro de las causas tóxico-metabólicas, algunas de las más relevantes son el abuso de alcohol, el tabaco, la hipercalcemia y la hiperlipidemia. Para poder relacionar el desarrollo de la pancreatitis crónica con el alcohol, se necesita un consumo de larga data de grandes cantidades (en promedio, más de 5 vasos por día). Si bien el abuso de alcohol es considerado una de las causas más importantes, ya que se cree que altera la activación de los zimógenos digestivos, se ha visto que solo un 5-10% de pacientes alcohólicos ha presentado la enfermedad, por lo que se sospecha la participación de otros factores en el desarrollo de la enfermedad. Por otra parte, se vio que el tabaco es un factor de riesgo independiente y dosis-dependiente de pancreatitis crónica.

Se ha visto que mutaciones en el canal de cloro regulado por AMPc, llamado CFTR o canal de la fibrosis quística, son más frecuentes en pancreatitis crónica idiopática, por lo que podría influir en el desarrollo de la enfermedad. Otras mutaciones, como las de SPINK-1, también aumentan el riesgo de pancreatitis crónica. Por otro lado, alteraciones en genes como el PRSS1 podría generar un cuadro de pancreatitis crónica por sí solas.

La pancreatitis autoinmune es una forma descrita de pancreatitis crónica, siendo un desorden poco común. Se puede presentar en dos tipos principales: la tipo I, la cual se relaciona con enfermedades sistémicas IgG4 y se observa con un infiltrado linfoplasmocítico (con aumento de células IgG4 positivo) y fibrosis asociada. La tipo II se describe sin compromiso sistémico IgG4, con pancreatitis idiopática centro-ductal junto a infiltrado granulocítico ductal.

Morfología e histopatología

Dentro de los cambios morfológicos, se puede encontrar dilataciones irregulares y calcificaciones de los ductos, forma irregular del parénquima junto con pseudoquistes. Además, se puede ver atrofia acinar y fibrosis, junto con un componente infiltrativo inflamatorio. Cabe mencionar que la fibrosis sin componente inflamatorio es posible verla en sujetos normales.

Las PSC juegan un rol fundamental en la progresión de la enfermedad, además de los leucocitos infiltrantes en el parénquima pancreático y las mismas células acinares pancreáticas dañadas.

El protagonismo de las PSC se debe a que normalmente se encargan de la regulación de la síntesis y degradación de las proteínas de la matriz extracelular. Los leucocitos infiltrantes y las células acinares dañadas contribuyen a estimular a las PSC a generar fibrosis.

En etapas terminales, se observa en el tejido la desaparición de las células inflamatorias, pérdida del tejido secretor y una intensa fibrosis, proceso que recuerda a la progresión de la cirrosis hepática.

La distribución fibrótica puede presentarse en parches o compromiso difuso (más visto en la pancreatitis autoinmune). Además, la fibrosis generalmente es perilobular, pero también puede tener componentes intralobulares y periductales.

Manifestaciones clínicas

El paciente en el que se sospecha pancreatitis crónica consulta principalmente por dos motivos:

1. Dolor abdominal

El dolor abdominal es variable en su localización, pero generalmente se presenta en epigastrio con posible irradiación al dorso. Su forma de presentación puede ser constante o intermitente con intervalos libres de dolor, los cuales pueden progresar a un dolor continuo. Puede empeorar con la comida (15 a 30 minutos después de comer) y, como consecuencia, se evita comer, lo que hace bajar de peso al paciente. Se puede lograr un parcial alivio al sentarse derecho o inclinarse hacia adelante. Es importante mencionar que si bien el dolor es característico de la enfermedad, puede estar ausente: se vio que el 30% de los pacientes con pancreatitis crónica presentan una disfunción endocrina y exocrina pancreática sin dolor alguno.

2. Malabsorción

La insuficiencia pancreática exocrina severa impide que la comida pueda ser bien digerida y se absorbe parcialmente, lo que puede causar carencias importantes de proteína y grasa si es que el 90% o más de la función pancreática exocrina está perdida. La malabsorción es una consecuencia de la insuficiencia y se expresa como diarrea crónica y esteatorrea (con heces grasientas), baja de peso y fatiga. La deficiencia proteica ocurre posterior a la esteatorrea por la disminución tardía de la proteólisis. Puede existir malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y vitamina B12, pero es bastante poco probable que los déficit se expresen clínicamente. El 20% de los pacientes pueden presentar síntomas de malabsorción sin dolor abdominal.

En cuadros tardíos, se puede observar una insuficiencia pancreática endocrina o diabetes pancreática, la cual es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus I y II y/o enfermedad pancreática calcificante temprana. Estos pacientes usualmente son insulinorrequirientes, tienen riesgo espontáneo de hipoglicemia por el déficit de otras hormonas como el glucagón y las complicaciones más frecuentes en ellos son la neuropatía y la nefropatía diabética.

Los pacientes con pancreatitis crónica pueden presentar brotes agudos de pancreatitis, los cuales tienen clínica similar a una pancreatitis aguda, pero con menor intensidad. Se ha relacionado además a estos brotes con la aparición de complicaciones locales, como fístulas, ascitis o pseudoquistes.

Con respecto al examen físico, suele ser impreciso y lo que más impresiona es la disparidad entre la sensibilidad débil detectada en el examen y la severidad del dolor abdominal que refiere el paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa en la clínica, en el análisis de imágenes y/o en los test de función pancreática.

En el caso de la clínica, es importante reconocer los síntomas y complicaciones que constituyen el síndrome. No obstante, la etapa temprana de pancreatitis crónica puede ser bastante anodina y algunos tests pueden ser negativos, lo que dificulta el diagnóstico. Cabe mencionar que tanto la amilasa como la lipasa no sirven para el diagnóstico de pancreatitis crónica.

Por otro lado, para obtener imágenes que contribuyan al diagnóstico se tiene bastantes herramientas disponibles, las cuales tienen distintos rendimientos según la etapa de la enfermedad del paciente, la experticia del usuario y la disponibilidad en algunos casos. Entre ellos, se puede mencionar a la radiografía simple de abdomen, ecografía transabdominal, TAC, RNM, colangiopancreatoresonancia (MRCP), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) y la endosonografía.

1. Técnicas de imagen

La radiografía simple de abdomen puede detectar calcificaciones en el área pancreática, con una sensibilidad del 30%, lo que al relacionarse con la clínica puede ayudar al diagnóstico de la patología. La ecografía transabdominal tiene una sensibilidad de 50-70% y una especificidad de 80-90% y además de poder ver calcificaciones, puede detectar atrofia pancreática y dilatación de ductos. Ambos exámenes son baratos y accesibles; sin embargo, los cambios detectados por ambos exámenes pueden tomar entre 5 y 10 años de desarrollo, por lo que son más propios de etapas avanzadas.

La TAC es considerada la mejor técnica imagenológica para diagnóstico y localización de calcificaciones en etapas avanzadas, con una sensibilidad entre 75-90% y una especificidad de 85%. En ella se pueden observar masas mayores a 1 cm, dilatación de ductos y sus ramas (de buena correlación con la ERCP) y lesiones focales con atrofia parenquimatosa (Figura 1).

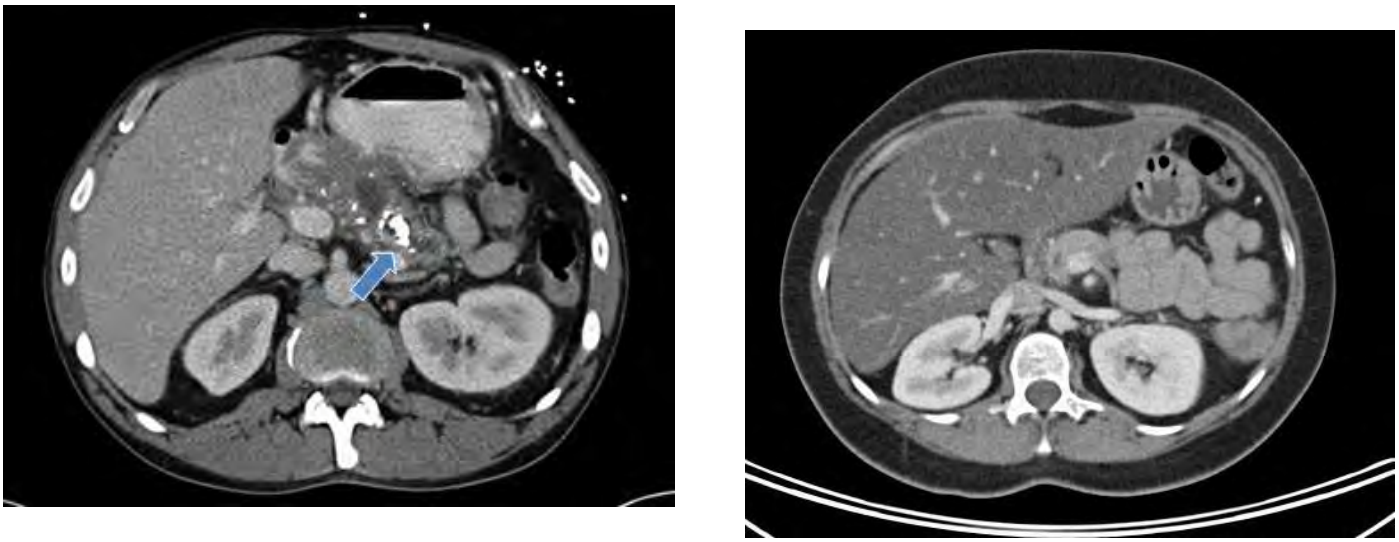


Figura 1. Calcificaciones del parénquima pancreático vistas en TAC (Adaptado de Forsmark C.) (izquierda) y engrosamiento del cuerpo pancreático (derecha).

2. Técnicas endoscópicas

Dentro de las técnicas endoscópicas de diagnóstico se tiene a la colangiopancreatoresonancia (MRCP), la cual es buena en caracterizar conductos pancreáticos y biliares. En el caso de la pancreatitis crónica, se puede observar dilatación irregular y aspecto perlado de los ductos pancreáticos que frecuentemente pueden tener cálculos. Las ramas colaterales también pueden verse dilatadas en etapas avanzadas. Una de las ventajas de esta técnica es que es posible combinarla con administración de secretina, la cual mejora la calidad de imagen de los ductos, aunque no se ha podido determinar el beneficio en la precisión del diagnóstico. Otra ventaja de esta técnica es que es útil en el diagnóstico diferencial de masas pancreáticas.

Si bien la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) es considerada el *gold standard* de las técnicas endoscópicas, se considera poco apropiada para el diagnóstico por su invasividad y podría tener un rol en el tratamiento de la enfermedad.

Por último, la endosonografía es la técnica de imagen más sensible de todas (sensibilidad mayor al 90%, operador dependiente), ya que posibilita describir detalladamente la estructura parenquimatosa y ductal del páncreas, además de poder descartar otras afecciones como el cáncer pancreático (característica compartida con la TAC y la RNM). Existen criterios parenquimatosos y ductales para establecer el diagnóstico; una de las clasificaciones utilizadas es la de Rosement, que asume distintos grados de importancia entre los criterios y define la validez específica de cada uno de ellos (Figuras 2 y 3).

3. Diagnóstico funcional de la pancreatitis crónica

El otro punto relevante de investigar es la función pancreática del paciente, donde es posible diagnosticar una insuficiencia pancreática exocrina y/o endocrina.

La insuficiencia pancreática exocrina se caracteriza por la incapacidad del páncreas de facilitar una digestión normal y tiene como *gold standard* diagnóstico a la determinación del coeficiente de absorción de grasa (CFA) mediante la colección de deposiciones en 72 horas. No obstante, este método no es muy disponible en la práctica. Por otro lado, hay mediciones como el test de secretina-colecistoquinina, aspirado duodenal por endoscopio o el uso de triglicéridos mixtos con C^{13}; técnicas que son poco disponibles y/o no se han correlacionado con el CFA. También, es posible estudiar el llene duodenal mediante la estimulación con secretina en una MRCP, lo que ha demostrado una sensibilidad de 69% y una especificidad de 90% para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina. Otro método que se utiliza en la práctica es la medición de elastasa fecal, donde se ha visto que un valor menor a 50 μg/g de deposición es consistente con insuficiencia pancreática exocrina, pero no hay reportes de correlación con la CFA. En pacientes con pancreatitis crónica avanzada es posible ver niveles de menos de 200 μg/g de deposición, lo que ya podría indicar cierto deterioro en la función pancreática. También se ha utilizado la medición de tripsina

sérica, donde niveles bajo 20 mg/dL se han visto en pacientes con pancreatitis crónica avanzada.

En el caso de la insuficiencia pancreática endocrina, esta se expresa mediante una diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica (DM-CP), la cual se puede diagnosticar mediante los criterios definidos para una diabetes mellitus.

Figura 2. Estructuras ecogénicas con sombra acústica en parénquima, criterio mayor de Rosement para pancreatitis crónica (Adaptado de Catalano et al.).

Figura 3. Cálculos y dilatación en ducto principal pancreático, criterio mayor de Rosement para pancreatitis crónica (Adaptado de Catalano et al.).

4. Estudio etiológico

Además de lo anterior, dentro del diagnóstico corresponde realizar un estudio etiológico, el cual podría cambiar la conducta frente a un paciente con pancreatitis crónica.

Si se sospecha un alto consumo de alcohol en un paciente que niega el consumo excesivo, se pueden utilizar elementos de laboratorio como el aumento de la transferrina decarboxilasa, GGT, VCM o la detección de la relación SGOT/SGPT mayor a 2 en las pruebas hepáticas.

Es importante indagar sobre algunos medicamentos que podrían inducir pancreatitis crónica en el paciente, en especial sobre Estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), Azatioprina, Lamivudina, Hidroclorotiazida, Ácido Valproico, anticonceptivos orales e Interferón.

Con respecto a la pancreatitis crónica de origen genético, se recomienda realizar un estudio genético de los genes PRSS1, CFTR, SPINK-1 y CTRC en los casos que haya pacientes con pancreatitis crónica de causa desconocida junto con historial familiar de la enfermedad o niños con episodios de pancreatitis no explicados. En el caso de sospecha de fibrosis quística, se puede realizar el test del sudor.

En el caso de la pancreatitis autoinmune, el diagnóstico está basado en la sospecha clínica de pancreatopatía con origen poco claro y ambiente autoinmune en el paciente, manifestaciones radiológicas, alteraciones en el laboratorio y hallazgos histológicos. Se puede sospechar de una pancreatitis autoinmune ante paciente con ictericia y agrandamiento difuso del páncreas, sin dilatación ductal o disminución de la densidad de la masa pancreática vista en TAC o RNM. Se ha podido definir criterios de consenso internacional (ICDC) por la *International Association of Pancreatology* en las cuales se consideran características imagenológicas, serología, compromiso de otros órganos, histología y respuesta al tratamiento corticoidal, donde se define la pancreatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2. Otros criterios, como los de JPS-2011, permiten diagnosticar de manera más simple la enfermedad. En el caso de la tipo 1, uno de los elementos con mayor valor diagnóstico es el alza de la IgG4 sérica, la cual indica la presencia de enfermedad sistémica por esta inmunoglobulina.

Tratamiento

Antes de comenzar un tratamiento para el paciente, es relevante detectar mediante imagenología (TAC o RNM) posibles complicaciones como pseudoquistes, obstrucción de vía biliar o duodeno y neoplasias que podrían estar explicando alguno de los síntomas, como el dolor. Además, es importante asegurar el cambio en el estilo de vida en medidas como la dieta y la eliminación de causas como el tabaco y el alcohol. También se sugiere descartar la presencia de obstrucciones ductales o una

pancreatitis autoinmune, ya que tiene influencia en el manejo posterior.

Por otro lado, es importante tener un control de la función renal, hepática y respiratoria del paciente, sobre todo ante el tratamiento farmacológico posiblemente designado en el paciente.

El tratamiento de la pancreatitis crónica se basa en distintos pilares fundamentales:

- Manejo del dolor.
- Manejo de la insuficiencia pancreática exocrina.
- Manejo de la insuficiencia pancreática endocrina.
- Soporte nutricional del paciente.
- Manejo de la pancreatitis autoinmune.

1. Manejo del dolor

En el manejo del dolor del paciente con pancreatitis crónica, se sugiere guiarse por la intensidad y la naturaleza (continua o episódica) del dolor y la incapacidad en las actividades de la vida diaria que provoca al paciente.

Con respecto al manejo farmacológico del dolor, se recomienda seguir la escala recomendada por la OMS: como primer paso, se sugiere el uso de Paracetamol para el dolor agudo y crónico y Metamizol y/o AINEs para el dolor agudo (por sus efectos adversos si se usa a largo plazo). Se ha demostrado que el uso de Paracetamol es seguro en pacientes con ingestas crónicas excesivas de alcohol. La Pregabalina puede ser una opción para usar en combinación con el Paracetamol en el tratamiento del dolor crónico.

Como segundo paso se recomienda el uso de Tramadol y puede combinarse con Pregabalina, si es que esta no ha sido utilizada anteriormente. Posteriormente, es recomendado el uso de opioides fuertes, como la Morfina, en formulaciones de liberación controlada para evitar efectos adversos. Si el uso de opioides fuertes dura tres meses o más, hay efectos adversos severos y/o no hay beneficios con el tratamiento, se recomienda evaluar manejo invasivo del dolor.

Algunas alternativas son el uso de antioxidantes, donde se ha visto que tiene una disminución moderada del dolor a largo plazo. El uso de enzimas pancreáticas para el manejo del dolor es controversial, pero debido a su baja toxicidad se podría realizar una prueba terapéuticas de 2 meses y observar la respuesta del paciente.

El manejo invasivo del dolor comprende a la terapia endoscópica y a la cirugía.

Una de las alternativas de la terapia endoscópica es la descompresión, utilizada en pacientes con ducto principal pancreático dilatado, estenosis obstructiva y estenosis del sistema ductal pancreático. Se ha visto que esta terapia disminuye las hospitalizaciones y el dolor, pero no modifica la calidad de vida del paciente y es operador dependiente.

La ERCP puede ayudar mediante la instalación de *stent* en los ductos y en la extracción de cálculos. Se ha visto que en el largo plazo alivia entre un 52 a un 82% de los pacientes.

Otra de las opciones que se ha visto efectiva es la litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), la cual es efectiva en remover cálculos intraductales y promover alivio. Es aplicable a pacientes con cálculos grandes (mayor a 5 mm) y múltiples (mayor a 4). Usualmente se sigue de una ERCP, aunque se ha visto en algunos casos que no hay diferencias entre el uso de LEOC versus ERCP y LEOC simultáneos. Posterior a las 6-8 semanas, se debe evaluar al paciente y si no ha resuelto las molestias, es pertinente una evaluación multidisciplinaria (considerando terapia quirúrgica).

Por último, el tratamiento quirúrgico tiene tres principales indicaciones: dolor inhabilitante a pesar de la terapia, sospecha de cáncer pancreático y complicaciones asociadas a la pancreatitis crónica. Las técnicas que se pueden utilizar son la descompresión del ducto pancreático principal en ausencia de masa inflamatoria, resección distal o de masa inflamatoria y técnicas mixtas, que incluyen resecciones y técnicas de drenaje.

Una revisión sistemática que comparó a la intervención endoscópica con la quirúrgica mostró que los pacientes con pancreatitis crónica severa y/o con ducto pancreático dilatado se beneficiaban más con una terapia quirúrgica en términos de alivios del dolor.

Si los tratamientos mencionados anteriormente fallan, algunas alternativas son el bloqueo de plexo celíaco y la pancreatectomía total con autotrasplante de islotes pancreáticos.

2. Manejo de la insuficiencia pancreática exocrina

El manejo de la insuficiencia pancreática exocrina se realiza mediante el reemplazo oral de enzimas pancreáticas, principalmente la lipasa, con dosis recomendadas de 25.000 a 75.000 U por comida y 10.000-25.000 U por colación. Las indicaciones generales para la utilización de las enzimas son esteatorrea franca (más de 15 g al día), malabsorción de lípidos medida por triglicéridos C^{13} o pacientes con diarrea, baja de peso o signos de malabsorción.

Las formas que han mostrado eficacia son las presentaciones en minimicroesferas y microesferas con recubierto gástrico. Se ha

visto que mejoran la digestión y absorción de nutrientes, además de la calidad de vida del paciente.

Es importante destacar que el uso del reemplazo de enzimas pancreáticas no asegura normalización del estado nutricional; es por esto que se debe evaluar la respuesta al tratamiento, lo que formalmente se hace mediante una medición objetiva poco accesible, por lo que basta con la mejoría de parámetros nutricionales y síntomas del paciente.

Se ha visto falla del tratamiento en algunos pacientes, las cuales mejoran mediante el uso de IBP para una mejor digestión. Si no responde frente a eso, se pueden sospechar otras causas de falla del tratamiento, como sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

3. Manejo de la insuficiencia pancreática endocrina

Al expresarse como un paciente diabético, ante la insuficiencia endocrina se recomienda el uso de Metformina como primer paso y la utilización de un secretagogo como una Glitinida para el manejo, además de la utilización de glucagón inyectable para los episodios de hipoglicemia, evento al que estos pacientes son muy propensos.

Ante hiperglicemia sintomática pese al tratamiento, péptido C basal menor a 1 ng/ml, falla al tratamiento hipoglicemiante oral o HbA1c mayor a 9,5%, se recomienda la utilización de insulina inyectable, donde se debe recordar el riesgo de hipoglicemia de esta terapia.

No se recomienda el uso de análogos de incretina como los DPP-4, ya que se han reportado pacientes con leves grados de pancreatitis y, ante la falta de estudios sobre este tema, es preferible evitarlos.

La educación sobre las comidas, la supresión de alcohol, la actividad física regular y la adherencia al tratamiento es fundamental. Además, se recomienda un control metabólico individualizado, siendo el ideal una HbA1c menor a 7%.

4. Soporte nutricional

El paciente con pancreatitis crónica puede tener malabsorción, aumento del metabolismo basal, dolor abdominal, diabetes y potencial abuso de alcohol, lo que puede llevar a diversos tipos de desnutriciones.

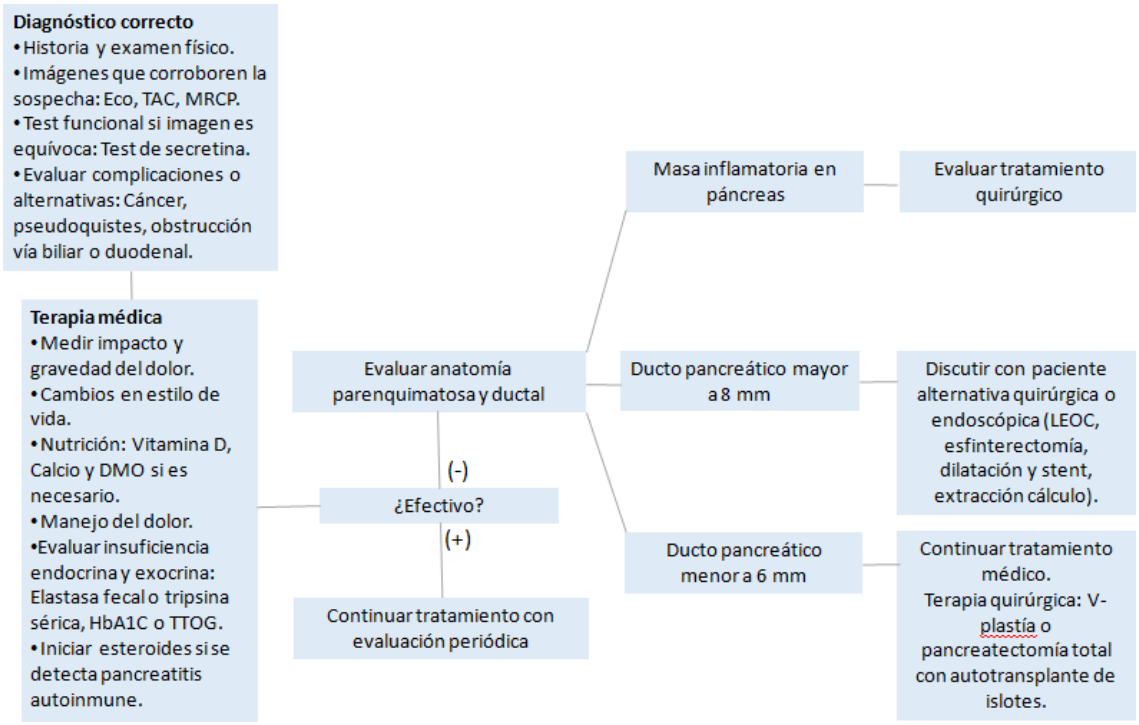
Es por eso que se recomienda una evaluación del estado nutricional, la cual debe incluir el análisis de macro y micronutrientes (sobre todo las vitaminas liposolubles (ADEK), calcio, zinc y B12), antropometría del paciente, albúmina y metabolismo de hidratos de carbono y óseo, para poder determinar la dieta del paciente y posible suplementación de micronutrientes.

5. Manejo de la pancreatitis autoinmune

Generalmente, los dos tipos de la pancreatitis autoinmune responden a terapia corticoidal, la que alivia síntomas, disminuye el tamaño del páncreas y revierte algunos cambios histopatológicos.

La terapia consiste en el uso de Prednisona 40 mg/día por 4 semanas y posterior disminución de 5 mg/semana según algunos parámetros, como los síntomas, imágenes, medición de IgG4 y mejoría en las pruebas hepáticas.

Ante una pobre respuesta, se debe sospechar cáncer u otra forma de pancreatitis crónica. Otras opciones de tratamiento son el Rituximab, Ciclosporina o Ciclofosfamida.



retroperitoneales o intraductales, sobrecrecimiento bacteriano, obstrucción biliar y trombosis mesentérica y/o esplénica.

Figura 4. Algoritmo de manejo de la pancreatitis crónica (Adaptado de Forsmark C.).

Seguimiento

El objetivo del seguimiento es la detección temprana de insuficiencia pancreática exocrina y/o endocrina y evaluar la presencia de posibles complicaciones.

Si bien no se ha determinado los parámetros a evaluar ni el tiempo de seguimiento, se recomienda la evaluación nutricional, perfil glicémico y funciones hepática y pancreática en estos pacientes en un período de 6 meses y, en el caso de pacientes con complicaciones, evaluar caso a caso.

Las evaluaciones de las funciones exocrina y endocrina se recomiendan mediante la medición de elastasa fecal o triglicéridos C^{13} y HbA1c más la evaluación de velocidad de filtración glomerular, respectivamente, cada un año. En los casos de pacientes con insuficiencia pancreática exocrina, se sugiere una evaluación de densitometría ósea por los riesgos de osteopenia y osteoporosis en esas personas.

Complicaciones

Es importante mencionar que cerca del 5% de los pacientes con cáncer pancreático son erróneamente diagnosticados como pancreatitis crónica en un principio, por lo que es importante descartarlo al diagnóstico.

Por otro lado, la gente con pancreatitis crónica tiene mayor riesgo de cáncer, en especial del pancreático. La población con pancreatitis hereditaria tienen 50 veces más riesgo de cáncer que la población normal, por lo que se les recomienda screening con endosonografía cada 1-3 años, a pesar que esta técnica tiene ciertas limitaciones en un páncreas inflamado como el de estos pacientes para detectar lesiones incipientes.

Si un paciente presenta ictericia, cambio en el patrón del dolor abdominal y/o baja de peso, siempre se debe sospechar de cáncer pancreático.

Otras complicaciones posibles de ver son obstrucción duodenal (por inflamación de cabeza de páncreas o pseudoquiste), ascitis pancreáticas (por ruptura de ducto pancreático o pseudoquiste), hemorragias intraquísticas,

Referencias consultadas

1. Braganza J, Lee S, McCloy R, McMahon M. Chronic pancreatitis. Lancet 2011; 377:1184-97. 2. The National Pancreas Foundation. Bethesda: The National Pancreas Foundation. About Chronic Pancreatitis; 2015 Disponible en: http://www.pancreasfoundation.org/patient-information/chronic-pancreatitis/ [Consultado el 19 de Abril de 2015].
2. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e [internet]. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. Capítulo 371, Acute and Chronic Pancreatitis; Disponible en: http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.puc.cl/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79749276. [Consultado el 19 de abril de 2015].
3. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107:1481.
4. Lu Z, Karne S, Kolodecik T, Gorelick FS. Alcohols enhance caerulein-induced zymogen activation in pancreatic acinar cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282:G501.
5. Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. J Clin Gastroenterol 1984; 6:199.
6. Martinez J, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). Pancreatology 2013; 13: 8-17.
7. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). Pancreatology 2013; 13: 18-28.
8. Catalano M, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez L. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointestinal Endoscopy 2009; 69 (7): 1251-1261.
9. Forsmark C. Management of Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144: 1282-1291.
10. Issa Y, Bruno M, Bakker O, Besselink M, Schepers N, van Santvoort H, Gooszen H, Boermeester M. Treatment options for chronic pancreatitis. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2014; 11:556-564.
11. Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. Autoimmunity Reviews 2014; 13: 451-458.
12. Dumonceau J, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2012; 44: 784-800.
13. Munigala S, Kanwal F, Xian H, Agarwak B. New Diagnosis of Chronic Pancreatitis: Risk of Missing an Underlying Pancreatic Cancer. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1824-1830.
14. Ahmed Ali U, Pahlplatz J, Nealon W, van Goor H, Gooszen H, Boermeester M. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD007884.
15. Bang U, Benfield T, Hyldstrup L, Bendsten F, Beck Jensen J. Mortality, Cancer, and Comorbidities Associated With Chronic Pancreatitis: A Danish Nationwide Matched-Cohort Study. Gastroenterology 2014; 146: 969-

CÁNCER DE PÁNCREAS

Alberto Espino Espino

Ricardo Salinas Muñoz

Resumen

El adenocarcinoma de páncreas es la neoplasia maligna más frecuente de esta glándula. Presenta una baja incidencia y alta letalidad, apareciendo típicamente sobre los 50 años con leve predominio masculino. Entre sus factores de riesgo están: tabaquismo, exceso de alcohol, obesidad y sedentarismo, dieta rica en grasas y proteínas, diabetes mellitus, pancreatitis crónica y factores hereditarios. Sus manifestaciones clínicas son poco sensibles e inespecíficas, destacando el síndrome consuntivo junto a dolor abdominal y/o lumbar, pudiendo agregarse ictericia obstructiva. Su estudio y etapificación se basa primordialmente en imágenes, destacando el uso de tomografía computada abdominal que puede complementarse con endosonografía. El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía, limitada por el bajo número de tumores resecables al diagnóstico y existiendo una alta recidiva. La quimioterapia es utilizada como adyuvancia o neoadyuvancia en cánceres operables, y como parte del manejo de tumores localmente avanzados y metastásicos. Las terapias paliativas incluyen también el tratamiento de la ictericia obstructiva, obstrucción duodenal, dolor, desnutrición y depresión, entre otros elementos.

Definición

Dada su calidad de glándula mixta el páncreas puede ser afectado por tumores de diversas clases, en su mayoría de carácter maligno. De la totalidad de éstos, alrededor del 95% son de origen exocrino, siendo el adenocarcinoma ductal invasor del páncreas el responsable de un 85% de las neoplasias de la glándula. De esta manera, se utiliza comúnmente la expresión "cáncer de páncreas" para referirse a dicho adenocarcinoma, término que se aplicará de igual modo en el presente texto. Otras neoplasias del páncreas no serán objeto de este capítulo, por lo que sólo se las esbozará en el diagnóstico diferencial de tumor pancreático.

Epidemiología

El cáncer de páncreas representa alrededor del 3% de las neoplasias malignas a nivel mundial, con una incidencia promedio de 4,2 por 100.000 habitantes al año según GLOBOCAN, con predominio a nivel de las regiones occidentales e industrializadas del planeta. Corresponde al 15º puesto en incidencia de cáncer en el mundo, con una tendencia al alza probablemente atribuible al envejecimiento poblacional y a la masificación de hábitos no saludables como el tabaquismo. Si bien su incidencia es baja presenta una muy elevada letalidad, ocupando el 9º lugar en muertes por cáncer en el mundo, con una mortalidad por causa específica de 4,1 por 100.000 habitantes al año.

En Chile no existen datos oficiales respecto a la incidencia del cáncer de páncreas, hallándose estimaciones internacionales que la cifran en 4,8 por 100.000 habitantes al año. En cuanto a mortalidad, según datos del MINSAL alcanza el 7º lugar entre las defunciones por cáncer en nuestro país en el período 2000-2011, con una tasa de 4,5 por 100.000 habitantes al año.

La edad de presentación promedio de esta neoplasia se sitúa alrededor de la sexta década de la vida, mostrando un ascenso lineal de su incidencia a partir de los 50 años y siendo inhabitual antes de los 45 años. Afecta ligeramente más al sexo masculino, con una razón hombres:mujeres de 1,3:1. También se observan diferencias étnicas con una mayor incidencia en la raza negra.

Etiopatogenia y factores de riesgo

El cáncer de páncreas es una enfermedad genética debida a mutaciones en oncogenes y genes supresores tumorales. Se ha logrado establecer un modelo de progresión de la patología, según el cual dichas mutaciones se acumulan a través de etapas con grados crecientes de displasia que llevan desde la lesión precursora (neoplasia pancreática intraepitelial) al adenocarcinoma invasor. Particularmente importante en la

secuencia carcinogénica son las mutaciones activantes del oncogen KRAS, presentes en más del 90% de los tumores, sugiriendo su rol en el origen de la enfermedad y en el crecimiento tumoral sostenido. Además de funcionar como estímulo mitogénico, KRAS gatillaría transformaciones del metabolismo celular esenciales para la supervivencia tumoral. Todo lo anterior ha determinado que dicho gen sea hoy en día objeto de estudios clínicos y preclínicos, al igual que otras vías celulares implicadas en este cáncer, a fin de generar futuros blancos terapéuticos para mejorar las terapias disponibles.

Las alteraciones genéticas responsables del cáncer de páncreas pueden presentarse en ocasiones en la línea germinal, atribuyéndose un 5-10% de los casos de la enfermedad a factores hereditarios expresados como agregación familiar o como síndromes definidos. Por su parte, la forma esporádica es la presentación más común de esta neoplasia, debida a mutaciones somáticas adquiridas a lo largo de la vida y asociada en muchos casos a factores de riesgo relacionados con estilos de vida deletéreos. Un ejemplo de ello es el tabaquismo, factor de riesgo ambiental más frecuente, al que se le atribuye un 20-30% del total de los casos.

Algunos de los factores de riesgo para desarrollar cáncer de páncreas son:

1. Factores de riesgo hereditarios

- Historia de cáncer de páncreas en familiar de primer grado.
- Cáncer de páncreas familiar.
- Pancreatitis hereditaria.
- Síndromes de susceptibilidad a cáncer: síndrome de Peutz-Jeghers, melanoma familiar atípico con molas múltiples, ataxia-telangectasia, cáncer de mama y ovario hereditario, síndrome de Lynch tipo II, etc.
- Grupo sanguíneo no-O.

2. Factores de riesgo adquiridos

- Tabaquismo activo y pasivo.
- Obesidad y sedentarismo.
- Dieta rica en grasas saturadas y proteínas.
- Consumo excesivo de alcohol.
- Diabetes mellitus de larga data.
- Pancreatitis crónica no hereditaria.
- Exposición a carcinógenos (organoclorados, solventes hidrocarbonados, asbesto, níquel, nitrosaminas, etc.).

Manifestaciones Clínicas

En general la semiología del cáncer de páncreas es poco sensible e inespecífica, en especial en etapas tempranas, requiriéndose un alto índice de sospecha para su diagnóstico oportuno. En la mayor parte de los pacientes la enfermedad evoluciona a un síndrome consuntivo con dolor abdominal y/o lumbar, pudiendo agregarse ictericia obstructiva (coluria, acolia, prurito e ictericia). Dicha presentación suele ocurrir en estadios ya avanzados de la enfermedad, influyendo en su mal pronóstico.

Según lo antes dicho, se ha descrito que los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico son astenia (86%), baja de peso (85%), anorexia (83%) y dolor abdominal (79%). Respecto a éste, suele ser de inicio insidioso y carácter sordo, generalmente epigástrico con irradiación hacia hipocondrios y/o región lumbar, pudiendo ser intermitente y exacerbarse en la noche, con las comidas y en posición supina, con alivio en posición encorvada. Por su parte, los signos más frecuentes al diagnóstico son ictericia (55%), hepatomegalia (39%) y masa palpable en hipocondrio derecho y/o epigastrio (24%). Otros elementos importantes a considerar para la sospecha de cáncer de páncreas son la diabetes mellitus de inicio tardío y difícil control (25%) y la tromboflebitis migratoria o síndrome de Trousseau (10%). También se ha descrito la aparición de trastornos del ánimo, destacando el síndrome depresivo.

La clínica y la precocidad con las que el cáncer de páncreas se manifiesta dependen de la localización del tumor, debiendo considerarse que la mayoría de ellos se ubican en la cabeza del páncreas (60-70%), mientras que una menor cantidad se halla en el cuerpo y cola (20-25%) y sólo una minoría involucra al órgano completo. En el caso del cáncer de cabeza de páncreas, la cercanía de estructuras como la vía biliar y pancreática distal y los nervios celíacos y mesentéricos determinará la aparición más temprana del característico síndrome de ictericia obstructiva y de otras manifestaciones como dolor abdominal, síndrome malabsortivo y el signo de Courvoisier-Terrier (masa palpable indolora en hipocondrio derecho, correspondiente a la vesícula biliar distendida). Estos elementos deberán alertar al clínico sobre la posible existencia de un tumor periampular, siendo el cáncer de cabeza de páncreas la primera posibilidad diagnóstica a plantear. Por su parte, los tumores localizados en el cuerpo y cola del páncreas se presentan con una clínica más vaga, retrasando el diagnóstico. Sus manifestaciones más comunes son la pérdida de peso y el dolor abdominal, mientras que la aparición de elementos como ictericia, hepatomegalia y

ascitis resulta más tardía y suele asociarse a enfermedad metastásica.

Diagnóstico

El estudio ante la sospecha de cáncer de páncreas se orienta a confirmar el diagnóstico y conocer la extensión de la enfermedad, a fin de etapificarla y planificar el manejo posterior. Para ello, las herramientas a utilizar son:

1. Laboratorio

Pruebas de función hepática. Pueden mostrar hiperbilirrubinemia de predominio directo, y un patrón colestásico por obstrucción de la vía biliar o bien un patrón infiltrativo debido a compromiso metastásico del hígado.

CA 19-9. Es el marcador más útil en esta neoplasia, aumentando de manera proporcional al tamaño tumoral. Si bien se ha señalado un corte de 37 U/mL para discriminar el cáncer de una enfermedad benigna de la glándula, su poca sensibilidad y especificidad tanto en sujetos sintomáticos como asintomáticos hacen que no se recomiende su uso con fines diagnósticos o de *screening*. De este modo, su mayor aplicación se halla en el ámbito del pronóstico y seguimiento.

2. Imágenes

Tomografía computada (TC) de abdomen con contraste. Es la imagen más útil para el estudio del cáncer de páncreas, que aparece como una masa sólida hipocaptante (Figura 1). Permite evaluar el tamaño tumoral, grado de invasión, compromiso vascular y de linfonodos, y metástasis a distancia. Presenta sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para lesiones mayores a 2 cm, sin embargo, bajo este tamaño su rendimiento es menor y podría mostrar sólo signos indirectos como dilatación de la vía biliar y pancreática, estenosis brusca del conducto pancreático y deformidad del contorno glandular. Su utilidad en el diagnóstico de metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal también es limitada, con hasta un 40% de subdiagnóstico.

Ultrasonografía endoscópica (USE) o Endosonografía. Es el examen de mayor sensibilidad (87-100%) para la detección de tumores pancreáticos malignos, aventajando a la TC especialmente ante lesiones menores a 2 cm (Figura 2). En la etapificación presenta utilidad equiparable a la de dicha imagen, pudiendo superarla en el estudio locorregional, pero siendo inferior en la detección de metástasis a distancia. De este modo, tiene una gran aplicación como imagen complementaria en la sospecha de cáncer de páncreas cuando la TC es negativa, además de ser útil para el diagnóstico diferencial y en casos que requieren mayor precisión respecto al grado de invasión local para determinar la resecabilidad. Su versatilidad se potencia con nuevas técnicas como la elastografía y el realce con contraste. Las aplicaciones de la USE en la obtención de muestras para biopsia y a nivel terapéutico serán mencionadas más adelante.

Resonancia nuclear magnética. Aunque permite una fácil visualización del tumor, en términos generales no es superior a la TC de abdomen contrastada o la USE en el estudio del cáncer de páncreas, por lo que se la utiliza sólo en casos particulares.

Tomografía por emisión de positrones. Es altamente sensible en la detección de enfermedad diseminada. No obstante, los estudios no avalan un impacto clínico significativo de su uso en este cáncer, de modo que se la reserva únicamente para casos seleccionados.

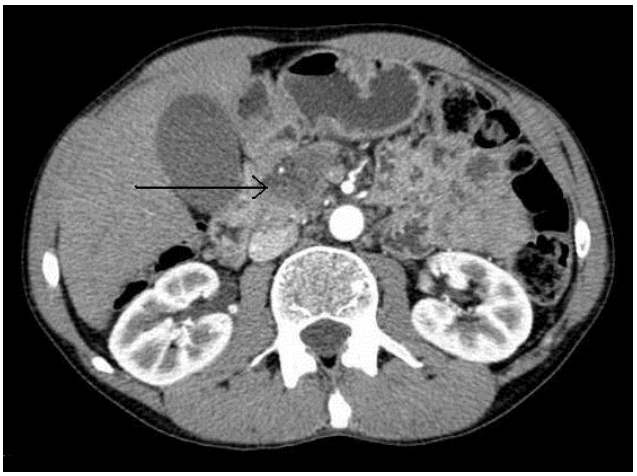


Figura 1. Tomografía computada de abdomen con contraste que muestra tumor hipodenso en la cabeza del páncreas (flecha).

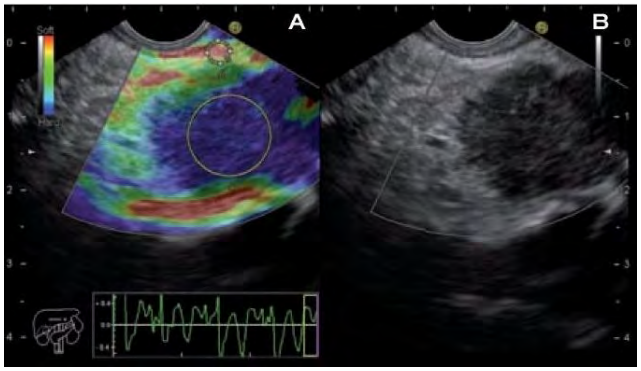


Figura 2. Endosonografía con elastografía que muestra lesión hipoecoica (B) correspondiente a cáncer de páncreas.

3. Procedimientos

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Si bien permite un acabado estudio de la vía biliar y pancreática, además de la obtención de muestras para estudio citológico y/o histológico, su invasividad no la hace recomendable para el estudio diagnóstico, reservándose como herramienta terapéutica.

Laparoscopía diagnóstica. Resulta útil ante la sospecha de diseminación intraabdominal del cáncer no demostrada por imágenes, pudiendo modificar conductas en hasta un 40% de los casos al demostrar la irresecabilidad de un tumor antes considerado operable.

Biopsia de la lesión. Las muestras se pueden obtener mediante punción con aguja fina, ya sea por vía percutánea (guiada por ultrasonido o TC) o endoscópica (guiada por USE), prefiriéndose ésta por su menor riesgo de siembra tumoral.

En el caso de tumores resecables con clínica compatible e imagen típica de adenocarcinoma, una biopsia prequirúrgica negativa no posee suficiente valor predictivo negativo para descartar el diagnóstico, procediéndose a la cirugía sin realizarla. Sin perjuicio de lo anterior, una importante aplicación de la biopsia es la confirmación diagnóstica en candidatos a neoadyuvancia y en tumores irresecables que se someterán a tratamiento paliativo.

El estudio histológico resulta también esencial ante lesiones con clínica e imágenes dudosas en las que se sospecha otra etiología distinta al adenocarcinoma. Respecto a este punto, dentro del diagnóstico diferencial de un tumor pancreático vale la pena mencionar:

- Tumores neuroendocrinos.
- Linfoma pancreático.
- Metástasis de otros cánceres (principalmente de pulmón, mama, riñón y melanoma).
- Neoplasias quísticas benignas y malignas.
- Pancreatitis crónica focal.
- Pancreatitis autoinmune.

Estadificación

Con el uso adecuado de las herramientas ya mencionadas es posible etapificar la enfermedad, utilizándose para ello la clasificación TNM de la *American Joint Comitee on Cancer* (AJCC) basada en el tamaño tumoral (T), compromiso de linfonodos (N) y metástasis a distancia (M). Según ésta se clasifica la neoplasia para decidir el tratamiento posterior (Tabla 1 y Figura 3), pudiendo tratarse de un tumor localizado (estadios I y II, 15-20%), localmente avanzado (estadio III, 40%) o metastásico (estadio IV, 40-50%). Mientras que la primera clase es resecable y la tercera irresecable, el cáncer localmente avanzado se subdivide en dos grupos: irresecable y *borderline*. Si bien no existe consenso sobre los criterios que definen a este último, en general se trata de tumores con compromiso arterial limitado que podrían beneficiarse de resección quirúrgica con intención curativa.

Tratamiento

En la actualidad el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas consiste en la resección quirúrgica del tumor con márgenes macroscópicos y microscópicos negativos (resección R0). Lamentablemente, al momento del diagnóstico sólo un 15-20% de los pacientes se encuentran en una etapa considerada resecable. Más aún, muchos de los pacientes sometidos a cirugía resultan tener márgenes microscópicos y/o linfonodos positivos, e incluso aquéllos en quienes se logra resección R0 presentan altas tasas de recidiva sistémica y local.

Si bien el tratamiento óptimo para cada paciente debe ser individualizado según su estado funcional y otras variables, es posible señalar algunas de las directrices terapéuticas generales aplicadas hoy en día para los distintos estadios del cáncer de páncreas.

Tabla 1. Estadios del cáncer de páncreas según etapificación TNM de la AJCC (7ª Edición 2010).

Estadio	Criterios	Implicancia
I	Tumor limitado al páncreas	Resecable
II	Extensión extrapancreática sin compromiso arterial	Resecable
III	Compromiso del tronco celíaco, sus ramas o la arteria mesentérica superior	*Borderline* vs Irresecable
IV	Diseminación a distancia (principalmente hígado y peritoneo)	Irresecable

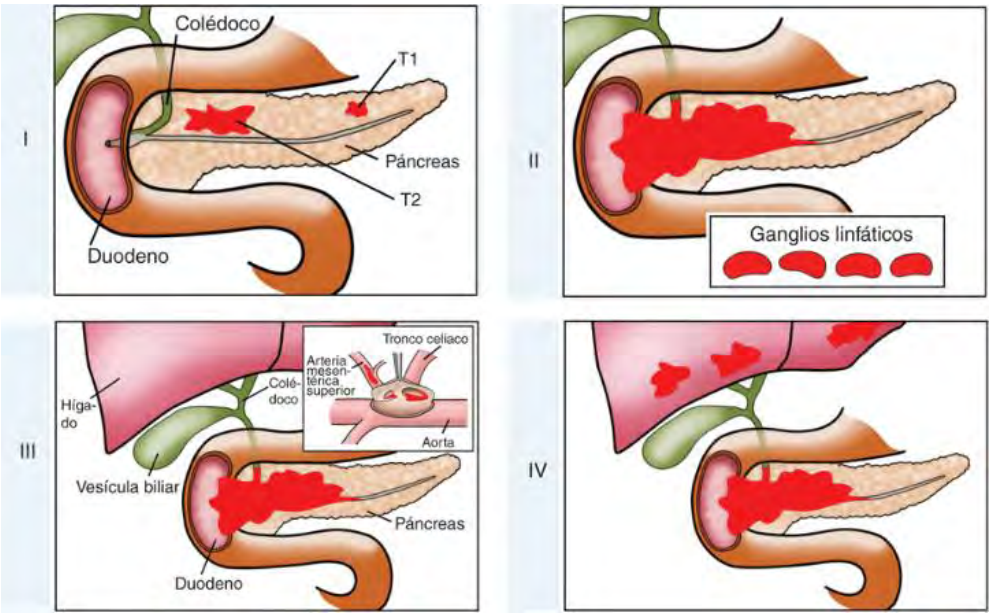


Figura 3. Invasión local, regional y a distancia en los distintos estadios del cáncer de páncreas (Adaptado de Longo et al.)

1. Cáncer quirúrgicamente resecable

La cirugía dependerá de la localización y extensión tumoral. Las lesiones ubicadas en la cabeza y cuello del páncreas se someten a pancreatoduodenectomía con o sin antrectomía (procedimiento de Whipple o de Longmire, respectivamente) (Figura 4). Por su parte, los tumores localizados a la izquierda del eje mesentérico son resecados mediante pancreatectomía corporocaudal con o sin preservación esplénica. En el caso de compromiso multifocal del parénquima pancreático será necesaria una pancreatectomía total, procedimiento asociado a una importante morbilidad metabólica. Si en alguno de los casos anteriores existe compromiso vascular que no contraindique la cirugía, se deberá incluir dicho tejido en la resección y realizar reconstrucción.

Los pacientes sometidos a cirugía pueden beneficiarse además de quimioterapia adyuvante, utilizándose generalmente 5-fluorouracilo o gemcitabina. El uso de radioterapia concomitante es controversial. Adicionalmente, ha crecido el

interés en el uso de quimioterapia neoadyuvante, hallándose una de sus principales aplicaciones en los tumores localmente avanzados *borderline*. Para estos fines se han propuesto esquemas como FOLFIRINOX (leucovorina, 5-fluorouracilo, irinotecan y oxaliplatino) o gemcitabina con nab-paclitaxel.

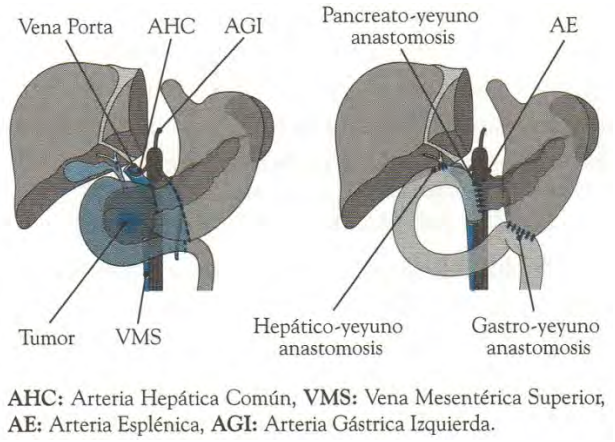


Figura 4. Pancreatoduodenectomía con antrectomía (Adaptado de Crovari et al.)

2. Cáncer localmente avanzado irresecable

En estos tumores el enfoque del tratamiento es paliativo, obteniéndose beneficios modestos mediante uso de quimioterapia, con gemcitabina como droga estándar. Actualmente se ha propuesto como alternativa el uso de esquemas combinados como FOLFIRINOX o gemcitabina con nab-paclitaxel en pacientes con buen estado funcional. Al igual que en los tumores resecables, existe controversia respecto a la utilidad de la radioterapia.

3. Cáncer metastásico

Además del tratamiento específico de los síntomas derivados de la patología, los pacientes con enfermedad metastásica que presentan buen estado funcional pueden obtener cierto beneficio de la quimioterapia con FOLFIRINOX, siendo una alternativa aceptable y menos tóxica la combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel. En pacientes deteriorados se sugiere el uso de gemcitabina como monoterapia.

Pronóstico y Cuidados Paliativos

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias malignas de peor pronóstico, con una sobrevida a 5 años menor al 5% considerando todas sus etapas. Incluso los casos en estadios iniciales que son sometidos a cirugía presentan tasas de recidiva sistémica y local superiores al 80% y 20%, respectivamente, siendo factores de mal pronóstico un diámetro tumoral mayor a 3 cm, pobre diferenciación histológica, márgenes positivos, diseminación linfática e invasión vascular. La cirugía por sí sola logra una sobrevida a 5 años de apenas un 17%, mientras que en los tumores sometidos a resección y quimioterapia adyuvante se alcanza un 25-30% en el caso de presentar linfonodos negativos, y un 10% si éstos resultan positivos. Por su parte, la mediana de supervivencia de los tumores no resecables no supera los 12 meses.

Considerando lo anterior, resalta la importancia de los cuidados paliativos que podrán beneficiar al gran porcentaje de pacientes fuera del alcance del tratamiento curativo. Algunas de las alteraciones más comunes que desarrollan dichos enfermos se relacionan con la ictericia obstructiva, la obstrucción duodenal y el dolor. Respecto a la ictericia, algunas alternativas son la colocación de *stents* por CPRE, drenaje biliar guiado por USE, drenaje biliar transhepático percutáneo y cirugía de derivación biliodigestiva. Para el tratamiento de la obstrucción duodenal se puede recurrir a la colocación endoscópica de *stents* o a la gastroyeyuno-anastomosis quirúrgica. En cuanto al manejo del dolor, además de las alternativas farmacológicas existen tratamientos como la neurolisis del plexo celíaco y la braquiterapia, que han mostrado una disminución en el requerimiento de opiáceos.

Además de lo anterior los pacientes se encuentran en riesgo de desnutrición calórico-proteica, siendo útil en este ámbito la reposición de enzimas pancreáticas y el asesoramiento nutricional profesional. Asimismo, el manejo de la depresión y acompañamiento emocional del paciente resultan esenciales para el enfrentamiento integral de esta etapa terminal.

Tamizaje y Prevención

Considerando los beneficios del tratamiento en estadios precoces, se ha planteado la necesidad de un *screening* para pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (ej:

síndrome de Peutz-Jeghers, pancreatitis hereditaria, fuerte historia familiar de la enfermedad, etc.). Se han visto resultados alentadores en el estudio de la mutación de p53 en muestras de jugo pancreático como marcador de lesiones precancerosas, y se ha demostrado la utilidad del seguimiento imagenológico en pacientes de alto riesgo. No obstante, mientras que el uso de marcadores carece aún de la sensibilidad suficiente, los métodos de imagen no han probado una reducción de la mortalidad por causa específica, existiendo riesgo de sobrediagnóstico de lesiones inocuas. Tampoco existe consenso respecto a quiénes deberían ser objeto del *screening*, a qué edad debiese iniciarse y qué intervalo de seguimiento sería óptimo. Es de esperar que las investigaciones en curso arrojen soluciones a estas interrogantes.

Por otro lado, es necesario el desarrollo de métodos de prevención primaria a fin de reducir la incidencia del cáncer de páncreas esporádico, causante de la mayor parte de los casos de la enfermedad. En este contexto, un estudio reciente realizó un seguimiento a 8 años para observar el efecto de cinco factores saludables (no fumar, consumo limitado de alcohol, actividad física regular, dieta mediterránea e IMC normal), constatando una reducción del riesgo de desarrollar la neoplasia de un 58% en quienes presentaban los cinco factores. Por lo tanto, si bien nuevos hallazgos sobre este cáncer permitirán proponer estrategias adicionales, cabe reconocer la importancia de un estilo de vida saludable como factor protector incorporable en estrategias eficaces para su prevención.

Referencias consultadas

1. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Eng J Med 2014;371:1039-1049.
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet 2011;378:607-620.
3. Rossi R, Valderrama R. Cáncer de páncreas. En: Weitz JC, Berger Z, Sabah S, Silva H. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. 2ª ed. Santiago: Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2013:459-467.
4. Chong I, Cunningham D. Cáncer de páncreas. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol. 1. 18ª ed. México: McGraw Hill; 2012:786-789.
5. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol 2015;44(1):186-198.
6. McIntyre CA, Winter JM. Diagnostic evaluation and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Semin Oncol 2015;42:19-27.
7. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, Ruiz L, Jariod M, Costafreda S, Coll S, Alguacil J, Corominas JM, Solà R, Salas A, Real FX. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 2005;7(5):189-197.
8. Luz LP, Al-Haddad MA, Sey MSL, DeWitt JM. Applications of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2014;20(24):7808-7818.
9. Sandoval D, Bächler JP, Jarufe N. Tumores de páncreas y otros tumores periampulares. En: Crovari F, Manzor M. Manual de Patología Quirúrgica. 1ª ed. Santiago: Ediciones UC; 2014:261-271.
10. Bhutani MS, Thosani N, Suzuki R, Guha S. Pancreatic cancer screening: What we do and do not know. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(6):731-733.
11. Jiao L, Mitrou PN, Reedy J, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. Arch Intern Med 2009;169(8):764-770.

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Oscar Corsi Sotelo

Rodrigo Mansilla Vivar

Alberto Espino Espino

Resumen

Se define como hemorragia digestiva baja (HDB) al sangrado distal al ángulo de Treitz. Este corresponde al 20-30% de los sangrados gastrointestinales mayores, siendo la edad el principal factor de riesgo. El diagnóstico diferencial es muy diverso y está determinado en parte por la edad. Las causas más comunes son la enfermedad diverticular y la angiodisplasia. La principal manifestación clínica es la hematoquezia, aunque cerca de un 15% de las hemorragias digestivas altas (HDA) se pueden presentar así. La primera prioridad del manejo será la reanimación para luego continuar con el estudio y manejo específico según la situación clínica. El estudio endoscópico será la primera aproximación en todos los pacientes, con diferencias en la precocidad y abordaje según la forma de presentación. El estudio endoscópico (bajo y alto) y la angiografía ofrecen además potencial terapéutico. Se considera de buen pronóstico, pero aún no existen modelos predictores aplicados en la clínica. La mayoría de los casos corresponde a sangrados autolimitados y la tasa de mortalidad varía entre 2-4% según la edad y comorbilidades del paciente.

Definición

La Hemorragia digestiva baja (HDB) es el sangrado digestivo distal al ángulo de Treitz. Con el avance en los métodos diagnósticos, se ha propuesto clasificar las lesiones ubicadas en el intestino delgado separadas de las lesiones ubicadas distales a la válvula ileocecal, reservando para éstas últimas el término de HDB.

La HDB aguda se define por su inicio reciente (menor a 3 días) que puede presentar inestabilidad hemodinámica, anemia o necesidad de transfusión, mientras que la HDB crónica se presenta por varios días e implica pérdida intermitente o lenta de sangre.

Por su parte, la hemorragia digestiva baja masiva (HDBM) es aquella HDB que requiere transfusión de glóbulos rojos para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente en las primeras 24 horas de hospitalización.

Epidemiología

La HDB corresponde al 20-30% de los sangrados gastrointestinales mayores y se estima una incidencia anual 35,7/100.000 casos en EEUU. El rango etario de presentación promedio se ubica entre los 63 y 77 años, con una incidencia 200 veces mayor en la octava década de la vida versus la segunda. De este modo, la HDB es menos frecuente que la hemorragia digestiva alta (HDA) y afecta a una población de mayor edad.

El principal factor de riesgo corresponde a la edad, que aumenta el riesgo de enfermedad diverticular, angiodisplasia, neoplasia y efectos de la radiación.

El uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) aumenta el riesgo de presentar HDB en 2,6%, sin afectar la duración de la hospitalización, requerimiento de transfusión de hemoderivados ni muerte.

Manifestaciones Clínicas

La principal manifestación clínica de la HDB es la hematoquezia que corresponde a la evacuación rectal de sangre roja o marrón mezclada o no con deposiciones.

Sin embargo, un 11-20% de los pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) pueden presentar hematoquezia como síntoma principal si el tiempo de tránsito intestinal es menor de tres horas o si existe un alto volumen de sangrado. La hematoquezia debida a un origen alto se ha asociado con mayor requerimiento de transfusión, necesidad de cirugía y mortalidad.

Por otro lado, un sangrado de colon proximal en pacientes con tránsito colónico lento puede presentarse como melena, es decir, heces de color negro de muy mal olor por la degradación bacteriana de la hemoglobina de la sangre estancada en la luz intestinal. Para que esto ocurra se requieren sólo 50-150 ml de sangrado.

La rectorragia es un mal término ya que supone un sitio rectal de sangrado. Se usa para describir una hematoquezia fresca (roja, brillante), habitualmente sin deposiciones.

La HDB crónica se presenta como episodios ocasionales de melena o hematoquezia en pequeña cuantía, sangre oculta en deposiciones, o anemia ferropriva.

Finalmente, diversos síntomas y signos se asociarán al episodio de HDB de acuerdo a la etiología. En términos generales, el sangrado por causa vascular es abundante e indoloro, mientras que las causas inflamatorias se asocian a diarrea y dolor abdominal. Así, será importante buscar dirigidamente historia de dolor abdominal, fiebre, disentería, baja de peso involuntaria, cambios en el hábito intestinal, uveítis, eritema nodoso, masa abdominal, signos de daño hepático crónico, coagulopatías, entre otros. Del mismo modo, preguntar por dolor anal, prurito, sangre roja fresca en el papel, que sugieran patología proctológica.

Etiologías

En la mayoría de las series, la enfermedad diverticular y la angiodisplasia son las causas más frecuente de HDB alcanzando un 15-55% de los casos. En la Tabla 1 se muestra la frecuencia relativa de distintas causas en pacientes que se presentaron con hematoquezia. Pese al uso de modernos procedimientos diagnósticos, en alrededor del 6 % de los casos no es posible determinar el sitio ni la causa del sangrado con el estudio inicial, los cuales serán considerados como una Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro.

Tabla 1. Etiologías más frecuentes de HDB según su frecuencia relativa.

Etiologías	Frecuencia relativa
Enfermedad diverticular	17-40%
Angiodisplasia	9-21%
Colitis Isquémica Enfermedad inflamatoria intestinal Infecciosa Radiación	2-30%
Neoplasias/Pospolipectomía	11-14%
Enfermedad anorrectal Hemorroides Várices rectales Fisuras	4-10%
Hemorragias del intestino delgado	2-9%
Hemorragia digestiva alta	0-11%

La edad es uno de los elementos más importantes para sospechar la causa de la HDB. En la Tabla 2 se muestra la distribución etaria de distintas causas.

Tabla 2. Algunas de las causas más frecuentes de HDB según edad del paciente.

Etiología comunes de HDB según edad			
Niños	**Adolescentes**	**Adultos**	**Ancianos (> 65 años)**
Divertículo de Meckel	Colitis infecciosa	Enf. inflamatoria	Enf. diverticular
Pólipos juveniles	Enf. inflamatoria (colitis ulcerosa)	Enf. diverticular	Angiodisplasia
Intususcepción y vólvulo intestinal	Divertículo de Meckel	Cáncer colorrectal	Cáncer colorrectal
Púrpura Schönlein-Henoch	Lesiones periorificiales	Fiebre tifoidea Angiodisplasia	

Las causas más frecuente de HDB en la edad pediátrica dependerán del grupo etario en particular. Por ejemplo, en recién nacidos encontramos: enterocolitis necrotizante, trauma rectal, sangre materna deglutida, vólvulo intestinal y Enfermedad de Hirschsprung; en lactantes: enterocolitis infecciosa, lesiones periorificiales, enterocolitis alérgicas, síndrome hemolítico urémico, invaginación intestinal y divertículo de Meckel. En escolares predominan fisuras anales

por constipación crónica, enterocolitis infecciosas, enfermedades inflamatorias del intestino, especialmente la colitis ulcerosa y vasculitis como Púrpura de Schönlein-Henoch. En el adolescente tomarán mayor relevancia las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y las lesiones ulcerosas.

El Divertículo de Meckel corresponde a un remanente del conducto onfalomesentérico. Su sangrado es producto de la ulceración péptica de la mucosa ileal adyacente a la mucosa gástrica ectópica del divertículo, la que se encuentra en alrededor de un tercio de los casos. Se describe un sangrado indoloro, habitualmente recurrente. En forma excepcional se presenta de forma masiva.

En los menores de 50 años, los hemorroides son la causa más frecuente de sangrado, el que generalmente es de escasa cuantía.

Las causas proctológicas corresponden entre el 4 y 10% de los casos. Las alternativas más importantes son el sangrado hemorroidal y la fisura anal. Habitualmente son pacientes constipados crónicos que refieren paso de heces duras y con frecuencia puja en exceso que presenta un sangrado de aspecto fresco y persistente después de haber evacuado. Esto último sugiere un sangrado proctológico porque orienta a una causa por fuera del esfínter, ya que éste se encuentra contraído. Es importante considerar estos diagnósticos ya que el sangrado proctológico habitualmente es de magnitud menor y puede ser tratado en forma ambulatoria.

En los mayores de 65 años existe controversia sobre cuál es la causa más común entre la angiodisplasia y la enfermedad diverticular. Se estimaba que era la angiodisplasia, pero en los últimos años ha surgido la idea que su frecuencia es menor. De hecho, pueden coexistir ambas lesiones en el mismo paciente.

El sangrado diverticular ocurre en el 5-15% de los casos de enfermedad diverticular. Compromete el colon derecho en la mayoría de los casos (50-90%). Habitualmente se presenta como hematoquezia autolimitada con escaso dolor abdominal. Recurre entre un 20-40% luego de un primer episodio (Figura 1).

En algunos estudios se estima que la frecuencia de las angiodisplasias (*angioectasias* o *vascular ectasias* en literatura anglosajona) como causa de HDB en globo estaría entre 9 a 21%, con variaciones según la forma de presentación. Se producen por cambios degenerativos y obstrucciones intermitentes de bajo grado en los vasos submucosos. Se ubican preferentemente en el colon derecho y ciego. Son lesiones planas rojas, desde 2 mm a varios centímetros de tamaño con vasos distribuidos centrífugamente desde un vaso central. Algunos de los factores de riesgo para sangrado de estas lesiones son la edad avanzada, comorbilidades, la presencia de múltiples angiodisplasias y el uso de anticoagulantes o antiplaquetarios. La colonoscopía tiene una sensibilidad de 80% para el diagnóstico.

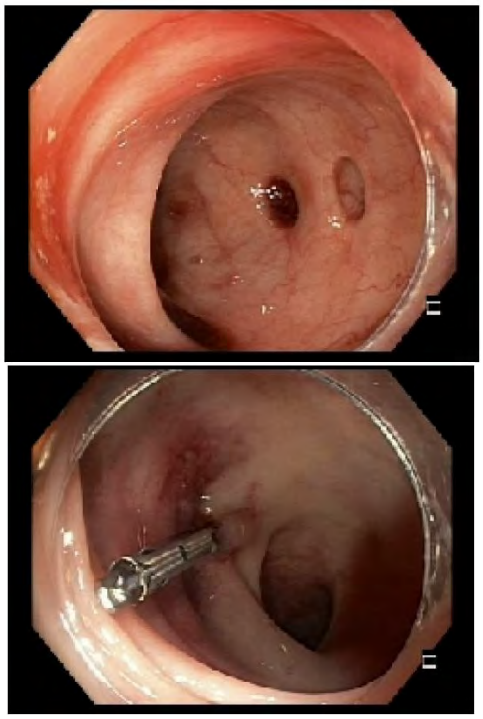


Figura 1. Divertículo cubierto por coágulo adherido. Se remueve coágulo, inyecta adrenalina en los bordes y se cierra parcialmente con hemostasia satisfactoria.

La tabla 3 permite orientar a la causa entre la angiodisplasia y la enfermedad diverticular.

Las enfermedades inflamatorias intestinales son la causa de HDB en el 2-6% de los casos. Son más frecuentes en la Enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa. La cirugía es necesaria en alrededor de 20-30% de estos casos.

El uso de AINEs aumenta el riesgo de HDB, incluyendo el sangrado diverticular. Si bien la fisiopatología no se conoce con exactitud, se reconoce que podrían tener un rol el trauma a la mucosa y la inhibición de la función plaquetaria en individuos susceptibles o usuarios de warfarina y antiplaquetarios. Se reconoce la colopatía por AINEs, que puede confundirse como una enfermedad inflamatoria intestinal, que se caracteriza por úlceras y estenosis tipo diafragmáticas localizadas predominantemente en íleon terminal y colon derecho.

Tabla 3. Características clínicas comparativas de las HDB que permiten orientar a la causa de origen diverticular y angiodisplasia.

Características clínicas	Sangrado diverticular	Angiodisplasia
Tipo de sangrado	Más intenso	Poco intenso
Duración	Autolimitada (80%)	Autolimitada
Compromiso hemodinámico	Más frecuente	Poco frecuente
Recurrencia	Escasa	Más habitual
Origen	Arterial	Capilares y vénulas de la submucosa
Localización	Preferentemente colon derecho	Preferentemente colon derecho y ciego

La colitis isquémica será la responsable de la HDB entre el 1 y 19% de los casos. El cuadro clínico clásico es un paciente de edad avanzada, con antecedente de enfermedad cardiovascular que consulta por abdomen agudo seguido por HDB y disentería con hipotensión o hipovolemia. Se debe sospechar también en usuarios de cocaína. Resulta de la reducción aguda del flujo mesentérico secundario a hipoperfusión, vasoespasmo u oclusión de la vasculatura (por ejemplo por tromboembolismo) que una vez reperfundido sangra por las lesiones. Las regiones más frecuentemente comprometidas corresponden a las zonas de irrigación terminal de cada arteria mesentérica como el ángulo esplénico y la unión rectosigmoidea. Los hallazgos endoscópicos no son patognomónicos, pero se describen hemorragia submucosa y ulceraciones en un colon con mucosa friable bien diferenciada de las áreas sanas (Figura 2). Asimismo, una lesión longitudinal única por el borde antimesentérico colónico es sugerente de colitis isquémica. Corresponde a una urgencia, aunque la mayoría de las veces el sangrado es autolimitado y basta manejo conservador con adecuada volemización y manejo de la causa subyacente.

Además, otro diagnóstico relevante que se debe sospechar tanto en el adulto como en el anciano, es el Cáncer Colorrectal (CCR). Excepcionalmente da origen a una hemorragia masiva (<1%) siendo un marcador de mal pronóstico de la enfermedad oncológica.

La fiebre tifoidea es una causa de HDB cada vez menos frecuente en Chile. La hemorragia ocurre en el 3 a 4 % de los pacientes según publicaciones nacionales, habitualmente en la 2ª ó 3ª semana del cuadro infeccioso. Habitualmente la hemorragia no es masiva y afecta de preferencia a los hombres entre 10 y 40 años. Las lesiones entéricas sangrantes se ubican en el íleon terminal en relación con las placas de Peyer, y en el ciego y colon ascendente en relación con los nódulos linfáticos submucosos.

Figura 2. Úlcera que presenta vaso visible y coágulo tratado con inyección de adrenalina y termocoagulación con hemostasia satisfactoria.

Los pólipos también son causa de hemorragia y deben ser tratados con polipectomía. Por su parte, la polipectomía puede ser causa de sangrado en el 2-5% de los casos hasta el día 17 post procedimiento (5° día en promedio) (Figura 3).

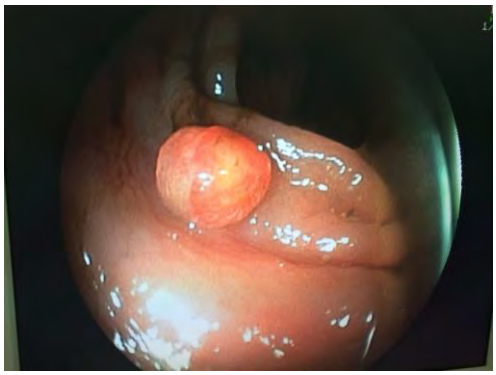


Figura 3. Pólipo sésil en colon transverso. El estudio anatomopatológico concluye adenoma tubular con displasia leve.

Por último, es relevante destacar la colitis neutropénica (tiflitis) en inmunosuprimidos y las lesiones actínicas en quienes se hayan sometido a radioterapia.

Para más información sobre algunas de las etiologías específicas se recomienda revisar los capítulos correspondientes de este manual.

Métodos diagnósticos

Una anamnesis y examen físico adecuados pueden orientar el diagnóstico y así el manejo posterior. Será importante buscar síntomas y signos que orienten a neoplasia, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis infecciosa, etiología proctológica y buscar antecedentes como uso de AINEs, anticoagulantes, polipectomía, radioterapia, episodios previos de hemorragias digestivas y enfermedad inflamatoria intestinal.

Si bien la presentación clínica puede orientar al origen del sangrado, su capacidad localizadora es limitada como se explicó anteriormente. Por lo tanto, en pacientes con hematoquezia e inestabilidad hemodinámica será importante descartar una HDA.

A continuación se describirán algunas de las herramientas diagnósticas más relevantes:

1. Colonoscopía

Corresponde al estudio endoscópico de elección en HDB. Su utilidad radica en la capacidad diagnóstica (visión directa de lesiones y toma de biopsias para estudio histológico), a pesar de la etiología y velocidad de sangrado, y en el potencial terapéutico. Para realizar el procedimiento se requiere la estabilidad hemodinámica del paciente. Sus desventajas serán la necesidad de preparación para el estudio y la necesidad de sedación en pacientes de riesgo. Se reporta una tasa de complicaciones del orden de 1:1.000 en pacientes que consultan por HDB, particularmente, perforación y reacciones adversas a la sedación.

Gracias al estudio, se identifican lesiones potenciales o responsables del sangrado entre el 72-86% de los casos.

Es muy recomendable que la colonoscopía completa incluya una revisión del íleon terminal para evaluar un posible origen de intestino delgado. La observación de sangre en el colon izquierdo y deposiciones formadas sin sangre en el colon transverso reduce la probabilidad que la lesión se ubique en el intestino delgado (hasta 95% de los casos la colonoscopía alcanza el ciego). Por otra parte, la presencia de sangre en todo el colon aumenta la probabilidad que el origen se ubique en el colon derecho o intestino delgado en el caso que se observe sangre que fluya a través de la válvula ileocecal. En el caso de que la ileoscopía terminal sea positiva para la presencia de hemorragia se debe descartar primero un origen alto (EDA) y en el caso que esta última sea negativa, se debe considerar el uso de otras técnicas (diagnósticas y terapéuticas) para evaluar intestino delgado, como cápsula endoscópica, enteroscopia (doble balón), angio-TAC y radiología intervencional (angiografía).

Es frecuente el hallazgo de más de una lesión. Sin embargo, las lesiones sin sangrado activo no descartan otra causa no visualizada.

2. Endoscopía digestiva alta (EDA)

Se plantea su uso en los pacientes con compromiso hemodinámico o aquellos con colonoscopía negativa que presenta una hemorragia masiva o persistencia del sangrado. Se describe que hasta el 5- 10 % de estos pacientes presentan una lesión proximal al ángulo de Treitz. Para realizar este procedimiento también se requiere estabilización hemodinámica. Más información sobre este examen se puede encontrar en el capítulo correspondiente.

Si después de un examen endoscópico alto y bajo repetido, con buena preparación, no se logra identificar el sitio de sangrado, corresponderá continuar el estudio como a una Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro descrito en el capítulo correspondiente.

3. Cápsula endoscópica

Es un método de estudio endoluminal principalmente del intestino delgado que cubre toda su extensión. Corresponde a una cápsula que es ingerida y luego recorre el tracto intestinal gracias a la motilidad de éste. Mientras algunas cápsulas transmiten las imágenes a un aparato de grabación que viste el paciente, otras graban directamente en un chip incorporado. Es un estudio no invasivo y seguro, pero carece de potencial terapéutico. El riesgo más importante es la retención de la CE que alcanza un 1-2%. Será el método de elección para el estudio de intestino delgado en la mayoría de los casos, logrando identificar la lesión en cerca del 80% de los casos.

4. Enteroscopía asistida (o profunda)

La enterocopía asistida comprende una variada gama de estudios endoscópicos apoyados por técnicas que permiten el avance a través del intestino delgado. Incluye la enteroscopía asistida por balón (simple y doble), la enteroscopía espiral y la enteroscopía guiada por balón. Todo el grupo tiene potencial diagnóstico y terapéutico, permitiendo las mismas intervenciones que el estudio endoscópico convencional.

La enteroscopía doble balón en particular alcanza hasta 240-360 cm del ID en la forma anterógrada y 102-140 cm en la retrógrada. Generalmente, para cubrir la totalidad del intestino delgado requiere del estudio bidireccional. Del grupo, es el

método que presenta la mayor tasa de estudio completo (70-80%), con un rendimiento diagnóstico entre 40-80%, al igual que la tasa de tratamiento exitoso.

5. Enteroscopía de empuje (*Push-enteroscopy*)

Corresponde a un estudio endoscópico mediante un endoscopio flexible que alcanza hasta 50-120 cm del yeyuno proximal. Permite tomar muestras de tejido y tiene potencial terapéutico. El desarrollo de la enteroscopía asistida ha provocado la caída del uso de este método.

6. Estudios radiológicos

Permiten evaluar lesiones a nivel de tracto digestivo, incluyendo intestino delgado. La capacidad de identificar la lesión dependerá de la presencia de sangrado activo durante el examen. De estos, sólo la angiografía presenta un potencial terapéutico en casos seleccionados.

Angiografía por tomografía computada de abdomen y pelvis (Angio-TC). Corresponde a una tomografía computada con fase de inyección de contraste arterial que permite evaluar el territorio de interés. Para lograr la identificación de lesiones requiere tasas de sangrado activo mayor a 0,3-0,5 mL/min. Se describe que su utilidad puede radicar en la información anatómica que aporta. De acuerdo a un metaanálisis, su sensibilidad alcanza el 85% con especificidad de 92% para lesiones con hemorragia activa. Las principales limitaciones corresponden a la ausencia de potencial terapéutico y el uso de radiación y medio de contraste.

Angiografía: permite localizar el sitio de la hemorragia a través de la extravasación del medio de contraste cuando presenta una tasa de sangrado activo igual o superior a 1 mL/min. Mientras mayor es la velocidad de sangrado mayor será el rendimiento de este examen, sin embargo, debe considerarse que los sangrados del tubo digestivo son característicamente intermitentes. Si no hay evidencia de la ubicación de la lesión, generalmente se inicia el estudio con la arteria mesentérica superior, luego la arteria mesentérica inferior para finalizar con el tronco celíaco. Se describe que la angiografía localiza el sitio de sangrado entre el 25 y 70% de los casos. Su uso se reserva para casos excepcionales pues es un examen invasivo, costoso, y que puede presentar algunas complicaciones como arritmias e isquemia intestinal.

Cintigrafía abdominal con sulfuro de tecnecio 99 o con glóbulos rojos marcados: puede detectar sangrado hasta de 0,1 mL/min. Se plantea en pacientes con estudio endoscópico negativo y que persiste con sangrado intermitente pero mantiene una estabilidad hemodinámica. Permite localizar el sangrado demostrando el área en que este se produce, pero sin la exactitud con que lo logra la angiografía. Su lentitud y escasa disponibilidad explica la disminución de su uso.

Manejo

Lo más importante del manejo clínico frente a un paciente con una HDB es localizar el origen de la hemorragia y controlarla antes que conocer su etiología. Sin embargo, conocer la etiología permite pronosticar algunas características clínicas que determinarán el manejo terapéutico más adecuado.

La evaluación inicial de todo paciente con HDB es fundamental para determinar si el paciente necesita una intervención de urgencia. En primer lugar se iniciarán medidas de reanimación (dos vías venosas gruesas, aporte de de cristaloides y hemoderivados) según necesidad, obtención de muestras de sangre para laboratorio inicial: hemograma, pruebas de coagulación, grupo de sangre y pruebas cruzadas, función renal y electrolitos, pruebas hepáticas y ECG (en > 50 años o con factores de riesgo coronario). Aunque el hematocrito inicial no refleja adecuadamente la pérdida de sangre, es útil como referencia y debe solicitarse siempre. La elevación del BUN puede orientar hacia un sangrado de origen alto.

Luego se debe evaluar la necesidad de hospitalización. En general, pacientes con melena o hematoquezia requieren ingreso por el compromiso hemodinámico o sus comorbilidades. Aquellos pacientes con HDB activa, compromiso hemodinámico (ej HDB masiva), HDA concomitante o comorbilidades importantes deberán ser ingresados en una unidad monitorizada (unidad de cuidados intensivos). Ahora bien, en algunos casos como hematoquezia escasa o hemorragia digestiva de origen oscuro sin repercusión hemodinámica se puede plantear el estudio ambulatorio.

La práctica de instalar una sonda nasogástrica para descartar una hemorragia digestiva alta no ha sido estudiada y se encuentra en desuso. Podría ser considerada en pacientes con hematoquezia e inestabilidad hemodinámica. Para realizar el aspirado, se recomienda en primer lugar instilar 250 cc de suero fisiológico y luego aspirar. Esta intervención tendrá valor sólo cuando el aspecto del líquido aspirado demuestre líquido bilioso sin sangre.

En las Figuras 4 y 5 se presentan algoritmos de manejo de HDB. La terapia endoscópica es la primera línea de estudio y tratamiento. Para definir la precocidad de la intervención se considerará la presencia de sangrado activo o repercusión hemodinámica.

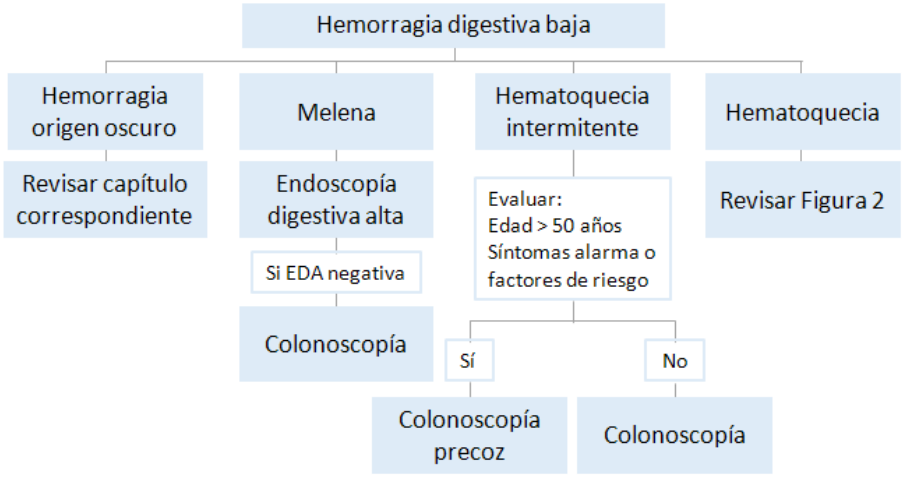


Figura 4. Aproximación diagnóstica y terapéutica de la HDB según su forma de presentación clínica. Adaptado de Pasha et al, 2014. EDA: Endoscopía digestiva alta.

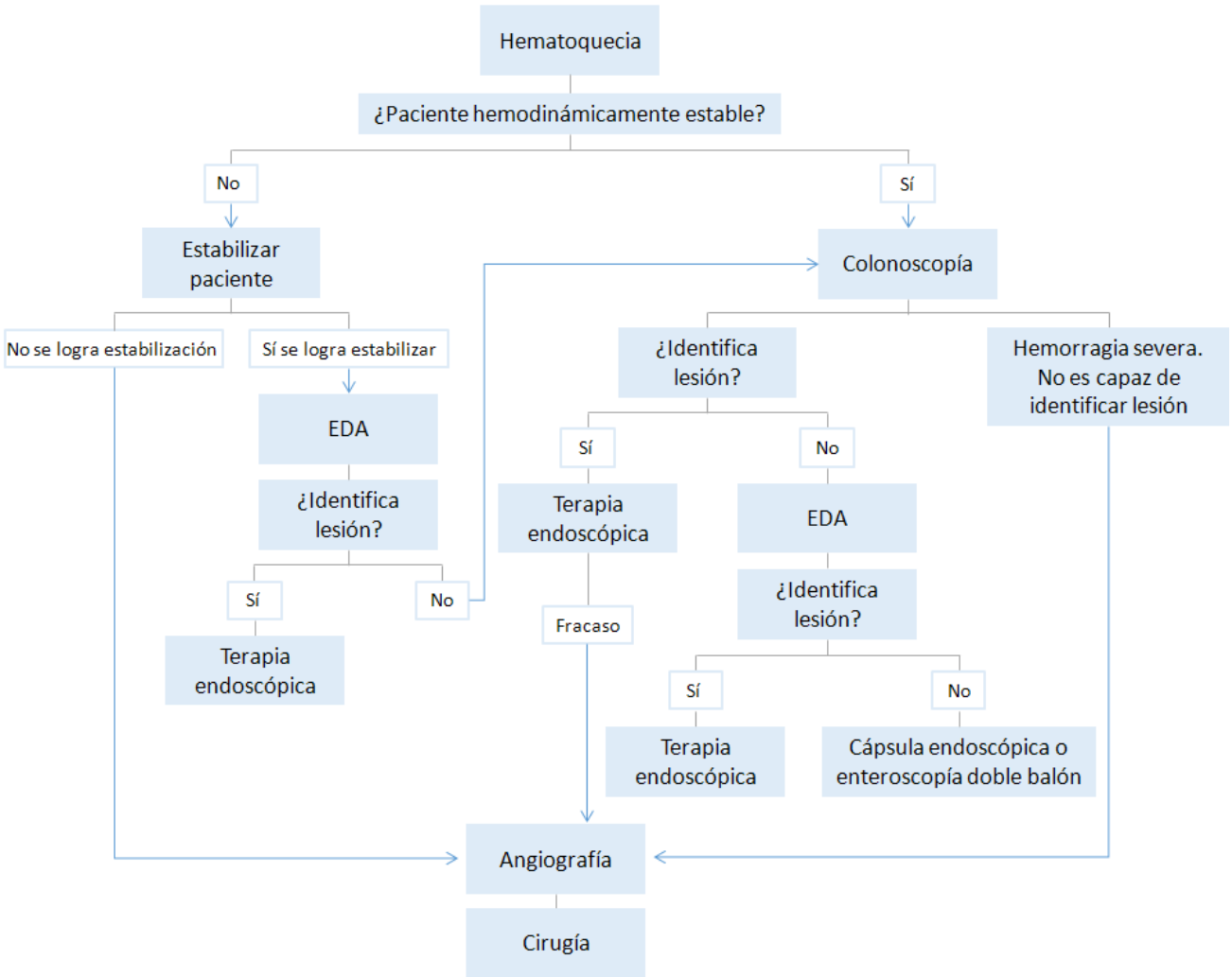


Figura 5. Propuesta para pacientes que presentan Hematoquezia. Adaptado de Barnert et al, 2009. EDA: Endoscopía digestiva alta.

Si un paciente con hematoquezia severa presenta compromiso hemodinámico se recomienda descartar una lesión alta como primera aproximación una vez compensado, por lo tanto se inicia el estudio y manejo con EDA, y luego colonoscopía si la EDA resulta negativa.

En caso de ausencia del compromiso hemodinámico, se sugiere iniciar el estudio y tratamiento con colonoscopía. La precocidad de la colonoscopía no está clara. Mientras algunos estudios describen reducciones de la tasa de resangrado, estadía hospitalaria y necesidad de cirugía en colonoscopías precoces, otros no muestran diferencias significativas en mortalidad, estadía, requerimiento de transfusiones ni cirugía. Cabe destacar que la ausencia de significancia estadística en estos últimos estudios se puede deber a sus limitaciones metodológicas por lo que son necesarios nuevos estudios.

Tomando en cuenta lo anterior, se recomienda realizar la colonoscopía de urgencia antes de las 24 h desde el ingreso, lo cual se asociaría con mejor rendimiento diagnóstico y terapéutico, una vez reanimado el paciente y luego de una rápida preparación de colon (ej. Solución PEG 4 L). La administración de la solución mediante SNG o adicionar un antiemético proquinético, tal como la metoclopramida (10 mg iv), podría ser útil.

El rendimiento diagnóstico de la colonoscopía de urgencia alcanza entre 89 y 97% de los casos. La terapia endoscópica se realiza en el 10 a 40% de las colonoscopías precoces por HDB, logrando la hemostasia inmediata en el 50 a 100% de los pacientes.

El tratamiento endoscópico ofrece alternativas a varias de las etiologías de HDB, por ejemplo: sangrado diverticular, angiodisplasia, hemorroides, postpolipectomía y telangiectasias post radiación.

Las técnicas de hemostasia endoscópica disponibles se agrupan en inyectoterapia (adrenalina, fibrina + trombina), coagulación térmica (sondas de calor, electrocoagulación bipolar, coagulación con argón plasma), mecánicas (endoclips) y agentes hemostáticos (Hemospray®, polvo inorgánico). La primera línea de tratamiento recomendado varía según la etiología. Si la causa del sangrado es diverticular se recomienda la inyección de epinefrina asociada a coagulación térmica o clip endoscópico, mientras que si se trata de una angiodisplasia se recomienda la coagulación con argón-plasma.

Es conveniente recordar que para realizar el estudio endoscópico se requiere haber logrado la estabilidad hemodinámica del paciente. Si el paciente presenta una HDB severa cuya inestabilidad clínica impide realizar endoscopía alta o baja o el estudio endoscópico resulta negativo, se recomienda evaluación radiológica o quirúrgica.

La cirugía será el tratamiento de elección en los pacientes con sangrado asociado a neoplasias (revisar capítulo correspondiente a Cáncer Colorrectal). Además, está indicada en caso de hemorragia persistente o recurrente a pesar de medidas hemostáticas más conservadoras y pacientes con sangrado fulminante con inestabilidad hemodinámica en el cual no se ha ubicado la lesión. La resección segmentaria dirigida es el tratamiento de elección si es conocido el sitio de sangrado con tasas de mortalidad (5-10 %) y resangrado (6%) menores a la alta morbimortalidad de la colectomía segmentaria ciega. Por este motivo, la cirugía debe acompañarse idealmente de endoscopía intraoperatoria para intentar localizar la lesión. En casos extremos que no se identifica el sitio de sangrado se plantea la colectomía total de urgencia.

Por su parte, la angiografía intervencional se reserva para pacientes con sangrado masivo e inestabilidad hemodinámica en quienes no se puede realizar una colonoscopía de urgencia o esta no fue capaz de identificar la lesión. La ubicación y etiología serán importantes en el rendimiento de la embolización, logrando mejores resultados en lesiones de colon izquierdo y origen diverticular. La tasa de éxito alcanza entre el 70-90%, con recurrencia en aproximadamente 15% de los casos.

Ahora bien, el enfrentamiento de la hematoquezia crónica intermitente dependerá de la presencia de algunas condiciones clínicas de acuerdo a las guías internacionales. Mientras que en pacientes mayores de 50 años o con anemia ferropriva, síntomas de alarma (baja de peso involuntaria o cambios en el hábito intestinal) o factores de riesgo para CCR se recomienda iniciar el estudio con colonoscopía, en aquellos menores de 50 años y sin síntomas de alarma se sugiere realizar tacto rectal y sigmoidoscopia flexible como evaluación inicial, reservando la colonoscopía para pacientes con estudio inicial negativo. Sin embargo, el procedimiento habitual en nuestro centro para todos estos pacientes será el estudio con colonoscopía de forma ambulatoria.

En los casos de pacientes que consulten por melena se recomienda iniciar el estudio con EDA ya que la mayoría de los casos corresponden a una HDA. El estudio continuará con colonoscopía si la primera resulta negativa.

Otras medidas terapéuticas propuestas para casos especiales de HDB son la terapia hormonal con estrógenos y progestágenos en pacientes con Sd. Osler-Weber-Rendu, insuficiencia renal terminal y enfermedad de von Willebrand y la talidomida para pacientes con sangrados refractarios dependientes de transfusiones.

En los casos de HDB de origen orificial, se recomienda estudio con colonoscopia diagnóstica preventiva para descartar otras lesiones coexistentes.

Un punto importante será evaluar la suspensión de terapias anticoagulantes y antiplaquetarias y la administración de agentes que reviertan sus efectos. La decisión deberá ser individualizada a cada paciente considerando los riesgos y beneficios de la suspensión de acuerdo a la patología que motiva su uso. Se sugiere que la conducta sea acordada en conjunto con otras especialidades.

El estudio de los pacientes con Hemorragia digestiva de origen oscuro se revisa en el capítulo correspondiente.

Pronóstico

Si bien la presentación de una HDB puede ser desde un sangrado menor hasta uno exsanguinante, en un 80% de los casos corresponde a sangrados autolimitados.

Se estima una tasa de resangrado a 2 años entre 15 y 25% según distintas series.

Las HDB suelen tener un pronóstico más benigno que las HDA, con menor probabilidad de presentar shock hipovolémico y requerir transfusiones de hemoderivados.

Los factores predictores no se han definido con tanta claridad como en los casos de HDA. Se han propuesto distintos modelos para estratificar el riesgo individual de una HDB masiva y otras complicaciones como muerte y resangrado a partir de factores como la alteración de los signos vitales, síncope, uso de aspirina, comorbilidades asociadas, examen físico abdominal, hematocrito <35%, entre otros. Estos modelos no se han adoptado en la práctica clínica, a pesar que algunos de ellos se han validado y por tanto podrían ser útiles en la toma de decisiones a partir de la identificación de los pacientes que más se beneficiarían de una intervención urgente.

En términos generales, un hematocrito inicial menor a 35%, signos vitales anormales luego de una hora de iniciado el manejo médico y la presencia de abundante sangre al examen rectal, indican de HDB grave y pronóstico adverso.

Se describe una tasa de mortalidad entre 2 y 4% dependiendo de la edad y comorbilidades del paciente, magnitud de la hemorragia y desarrollo de complicaciones.

Referencias consultadas

1. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson M, Ben-Menachem T, Gan S, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc. 2009; 70: 1060-1070.
2. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 637-646.
3. Busch O, van Delden O, Gouma D. Therapeutic options for endoscopic haemostatic failures: the place of the surgeon and radiologist in gastrointestinal tract bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 341-354
4. Das A, Ben-Menachem T, Cooper G, Chak A, et al. Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. Lancet 2003; 362: 1261–1266.
5. Laine L, Yang H, Chang S, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. Am J Gastroenterol 2012; 107:1190-1195.
6. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. Gastrointestinal Endoscopy 2014; 80: 1124-1131
7. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh P, Sanaka M. Timing of colonoscopy and outcomes in patients with lower GI bleeding: a nationwide population-based study. Gastrointest Endosc 2014; 79:297-306.
8. Pasha S, Shergill A, Acosta R, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. Gastrointestinal Endoscopy 2014; 79: 875-885
9. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of smallbowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2015; 47: 352–376
10. Sáez R. Hemorragia digestiva baja. Gastroenterol. latinoam 2015; 26: S12-S17.
11. Strate L. Lower GI Bleeding: Epidemiology and Diagnosis. Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 643-664.
12. Strate L, Naumann C. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:333-343.
13. Strate L, Saltzman J, Oookubo R, Mutinga M, et al. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1821–1827.
14. Velayos F, Williamson A, Sousa K, Lung E, et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 485–490.

HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO

Oscar Corsi Sotelo

Rodrigo Masilla Vivar

Alberto Espino Espino

Resumen

La Hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) está definida como una hemorragia de origen no precisado que persiste o recurre después de una evaluación endoscópica negativa incluyendo endoscopía digestiva alta (EDA) y colonoscopía. De acuerdo al tipo de sangrado, la HDOO puede ser dividida en evidente (sangrado visible) u oculta (sangrado no visible). La HDOO puede presentarse entre un 5% a 10% de los pacientes que presentan hemorragia digestiva. La principal localización de las lesiones es el Intestino Delgado (ID), pero cabe destacar que en un 30% de los casos la causa se encontraba al alcance del estudio endoscópico convencional. La disponibilidad de cápsula endoscópica (CE), la cual permite una evaluación completa de la mucosa del ID, ha revolucionado el estudio de esta condición. Por otra parte, la Hemorragia digestiva oculta (HDOc) corresponde a pacientes que presentan un test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) positivo o anemia ferropénica. La aproximación inicial de estudio de tracto digestivo se determinará fundamentalmente a partir de la presencia de anemia ferropénica y síntomas gastrointestinales altos.

Definiciones

Se define hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) como una hemorragia del tracto gastrointestinal de origen desconocido que persiste o reaparece después de una Endoscopía digestiva alta (EDA) y colonoscopía negativas.

La HDOO se clasifica según su presentación en: i) HDOO evidente si hay sangrado recurrente o persistente clínicamente visible como hematemesis, melena o hematoquecia y ii) HDOO oculta si se manifiesta por anemia ferropriva sintomática o test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) positivo recurrente o persistente sin sangrado visible.

Otro método de clasificación es según la ubicación anatómica de la lesión: i) alta (proximal a la ampolla de Vater), ii) media (entre la ampolla de Vater y la válvula ileocecal) y iii) baja (lesión colónica).

Para este capítulo se utilizará la definición expuesta previamente a pesar que algunos autores proponen llamar “Hemorragia del Intestino Delgado” a este grupo de patologías y reservar el término HDOO para aquellas que persisten con origen desconocido luego del estudio de intestino delgado.

Por otra parte, en la literatura se describe la Hemorragia digestiva oculta (HDOc) como aquella hemorragia del tracto gastrointestinal que se presenta inicialmente por un test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) positivo o anemia ferropénica.

Epidemiología

Se estima que la HDOO corresponde entre el 5 y 10% de los casos de hemorragia digestiva estudiados endoscópicamente.

Etiología

La etiología depende en gran parte de la edad del paciente (Tabla 1). Además, cohortes asiáticas han mostrado mayor frecuencia de hallazgos neoplásicos en comparación a estudios occidentales donde son más comunes las angiodisplasias.

Las lesiones se ubican en el Intestino Delgado (ID) en el 75% de los casos de HDOO. De éstas, cerca de la mitad de los casos corresponde a angiodisplasias.

Es importante recalcar que las lesiones pueden ocurrir en otras porciones del tracto digestivo - y al alcance del estudio endoscópico convencional - que pasan desapercibidas durante el estudio inicial. Algunos estudios reportan que durante el estudio de ID, sea por Cápsula endoscópica o enteroscopía, se encuentran lesiones al alcance de EDA y colonoscopía hasta en 30% de los casos aproximadamente.

Algunos casos de sangrado extradigestivo por ejemplo epistaxis y hemoptisis, pueden ser confundidos como hemorragia digestiva luego que la sangre ha sido deglutida.

Tabla 1. Etiologías de HDOO según localización de la lesión y edad de presentación. *Modificada de la Guía de la Sociedad Americana de Endoscopía Gastrointestinal* (*ASGE*), *2007*.

Lesiones gastrointestinales altas
Erosión de Cameron
Várices esofágicas y fúndicas
Úlcera péptica
Angiodisplasia
Lesiones tipo Dieulafoy
Ectasia vascular del antro gástrico
Malformaciones arteriovenosas
Enfermedad de Behcet
GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*)
Linfoma MALT
Adenocarcinoma gástrico y otras neoplasias

Lesiones gastrointestinales bajas
Angiodisplasias
Neoplasia
Colitis isquémica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Malformaciones arteriovenosas
Enteropatía portal
Enteropatía por AINEs
Enteritis eosinofílica
Enteritis actínica
Pólipos
Diverticulosis
Divertículo de Meckel
Enfermedad de Whipple
Infecciones: Citomegalovirus, tuberculosis

Lesiones gastrointestinales medias según edad		
Menores de 40 años	**Mayores de 40 años**	**Infrecuentes**
Tumores (GIST, neuroendocrino, linfomas, adenocarcinomas)	Angiodisplasias	Hemobilia
Divertículo de Meckel	Enteropatía por AINEs	Hemosuccus pancreático
Lesión tipo Dieulafoy	Tumores	Fístula aortoentérica
Enfermedad de Crohn	Enfermedad celíaca	
Enfermedad Celíaca	Enteropatía actínica	
Pólipos		
Angiodisplasias y otras malformaciones vasculares		

Métodos de estudio

Una anamnesis detallada y un examen físico acucioso pueden orientar a determinadas etiologías. Por ejemplo, algunos datos importantes de la anamnesis son la edad del paciente, la forma de presentación del sangrado (hematemesis, hematoquecia o melena), baja de peso involuntaria, comorbilidades (cardiovasculares, daño hepático crónico, coagulopatías), uso de medicamentos (AINEs, aspirina, antitrombóticos), radioterapia, antecedentes de cáncer, cirugías previas o antecedente familiares (poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal). Además, será relevante investigar eventuales lesiones extradigestivas de sangrado.

Mientras al examen físico se pueden buscar lesiones oculares, orales, telangiectasias, masas abdominales, dermatitis herpetiforme, eritema nodoso, estado nutricional, etc.

En los últimos años ha mejorado la capacidad diagnóstica gracias a los nuevos métodos de estudio del ID. A continuación se describen los principales.

1. Endoscopía convencional (EDA y colonoscopía)

Son los métodos de estudio iniciales para una Hemorragia digestiva alta y/o baja según lo explicado en los capítulos correspondientes. Ahora bien, sus limitaciones en el estudio de ID ha dado paso al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas.

2. Cápsula endoscópica (CE)

Es un método de estudio endoluminal principalmente del ID que cubre toda su extensión. Corresponde a una cápsula que es ingerida y luego recorre el tracto intestinal gracias a la motilidad de éste mientras adquiere 2 fotos/segundos. Algunas cápsulas transmiten dichas imágenes a un aparato de grabación que viste el paciente y otras graban directamente en un chip incorporado. Las imágenes obtenidas son posteriormente analizadas.

Es un estudio no invasivo y seguro, pero carece de potencial terapéutico y no puede maniobrarse para el estudio dirigido de algún segmento. Precisa la ubicación de las lesiones en base al tiempo transcurrido de examen.

Será el método de elección para el estudio de ID en la mayoría de los casos, por su alto rendimiento diagnóstico (41-80% de los casos) con una tasa de estudio completo del ID de 80%. El rendimiento diagnóstico disminuye luego de 2 semanas desde el inicio del episodio de HDOO cuando ha sido evidente. Esto se explica por la reparación de las lesiones con cicatrices poco visibles o lesiones que hayan detenido espontáneamente su sangrado (angiodisplasias o lesiones tipo Dieulafoy) (Figura 1)

Algunos estudios iniciales sugieren que la CE podría ser más sensible que otras técnicas tales como la enteroscopía o la Enterografía por TC. Un estudio prospectivo randomizado reciente compara el rendimiento diagnóstico de la CE vs Angiografía en pacientes con HDOO con sangrado evidente activo. El rendimiento diagnóstico inmediato de la CE fue significativamente mayor a la angiografía (53% vs 20% p= 0.016). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el largo plazo entre los grupos incluyendo transfusiones, hospitalización por resangrado y mortalidad.

Sus desventajas incluyen imprecisión para localizar la lesión, alta tasa de falsos positivos, la limitada visualización de la región periampular y el alto costo que limita el acceso al examen. El riesgo más importante es la retención de la CE que alcanza un 1-2%; los pacientes con riesgo de retención son aquellos con sospecha o confirmación de Enfermedad de Crohn, antecedente de radiación abdominal y usuarios crónicos de AINEs. La CE está contraindicada en pacientes con obstrucción intestinal o estenosis conocida.

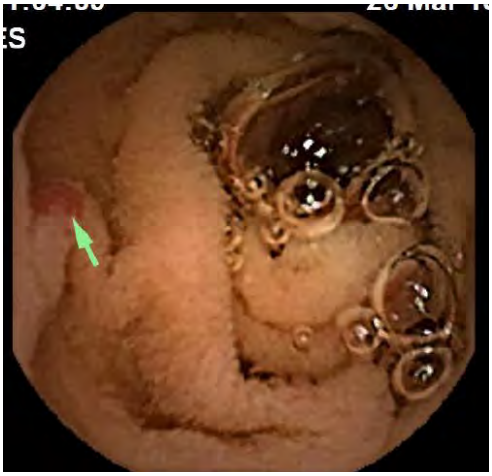


Figura 1. Angiodisplasia en yeyuno proximal. Imagen de estudio por cápsula endoscópica luego de estudio endoscópico negativo.

3. Enteroscopía asistida (o profunda)

La enterocopía asistida comprende una gama de estudios endoscópicos apoyados por técnicas que permiten el avance a través del intestino delgado. Incluye la enteroscopía asistida por balón (simple y doble), la enteroscopía espiral y la enteroscopía guiada por balón. Todo el grupo tiene potencial diagnóstico (incluyendo la obtención de muestras) y terapéutico. Además, permite marcar la ubicación de una lesión con tatuaje. Se puede realizar por vía oral o anal de acuerdo a la sospecha o ubicación de la lesión.

La enteroscopía doble balón (EDB) alcanza hasta 240-360 cm del ID en la forma anterógrada y 102-140 cm en la retrógrada. Para cubrir la totalidad del intestino delgado requiere del estudio bidireccional. De este grupo, es el método que presenta la mayor tasa de estudio completo (70-80%), con un rendimiento diagnóstico entre 40-80%, al igual que la tasa de tratamiento exitoso. Permite realizar hemostasia, dilatación por balón y resección de pólipos a nivel de ID (Figura 2).

Sin embargo, no ha demostrado ventajas como menor recurrencia o necesidad de transfusión al comparar con las otras modalidades. La tasa de complicaciones para EDB diagnóstica es 0,8%, mientras que para EDB terapéutica alcanza el 3-4%. Las principales complicaciones son íleo, pancreatitis y perforación.

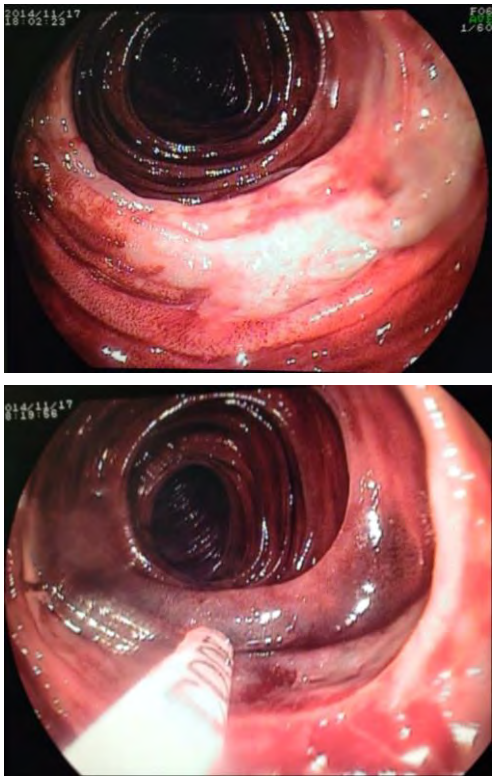


Figura 2. Úlcera circunferencial en yeyuno medio manejada con Hemospray® logrando adecuada hemostasia. Imagen de estudio EDB.

4. Enteroscopía de empuje (Push-enteroscopy)

Corresponde a un estudio endoscópico mediante un endoscopio flexible que alcanza hasta 50-120 cm del yeyuno proximal, con rendimiento diagnóstico del 24-56%. Permite tomar muestras de tejido y tiene potencial terapéutico. El desarrollo de la enteroscopía asistida ha provocado la caída del uso de este método ya que comparativamente tiene menor capacidad de avance y disponibilidad de accesorios, con un mayor tiempo de procedimiento.

5. Estudios radiológicos

Enterografía por TC o RM. Sus ventajas son ser bien toleradas y permitir la evaluación de estructuras extradigestivas. Sus desventajas son su alto costo, baja disponibilidad, falta de potencial terapéutico y la irradiación (TC). Su tasa de efectos adversos es mínima. Su utilidad está en los casos con CE incompleta, negativa o contraindicada, así como en la sospecha de enfermedades inflamatorias. En los casos con sospecha de obstrucción (por ejemplo un tumor de ID) se sugiere enterografía por TC, mientras que en casos con sospecha de enfermedad inflamatoria o síndromes genéticos se prefiere enterografía por RM.

Enteroclisis por TC o RM. Es un estudio radiológico que requiere la administración de un medio de contraste a través de una sonda gástrica. Permite especialmente diferenciar causas submucosas o extraluminales cuando el estudio endoscópico resulta negativo.

Angiografía por tomografía computada de abdomen y pelvis (AngioTC). Corresponde a una tomografía computada con fase de inyección de contraste arterial. Para lograr la identificación de lesiones requiere tasas de sangrado activo mayor a 0,3-0,5 mL/min que permita evidenciar la extravasación de contraste. Es útil para identificar la ubicación de la lesión sin ser invasivo, pero con los inconvenientes del uso de contraste e irradiación del paciente y ausencia de potencial terapáutico.

Cintigrafía con glóbulos rojos marcados. Permite detectar hemorragias activas de hasta 0,1 mL/min (5 veces más sensible que la angiografía). No permite establecer la causa del sangrado, pero sí su localización aproximada, orientando al endoscopista, angiografista, o cirujano.

Cintigrafía con tecnecio marcado (pertecnectato de Tc 99m). Es el examen de elección ante la sospecha de divertículo de Meckel sangrante, con una sensibilidad entre 50-90%. Se basa en que el divertículo de Meckel que sangra se encuentra tapizado en el 90% de los casos por mucosa gástrica heterotópica, que concentra el radioisótopo. Similar es la situación de la duplicación intestinal con áreas de mucosa gástrica heterotópica.

Angiografía. Sólo permite detectar hemorragias activas mayores a 0,5 mL/min. Si bien es menos sensible que el estudio con glóbulos rojos marcados, logra localizar la lesión con mayor precisión, con rendimiento diagnóstico de 27-77%. Habitualmente no identifica etiología, salvo en casos de de malformaciones vasculares. Además cuenta con potencial terapéutico que permite embolizar selectivamente el origen del sangrado. Sin embargo, su indicación es limitada pues las HDOO en general pueden ser tratadas endoscópica o quirúrgicamente y la angiografía tiene riesgos de complicaciones importantes como arritmias e isquemia intestinal.

6. Enteroscopía intraoperatoria

Se puede realizar durante laparotomía o laparoscopía. Es el último método de estudio en pacientes con historia de transfusiones y/u hospitalizaciones recurrentes sin etiología. Su indicación ha disminuido gracias a la aparición de nuevos métodos de estudio.

7. Test de sangre oculta en deposiciones (TSOD)

Mientras un sangrado digestivo se hará evidente con al menos 100 mL/día en promedio, la positivización de un TSOD se logrará con solo 5-10 mL/día de sangrado.

Los test disponibles se clasifican según la técnica en test basados en el método de Guayaco y test inmunoquímicos. La sensibilidad de cada uno dependerá de las propiedades del test y de la ubicación y cuantía del sangrado y de la motilidad intestinal. Por ejemplo, los test basados en el método de Guayaco se basan en la actividad pseudo peroxidasa del grupo heme, mientras que en los test inmunoquímicos se detecta hemoglobina humana intacta, por lo tanto estos últimos tendrán mayor utilidad en sangrados bajos porque los compuestos sanguíneos aún no habrán sido degradados por el metabolismo intraluminal (Figura 3). Cabe decir que la ferroterapia oral no causa un test de Guayaco positivo. Respecto a la obtención de la muestra, existe controversia sobre la utilidad del examen digital.

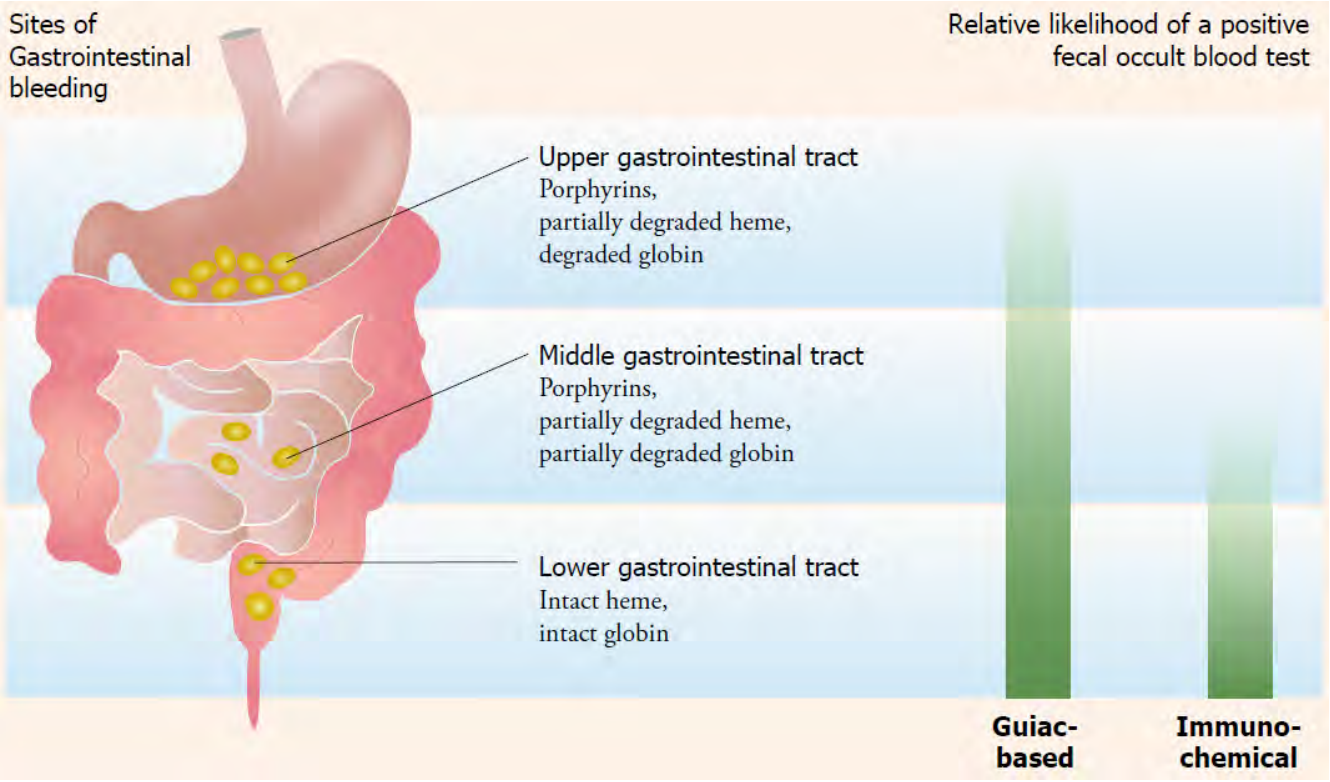


Figura 3. Likelihood positivo de distintos TSOD positivo según localización del sangrado. Modificada de Rockey, 2010.

Manejo

En la Figura 4 se muestra el algoritmo propuesto por la Sociedad Europea de Endoscopía Gastrointestinal (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, *ESGE*) para el estudio de la HDOO.

El manejo dependerá de la disponibilidad de recursos, forma de presentación y experiencia de cada centro.

Se recomienda la CE como estudio de primera línea en pacientes con HDOO. En el caso de HDOO evidente, la CE debe realizarse idealmente antes de 14 días desde el inicio del último episodio de sangrado para maximizar el rendimiento diagnóstico.

Solo en casos seleccionados se sugiere la enteroscopía profunda, por ejemplo, alta sospecha de angiodisplasia, postoperados (por la alteración anatómica del tracto digestivo) y HDOO activa y masiva (inicialmente por vía oral).

En casos de sospecha de Enfermedad de Crohn se sugiere iniciar el estudio con ileocolonoscopía. Si con los hallazgos se establece el diagnóstico, se sugiere continuar estudio de ID con Enterografía por TC o RM, mientras que si el estudio inicial es negativo se sugiere continuar con CE.

En casos de alto riesgo de retención (sospecha de lesiones tumorales o inflamatorias) o contraindicación de CE por obstrucción o estenosis se recomienda usar estudios radiológicos como Enterografía o Enteroclisis por TC o RM.

En escenarios limitados de recursos el estudio radiológico suele ser la primera opción.

La evaluación completa de ID es fundamental para el diagnóstico. En este sentido, el estudio de pacientes con CE incompleta dependerá del hallazgo o no de una lesión que explique la HDOO ó la presencia de lesiones que requieren estudio completo (ej: poliposis hereditaria, múltiples

angiodisplasias, etc). No está claro cuál es la mejor estrategia para completar el estudio pero se postulan dos alternativas: i) repetir la CE ó ii) elegir otro método como Enterografía por TC o RM que permitan una visión panorámica.

Si la CE detecta lesiones pero los hallazgos no permiten realizar un diagnóstico, se recomienda continuar el estudio con enteroscopía profunda.

En el caso de pacientes con HDOO evidente y activa la aproximación dependerá de la estabilidad hemodinámica. Para aquellos pacientes estables se sugiere estudio inicial con AngioTC para identificar la ubicación de la lesión en pocos minutos y así orientar la terapia. Si se encuentra inestable hemodinámicamente, además de las medidas de reanimación, se propone realizar angiografía urgente.

Repetir el estudio endoscópico en aquellos pacientes con un primer estudio negativo identifica alguna lesión en 35-75% de los casos. Sin embargo, esta aproximación no se ha demostrado que sea costoefectiva. Nuevos estudios son necesarios para definir qué pacientes se beneficiarían de esta estrategia antes de iniciar el estudio con CE. Por ahora, se sugiere considerar caso a caso si repetir EDA o colonoscopía, por ejemplo, en aquello pacientes con alta sospecha de lesión alta o baja, examen previo incompleto.

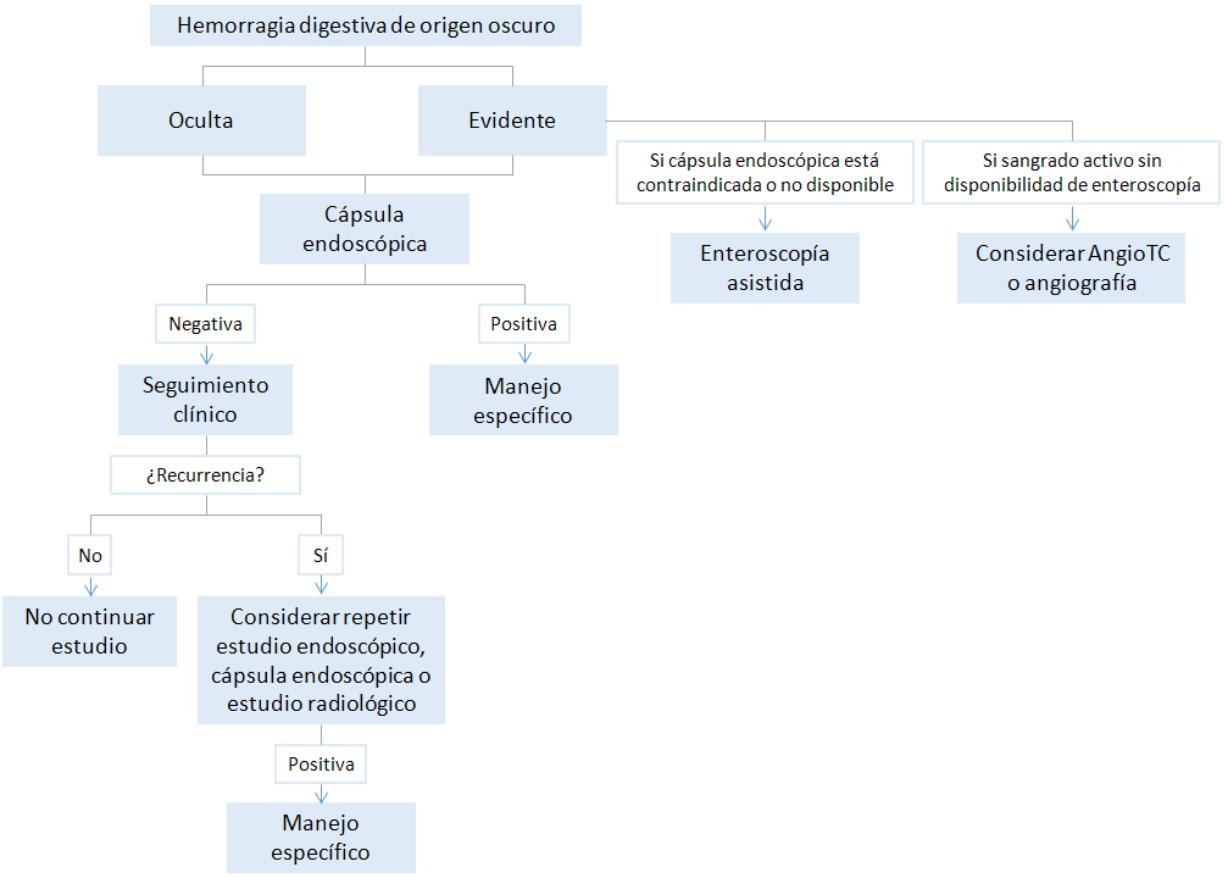


Figura 4. Modificado del algoritmo de estudio de la HDOO propuesto por la Sociedad Europea de Endoscopía Gastrointestinal, 2015. TC: Tomografía computada.

Tratamiento

El tratamiento de la HDOO depende de la ubicación y etiología del sangrado.

Aquellas lesiones ubicadas al alcance de la endoscopía convencional serán tratadas por EDA o colonoscopía. En la literatura se describe que se reconocen hasta 30% de nuevas lesiones, mejorando el pronóstico hasta en el 80% de los pacientes con HDOO.

Si la lesión se ubica en ID, se recomienda confirmar y tratar con enteroscopía asistida, de preferencia EDB. Las técnicas de hemostasia endoscópica disponibles se agrupan en inyectoterapia (adrenalina, fibrina + trombina), coagulación térmica (sondas de calor, electrocoagulación bipolar,

coagulación con argón plasma), mecánicas (endoclips) y agentes hemostáticos (Hemospray®, polvo inorgánico).

La indicación quirúrgica se reserva para malformaciones arteriovenosas, úlceras que no responden a manejo médico o se complican con perforación y peritonitis, Divertículo de Meckel, tumores de ID fuera de manejo endoscópico y lesiones vasculares con sangrado masivo o recurrente. La enteroscopía puede ser de utilidad incluso en lesiones con indicación quirúrgica porque permitirán marcar la ubicación que orientará durante la cirugía.

El tratamiento médico incluye medidas de soporte como suplementación de Fierro o transfusiones de hemoderivados según la condición clínica y tratamientos específicos como en el caso de la Enfermedad de Crohn o tumores malignos. El uso de AINEs, aspirina y anticoagulantes dependerá de los factores de riesgo de los pacientes.

Hemorragia digestiva oculta (HDOc)

Como se explicó anteriormente, corresponde a pacientes que presentan un test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) positivo o anemia ferropénica. La aproximación inicial de estudio de tracto digestivo se determinará fundamentalmente a partir de la presencia de anemia ferropénica. Los algoritmos de estudio propuestos por la Asociación Americana de Gastroenterología (*American Gastroenterological Association*, *AGA*) se presentan en la Figura 5.

Si el paciente presenta anemia o síntomas gastrointestinales altos (aún en ausencia de anemia), se plantea que el estudio inicial sea con EDA y colonoscopía por la posibilidad de lesiones sincrónicas. Por otra parte, en pacientes sin anemia ni síntomas gastrointestinales altos, se iniciará el estudio inicial con una colonoscopía. Se decidirá el manejo posterior según los hallazgos. En pacientes con anemia ferropénica se debe iniciar ferroterapia.

Si el estudio inicial es negativo, se justifica continuar solo en los casos que presenten o evolucionen con anemia ferropénica. El primer paso será determinar la necesidad de repetir el estudio endoscópico. Si persiste sin resultados, entonces corresponde seguir con estudio de ID.

Algunos autores proponen realizar EDA a los pacientes sin anemia ni síntomas gastrointestinales altos con colonoscopía normal si originalmente el TSOD positivo era basado en el método de Guayaco, no así en los test inmunoquímicos por la baja probabilidad que estos últimos sean positivos en los sangrados altos de escasa cuantía.

Deben ser estudiados también los pacientes usuarios de antiplaquetarios o anticoagulantes con HDOc, pacientes con lesiones gastrointestinales que infrecuentemente se presentan con HDOc (por ejemplo várices esofágicas no tratadas) y mujeres premenopáusicas con anemia ferropénica no explicable por pérdidas ginecológicas o que presenten síntomas gastrointestinales.

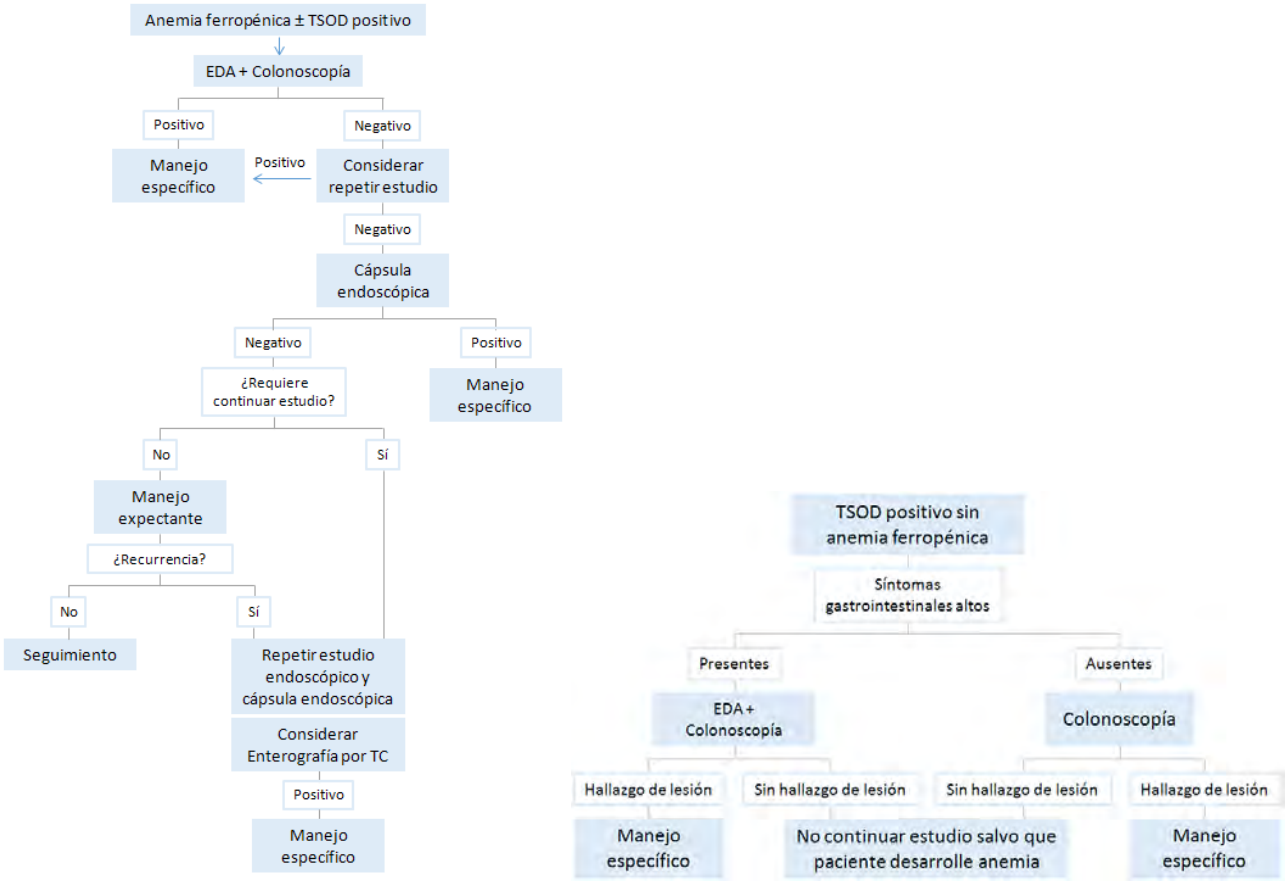


Figura 5. Algoritmo de manejo de pacientes con HDOc con anemia ferropénica propuesto por *American Gastroenterological Association* (AGA). Modificado de Raju et al, 2007. TSOD: test de sangre oculta en deposiciones; EDA: Endoscopia digestiva alta; TC: Tomografía computada.

Pronóstico

El pronóstico se determinará según la patología de base. Por ejemplo, en la mayoría de los casos de angiodisplasia y lesiones tipo Dieulafoy el sangrado será autolimitado. En los pacientes que se logre identificar una lesión, se procederá a tratar la causa del sangrado.

Los avances en métodos de estudio, especialmente la CE, han significado un aumento en la capacidad diagnóstica. Sin embargo, esto no ha mejorado outcomes relevantes para los pacientes con HDOO ya que el pronóstico no cambia mucho si se identifican o no las lesiones. Por ejemplo, un estudio comparó la CE contra el estudio radiográfico de ID. Mientras la CE encontraba la causa del sangrado en un 30% de los casos y el estudio radiográfico solo en el 7%, la recurrencia del sangrado, la necesidad de nuevos estudios o procedimientos, hospitalización o transfusiones eran similares.

Los pacientes con CE negativa presentan una tasa de resangrado de 4-10% en el seguimiento a 2 años. Al repetir el estudio con CE en estos pacientes se identifica la lesión causante en 49% de los casos.

En la mayoría de los casos la anemia se resuelve con ferroterapia y la presencia de lesiones malignas desapercibidas es menor al 6%.

Referencias consultadas

1. Fisher L, Lee M, Anderson M, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. Gastrointestinal Endoscopy 2010; 72: 471–479.
2. Gerson L, Fidler J, Cave D, Leighton J.ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1265-1287.
3. Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. Gastroenterology 2010; 138: 1673–1680.
4. Lin S, Rockey D. Obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology Clinics of North America 2005; 34: 679–98.
5. Navarro A. Sangrado digestivo de origen oscuro. Opciones actuales. Gastroenterol latinoam 2013; 24 (Suppl 1): S56-S59.
6. Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: Diagnosis and treatment. Digestive Endoscopy 2015; 27: 285–294.
7. Pasha S, Hara A, Leighton J. Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: A changing paradigm. Gastroenterology & Hepatology 2009; 5: 839-850.
8. Pasha S, Shergill A, Acosta R, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. Gastrointestinal Endoscopy 2014; 79: 875-885.
9. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of smallbowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2015; 47: 352–376.
10. Raju G, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2007; 133: 1697-1717.
11. Rockey D. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 265–279.
12. Rondonotti E, Marmo R, Petracchini M, de Franchis R, Pennazio M. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) diagnostic algorithm for obscure gastrointestinal bleeding: Eight burning questions from everyday clinical practice. Digestive and Liver Disease 2013; 45: 179-185.
13. Tee H, Kaffes A. Non-small-bowel lesions encountered during double-balloon enteroscopy performed for obscure gastrointestinal bleeding. World J Gastroenterol 2010; 16: 1885-18.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Carolina Pavez Ovalle
Sofía Verdaguer D'Acuña
Juan Francisco Miquel Poblete

Resumen

El Síndrome de intestino irritable es un síndrome gastrointestinal funcional frecuente en la población, caracterizado por dolor abdominal recurrente y cambios en las características de las deposiciones. Su diagnóstico es clínico, se basa en una historia clínica acabada y el cumplimiento de los criterios de ROMA. Su etiología aún no es clara y se plantean varios mecanismos fisiopatológicos causantes. Es de caracácter crónico y curso benigno. Es importante en el manejo de estos pacientes además de tratar la sintomatología con medidas farmacológicas, establecer una adecuada relación médico paciente.

Definición

El Síndrome de intestino irritable (SII) es un conjunto de signos y síntomas recurrentes, caracterizado por dolor o malestar abdominal significativo asociado a cambios en el hábito intestinal (constipación y/o diarrea), meteorismo y sensación de distensión abdominal. Es una enfermedad intestinal funcional, es decir, no es explicada por alteraciones estructurales o bioquímicas. Este conjunto de signos y síntomas ha recibido diferentes nombres a través de la historia, desde "colitis mucosa" en 1982 por Osler, "espasmo colónico", "colon irritable", hasta el primer concenso ROMA el año 1996, en donde se nomina como "Síndrome de Intestino Irritable" hasta la actualidad. Existen una serie de criterios diagnósticos concensuados formalizados en los llamados criterios de ROMA III publicados el año 2006, creados por un concenso de expertos. El diagnóstico se realiza positivamente (no por exclusión), basándose en un conjunto de síntomas con temporalidad definida, teniendo la precaución de excluir algunas enfermedades orgánicas.

Epidemiología

El SII es una condición frecuentemente diagnosticada por gastroenterólgos y una causa importante de consulta ambulatoria a médicos generales. A nivel mundial, se estima una prevalencia de alrededor del 11% en la población general. Existen variaciones en distintas regiones, siendo la prevalencia más baja en el Sudeste Asiático (7%) y la más alta en América del Sur (21%). Se describe una mayor prevalencia en mujeres (aprox 2:1).

El diagnóstico generalmente se hace en edades medias de la vida (25-50 años) y los síntomas son más prevalentes en las personas menores de 50. La aparición de estos síntomas en mayores de 50 años debe hacer sospechar una enfermedad orgánica antes de plantear un posible SII.

De los pacientes sintomáticos, distintos estudios muestran que de un 13 a un 88% consulta. Esto es más probable si existen factores psicosociales tales como eventos vitales estresantes, morbilidad psicológica, trastornos secundarios a abuso y trastornos de personalidad.

Un estudio chileno de prevalencia en población general, describe que un 28,6% describe síntomas indicativos de SII. Esto pondría a Chile como uno de los países con mayor prevalencia del mundo. El 65% de los pacientes sintomáticos fueron mujeres. La edad promedio del inicio de los síntomas fue a los 30 años. En la Encuesta Nacional de Salud 2010 el 3,2% de los encuestados (4,8% de las muejres y 1,5% de los hombres) declaró tener colon irritable u otra enfermedad funcional.

Este síndrome tiene un enorme impacto económico en los sistemas de salud (consultas, evaluaciones médicas, tratamientos), como también costos indirectos por ausentismo laboral. En Estados Unidos se estima un gasto anual de 25 billones de dólares por concepto de esta enfermedad. El impacto en salud pública por concepto de esta enfermedad no ha sido evaluado formalmente en Chile.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos en los pacientes con SII. Sin embargo, varios están presentes en la población general asintomática, y ninguno por sí solo explica el síndrome. Hoy se considera un mecanismo multifactorial, existiendo factores de motilidad intestinal, sensibilidad visceral, inflamación, alteraciones de la flora bacteriana, factores ambientales, sociales y emocionales. Por lo anterior, el abordaje del paciente debe ser lo más integral posible, enfocándose al modelo biopsicosocial.

1. Motilidad Intestinal Anormal en SII

Se ha podido establecer que estímulos físicos y psicológicos inducen motilidad colónica anormal. En los pacientes en los que predomina la diarrea, estímulos como: comida y CCK inducen una respuesta motora incrementada en número e intensidad, asociada a dolor. Estímulos en el intestino delgado y el colon producen motilidad aumentada y síntomas. Existe evidencia que sugiere la existencia de alteraciones motoras específicas que podrían explicar el desarrollo de SII con diarrea predominante (ej. que aceleran el tránsito intestinal), SII con constipación predominante (ej. que retardan el tránsito colónico), y SII con dolor predominante (ej. anomalía sensorial con disfunción motora post-prandial). A pesar de esto, no existe un patrón de motilidad predominante que sea usado como marcador de SII.

2. Sensibilidad visceral aumentada en SII

Utilizando distintos modelos experimentales (por ejemplo, síntomas al inflar un balón posicionado en el colon) se ha podido demostrar que los pacientes con SII presentan una disminución en el umbral de sensiblidad visceral comparado con personas asintomáticas y pacientes con constipación u otras causas de dolor abdominal (Figura 1), especialmente en aquellos donde el cuadro presenta predominantemente dolor abdominal y diarrea. Por otro lado, hay evidencia que muestra que el menor umbral para dolor, molestias o urgencia podría estar relacionado no necesariamente a un aumento sensibilidad neurosensorial, sino a una tendencia a reportar más los síntomas.

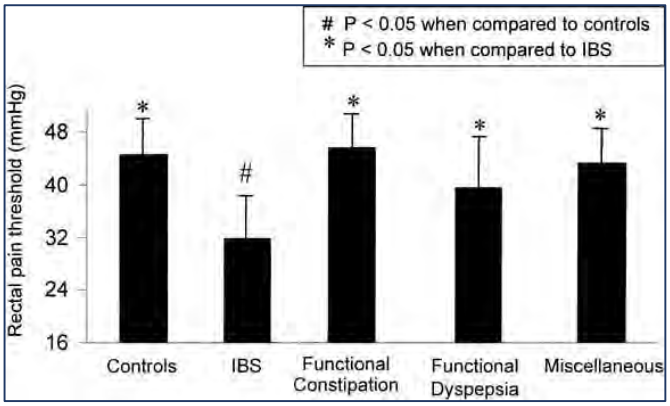


Figura 1. Umbral de dolor rectal en respuesta a insuflación de balón rectal. *IBS: *Irritable Bowel Sindrome.*

La vigilancia también tendría un rol en el reporte de síntomas. Existen estudios en los que se ha medido la percepción de síntomas abdominales en individuos sanos usando como estímulo el balón rectal, a algunos se les pidió que se concentraran en las sensaciones y a otro grupo que se concentraran en actividades distractivas. Al estar atentos a los síntomas, los individuos son capaces de percibir mejor los estímulos viscerales, y por ende, los reportan más.

Algunos estudios han demostrado diferencias en la activación de distintas regiones cerebrales en individuos sanos en comparación con los que padecen SII. En respuesta a dolor rectal agudo, los con SII no activan la corteza cingulada anterior (desde donde nacen vías inhibitorias del dolor) y activan más la corteza prefrontal izquierda.

Por último, se ha planteado un mecanismo de hipersensiblidad visceral a través de hiperexcitabilidad de la médula espinal, medidada por receptores NMDA, en pacientes con enfermedades funcionales gastrointestinales. En un estudio, la inducción y mantención de hipersensiblidad visceral se pudo prevenir y revertir usando antagonistas de este receptor.

3. Alteración de la barrera intestinal e inflamación.

Existe mayor prevalencia de SII en sujetos que han padecido una infección gastrointestinal. Algunos predictores de aparición de SII son infecciones bacterianas invasivas y la severidad de la infección. Se ha planteado el rol de citokinas proinflamatorias y mastocitos mediando inflamación y un aumento de la permeabilidad de la barrera gastrointestinal.

4. Alteraciones de la flora bacteriana.

Normalmente, la flora intestinal constituye el 95% de las células del organismo, y está compuesta por más de 500 especies. Las más comunes son anaerobios tales como *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterim*, *Lactobacillus y Clostridium.* La mayor carga se encuentra en el colon, siendo el intestino delgado relativamente estéril (Figura 2).

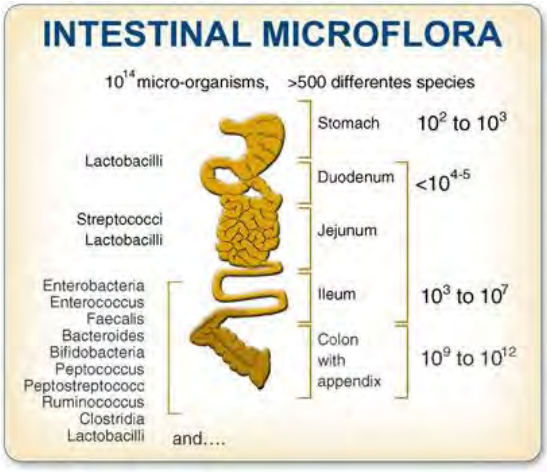


Figura 2. Flora bacteriana intestinal. *Obtenida de http://thepowerofpoop.com/about/about-fecal-transplant/*

Dado que existen pacientes que desarrollan SII luego de infecciones gastrointestinales (SII post-infeccioso), y que algunos trabajos muestran mejoría de síntomas con distintos antibióticos y probióticos, se ha planteado un rol patogénico de la flora bacteriana

en este síndrome. Se ha visto que distintos subgrupos de pacientes con SII se pueden agrupar según características similares de su microbiota, que tiene una composición distinta a individuos sanos. Sin embargo, existen grupos de pacientes con SII cuya flora no tiene diferencia con la de aquellos sanos. Se ha encontrado asociación entre la composición de la microbiota y algunos síntomas gastrointestinales. Por ejemplo, Cyanobacteria se asocia a presencia de saciedad, distensión abdominal y otros.

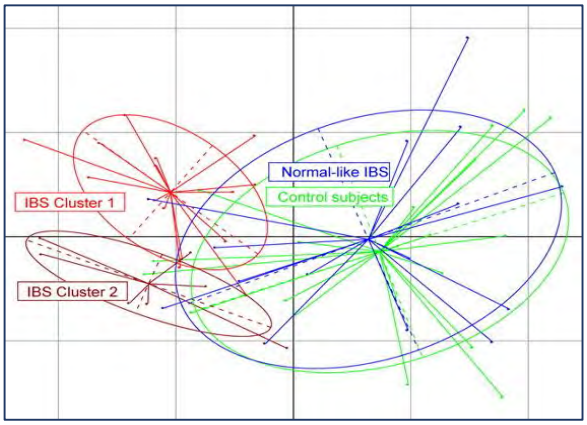


Figura 3. Composición de la microbiota en subgrupos de pacientes con SII e individuos normales. Jeffrey IB et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut. 2012;61:997.1006*

No se ha podido establecer completamente la temporalidad entre cambios en microbiota y síntomas, por lo que no está claro si esto sería una causa o consecuencia de la enfermedad.

5. Estrés y factores psicosociales en SII

Se postula que en individuos con cierta predisposición, el estrés sostenido podría aumentar su vulnerabilidad para desarrollar enfermedades funcionales, como el SII. Se ha visto en ratones e incluso en humanos que el estrés en etapas precoces de la vida predispone al desarrollo de síntomas de SII y a su vez a una respuesta exagerada a estrés posterior. Se postula una interacción entre intestino y cerebro ("*brain-gut interaction*"), mecanismo mediante el cual el estrés pudiese influir en la motilidad y sensiblidad visceral entre otros. (Figura 4).

Histopatología y Morfología

El síndrome de intestino irritable es, junto a la dispepsia funcional y otros, una enfermedad funcional. Por definición no tienen alteraciones orgánicas o morfológicas demostradas.

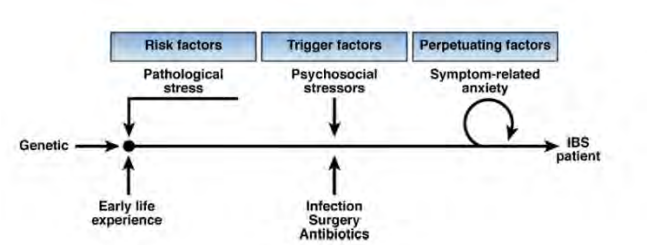


Figura 4. Rol del estrés en la fisiopatología del SII. *Chang, Lin The Role of Stress on Physiologic Responses and Clinical Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology , Volume 140 , Issue 3 , 761 – 765.e5.*

Tabla 1. Fisiopatología del SII.

FISIOPATOLOGÍA DEL S.I.I.	
FACTORES AMBIENTALES	FACTORES DEL PACIENTE
Estresores psicosociales	Motilidad intestinal anormal
Antibióticos	Sensibilidad visceral alterada
Infección gastrointestinal	Alteración de la percepción del dolor Alteraciones de la microbiota
	Alteración de la barrera gastrointestinal - inflamación

(*Adaptado de*: *Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. JAMA. 2015;313(9):949-958.*)

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas principales del SII son el dolor o la molestia abdominal, asociado a cambios del hábito intestinal. Los pacientes pueden tener constipación, diarrea, o ambos. Es importante precisar el hábito intestinal (que corresponde a frecuencia y consistencia de las deposiciones) ya que no sólo es importante para establecer el diagnóstico, sino también porque de éste dependerá parte del manejo. Para caracterizar la consistencia de las deposiciones, es posible utilizar la escala de Bristol, que clasifica las deposiciones desde un 1 (duras y separadas) hasta 7 (completamente líquidas). (Figura 5).

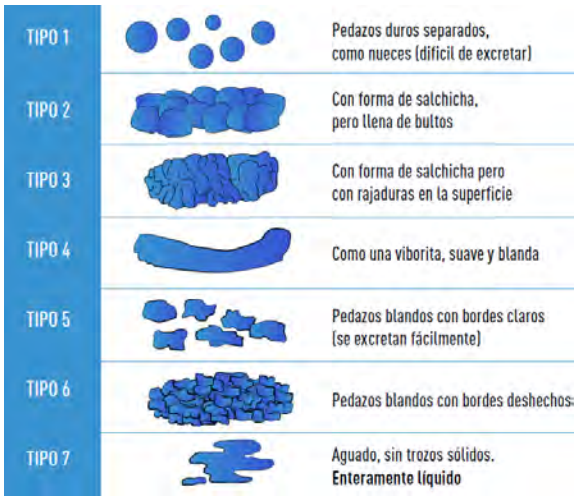


Figura 5. Escala de Bristol.

Hasta un 80% de los pacientes presente distensión abdominal. Es importante notar que todos los síntomas antes mencionados son bastante inespecíficos si se presentan en forma aislada, ya que personas sin SII pueden presentarlos.

Parte importante de la anamnesis es averiguar los tratamientos que el paciente ha utilizado previamente. Éstos pueden modificar los síntomas y signos que presenta al momento de consultar, como por ejemplo el hábito intestinal.

Historia natural

La experiencia clínica demuestra que el SII es una enfermedad crónica, de curso extremadamente variable, pero benigno. Se ha demostrado, sin embargo, que afecta significativamente la calidad de vida de los individuos y por ello amerita la atención del médico clínico. El diagnóstico de SII es relativamente seguro si se tienen en consideración los elementos clínicos descritos previamente. Es infrecuente que el diagnóstico de SII sea errado y el paciente tenga una enfermedad orgánica seria. De los pacientes seguidos entre 6 meses y 6 años, sólo a un 2-5% se le diagnosticó otra enfermedad orgánica. Teniendo las precauciones del caso, es relevante transmitir al paciente seguridad, en el sentido que el diagnóstico es seguro y benigno, sin mayores riesgos de pasar por alto una enfermedad orgánica de mayor gravedad. Para ello, el médico debe mantener un alto grado de alerta frente a síntomas y signos (incluidos exámenes de laboratorio) que no son atribuibles a SII y que pueden ser indicativos de otra patología.

Diagnóstico

El diagnóstico de SII es positivo, es decir, con una detallada historia clínica, examen físico y aplicando los criterios de SII, no es necesario ahondar en más estudios para realizar un diagnóstico certero. Históricamente, han existido diversos criterios diagnósticos de la enfermedad, desde los de Manning en 1978, que luego fueron reemplazados por los de ROMA I y II. Actualmente se ocupan los Criteros de ROMA III, creados por un consenso de expertos el año 2006. (Tabla 2)

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de ROMA III – S.I.I.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA III DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE	
Dolor o malestar abdominal recurrente al menos 3 días al mes los últimos 3 meses asociado a **dos** de los siguientes:	
a.	Mejoría con la defecación.
b.	Comienzo coincidente con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
c.	Comienzo coincidente con un cambio en la consistencia de las deposiciones.
*Criterios deben cumplirse en los últimos 3 meses, con síntomas que iniciaron al menos 6 meses previos al diagnóstico.	

(Adaptado de http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf)

A pesar de la frecuente asociación entre SII y estrés, ansiedad, depresión y otros factores psicológicos, éstos no son parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad. Las comorbilidades del ámbito psiquiátrico están también presentes en otras enfermedades orgánicas gastrointestinales.

Se realizó un estudio con un gran número de pacientes en el nivel secundario para validar los criterios Roma III. Se obtuvo una sensiblidad de 68,8% (63,8% - 73,3%) y una especificidad de 79,5% (77,4%-81,5%). El VPP fue 45,2% y el VPN fue de 91,2%.

A pesar de que cumpliendo los criterios para SII, la probabilidad de enfermedad orgánica es bajo, es importante averiguar sobre los síntomas de alarma que pudiese presentar el paciente. (Tabla 3)

Tabla 3. Síntomas de alarma

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA		
HISTORIA	EXAMEN FÍSICO	LABORATORIO
Baja de peso	Masa abdominal	Anemia
Inicio en > 50 años	Fiebre	Leucocitosis
Síntomas nocturnos	Enfermedad perianal	Aumento VHS o PCR
Historia personal o familiar de cáncer o enfermedad celíaca	Artritis	Alteraciones electrolitos

Se recomienda el uso de estudio general con hemograma, VHS y perfil bioquímico en los pacientes que consultan por síntomas sugerentes de SII. Algunos expertos recomiendan serología de enfermedad celíaca como un estudio adicional, especialmente en el

subgrupo con predominio diarrea. El estudio endoscópico está recomendado en el caso de síntomas de alarma o alteraciones del laboratorio inicial, así como en mayores de 50 años como método de tamizaje de neoplasia colorectal (colonoscopia).

Es importante tener en cuenta los diagnósticos diferenciales de este cuadro al realizar la anamnesis y el eventual diagnóstico de los pacientes. (Tabla 4)

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales del S.I.I.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES SII	
Dolor abdominal crónico/recurrente	-Patología litiásica vesicular -Patologías del páncreas (pancreatitis crónica, cáncer de páncreas) -Obstrucciones intestinales (benignas como Enf. De Crohn, Malignas)
Constipación	Cáncer de colon
Meteorismo/dolor abdominal	-Parásitos intestinales (Giardia, Isospora, Blastocistis, Áscaris) -Malabsorción de lactosa u otros disacáridos -Enfermedad celíaca
Diarrea crónica	-Enfermedad celíaca -Malabsorción de lactosa u otros disacáridos -Hipertiroidismo -Cáncer de colon -Enf. Inflamatoria Intestinal (Colitis ulcerosa, Enf. De Crohn) y colitis microscópica

Tratamiento

Existen muchos estudios sobre diversos tratamientos para el SII. Esto se condice con una limitada compresión de la fisiopatología de la enfermedad. Algunos han demostrado utilidad en mejoría de alteración del hábito intestinal, dolor abdominal, síntomas globales y calidad de vida. Generalmente se utilizará una combinación de medidas para manejar el cuadro clinico del paciente, y serán elegidas según las características de la sintomatología de cada paciente, y ajustadas según la respuesta individual a ellas.

1. Relación médico paciente

En primer lugar, es importante establecer una buena relación médico paciente. Utilizar la escucha activa, empatizar y validar los síntomas que tiene el paciente. Determinar la agenda y acoger las preocupaciones del paciente, y disminuir la ansiedad e incertidumbre relativas a la enfermedad. Para esto, sin embargo, se requiere haber realizado un diagnóstico certero. Es recomendable educar al paciente sobre su patología, explicar que es una enfermedad funcional, de carácter benigno, pero que es crónica y recurrente.

2. Ejercicio

Hay estudios que muestran mejoría global de los síntomas, mejoría en la calidad de vida y menor prevalencia de síntomas severos en pacientes con SII que realizan ejercicio.

3. Dieta

Aunque las alergias alimentarias son infrecuentes en los pacientes con SII, muchos de ellos presentan intolerancias inespecíficas a ciertos tipos de alimentos. Se han hecho estudios con dietas que restrigen el trigo, gluten y algunos tipos de carbohidratos. Se ha visto que los carbohidratos de cadena corta con poca absorción intestinal (llamados FODMAPS) están asociados a más molestias en los pacientes con patología gastrointestinal funcional, y que dietas que los restingen producen mejorías. Entre ellos están la lactosa, fructosa, sorbitol y otros. Éstos están presentes en múltilpes alimentos, entre ellos la leche, varias frutas, legumbres, frutos secos y verduras, por lo que restringirlos completamente de la dieta es bastante difícil.

4. Antidiarreicos

Aunque la loperamida es un antidiarréico efectivo, ya que disminuye la frecuencia y aumenta la consistencia de las deposiciones, no tiene beneficio en los síntomas globales del SII. Es un fármaco que tiene pocos efectos adversos en estos pacientes. Es de utilidad para tratar la diarrea en los pacientes con SII predominio diarrea y mixto.

5. Antagonistas 5-HT3

Estudios demuestran que alosetrón o cilacetrón producen mejoría de síntomas globales y de dolor abdominal en pacientes con SII. A pesar de esto, su uso ha sido restringido por la FDA por algunos casos de constipación grave y colitis isquémica idiosincrática.

6. Antiespasmódicos

Una revisión sistemática Cochrane mostró que los antiespasmódicos tienen un efecto significativo en el tratamiento del dolor abdominal (NNT de 7) y en síntomas globales. Específicamente con cimetropio/diclomina, aceite de menta, pinaverio y trimebutina. Efectos adversos frecuentes, aunque leves, de estos medicamentos son boca seca, mareos y visión borrosa (producto del espectro anticolinérgico-antimuscarínico).

7. Fibra

Se ha demostrado impacto de la fibra soluble (como psyllum) pero no insoluble (como salvado de trigo,) en la mejoría de los

síntomas globales del SII, con un NNT de 7. No se han reportado efectos adversos significativos.

8. Laxantes

Laxantes osmóticos como polietilenglicol mejoran la frecuencia y consistencia de deposiciones en pacientes con constipación, aunque no el dolor o la distensión abdominal. Es generalmente bien tolerado, pero puede causar distensión, meteorismo y diarrea de manera dosis dependiente. Laxantes catárticos (como picosulfato de sodio) también han demostrado mejoría del síntoma constipación. Sin embargo, la diarrea como efecto adverso es más frecuente.

9. Agentes secretores

Lubiprostona (activador de canal del calcio) estimula la secreción luminal de cloro y agua. Mejora síntomas globales en pacientes con SII con predominio de constipación. Puede producir náuseas. Debe ingerirse con alimentos. Linaclotide (agonista de guanil ciclasa C, aumenta GMPc y también aumenta secreción luminal de cloro y agua). Aumenta la frecuencia de las deposiciones, y luego de más tiempo de uso (8 a 12 semanas) disminuye el dolor abdominal y la distención. Produce diarrea hasta en un 20%.

10. Modificación de la flora intestinal (probióticos y antibióticos)

Existen múltiples estudios que evalúan la efectividad de probióticos en SII. Los probióticos como grupo, disminuyen los síntomas globales y la distensión en pacientes con SII y serían mejores que placebo con un NNT de 7. Sin embargo, existe gran heterogeneidad en los estudios, y no se ha demostrado la utilidad de una cepa en particular de probióticos como para poder recomendarla a los pacientes. La Rifaximina es un antibiótico de amplio espectro con baja absorción intestinal. Se ha visto que los pacientes tratados con rifaximina por 2 semanas, disminuyen sus síntomas globales y la distensión abdominal (pacientes con SII sin constipación). Se reseva su uso para pacientes con sobrecrecimiento bacteriano intestinal demostrado.

11. Antidepresivos

Tienen un rol en la percepción del dolor, ánimo y motilidad intestinal. Se usan en dosis menores que las que se suelen usar para depresión. La presencia de depresión no predice la respuesta a tratamiento. Los antidepresivos como grupo son efectivos para tratar el dolor abdominal con un NNT de 4. Haciendo análisis por clase, tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores de recaptura de serotonina tienen un NNT de 4. Los antidepresivos tricíclicos producen mejoría del dolor abdominal y los síntomas globales, mientras que se ha demostrado que los ISRS mejoran el estado global del paciente, no así el dolor. Es importante recordar que los antidepresivos tricíclicos tienen efectos adversos como constipación, boca y ojos secos, mareos y prolongación del QT. Los ISRS pueden producir disfunción sexual, agitación, náuseas, mareos y diarrea. Los perfiles de efectos colaterales de los antidepresivos son importantes para decidir en qué tipo de pacientes utilizarlos. Los antidepresivos tricíclicos no se recomiendan en pacientes con predominio de constipación ni en adultos mayores, pero sí serían últiles en pacientes con diarrea, insomnio o baja de peso. Por otro lado, los ISRS podrían ser beneficiosos para pacientes con constipación y ansiedad. Es frecuente que los antidepresivos produzcan efectos adversos, lo que puede producir una mala adherencia al tratamiento. En general son de uso de especialista en pacientes con cuadros moderados a severos.

12. Terapia psicológica

Es necesario abordar los posibles factores estresores ambientales (trabajo, familia u otros), ansiedad y/o depresión de manera interdisciplinaria. Existe evidencia que terapia cognitivo conductual, hipnoterapia, psicoterapia dinámica, entre otras, serían benéficas para estos pacientes.

Pronóstico y Complicaciones

Como se mencionó anteriormente, el SII es una enfermedad benigna, y una vez hecho el diagnóstico, es poco probable que el paciente presente un diagnóstico orgánico alternativo si no hay signos de alarma. Es una enfermedad crónica y recurrente. El 30-50% de los pacientes se mantiene con síntomas similares a lo largo del tiempo, y en 2-18% los síntomas empeoran. Sin embargo, la mayoría presenta mejoría o desaparición de sus síntomas. Es importante enfatizar este concepto a los pacientes desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

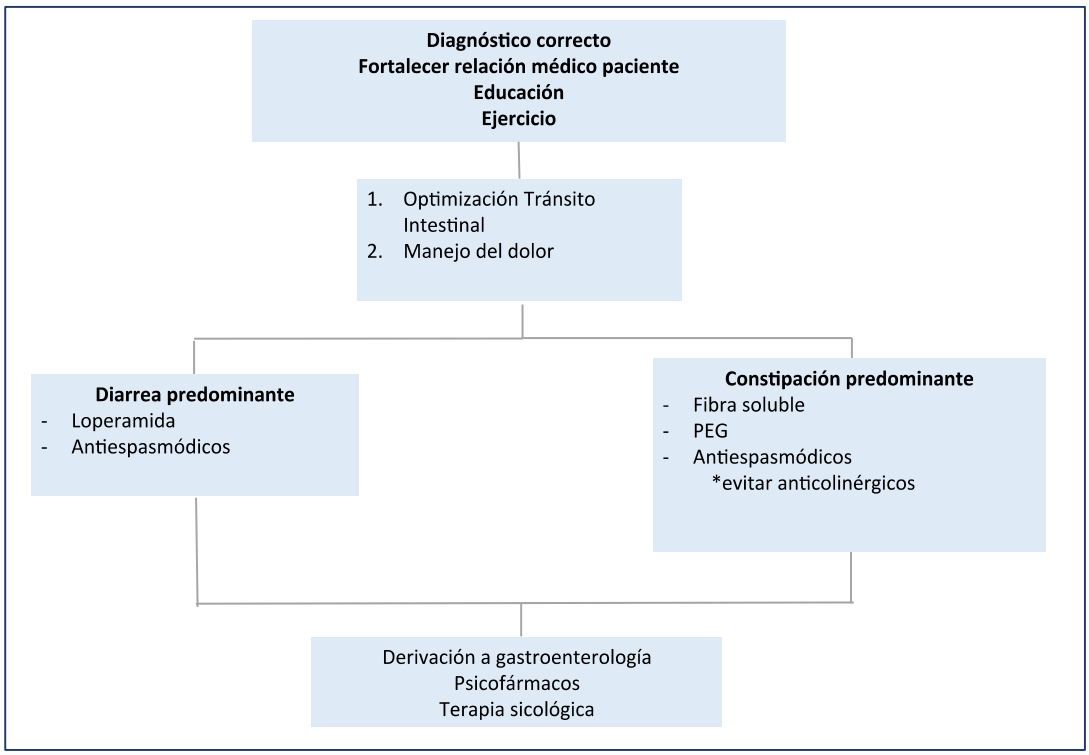


Figura 6. Algoritmo propuesto de manejo del SII por médico no especialista. Reevaluar respuesta a intervención cada 4 semanas.

Referencias consultadas

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroentrol Hepatol. 2012;10(7):712-721.e4.
2. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonucler dyspepsia: a critical reviw of the literature on symptom and psychosocial factors. Am J Gastroenterol. 2001;96(5):1340-1349.
3. Madrid-Silva AM, et al. Prevalencia de síntomas de intestino irritable en población asistente a centros comerciales de Santiago de Chile. Revista de Gastroenterología de México. 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.07.004
4. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1499-1506.
5. Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ, Zinsmeister AR. Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. Gut. 1988;29(9):1236-1243.
6. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. Gastroenterology. 2002; 122: 1771-1777.
7. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MA, Drossman DA, Scarlett Y, Levy RL, Ringel Y, Crowell MD, Olden KW, Whitehead WE. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. Gut 2007; 56: 1202-1209.
8. Accarino, AM et al. Attention and distraction: Effects on gut perception. Gastroenterology , Volume 113 , Issue 2 , 415 – 422.
9. Silverman, DH et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology . 1997. Volume 112 , Issue 1, 64 – 72.
10. Willert, Robert Paul et al. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-d-aspartate receptor. Gastroenterology. 2004. Volume 126 , Issue 3 , 683 – 69.
11. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1894-189.
12. Jeffrey IB et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut. 2012;61:997-1006.
13. Chang, Lin The Role of Stress on Physiologic Responses and Clinical Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology , Volume 140 , Issue 3 , 761 - 765.e5.
14. El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: natural history of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(8):861-870.
15. Ford, Alexander C. et al. Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care. Gastroenterology , Volume 145 , Issue 6 , 1262 - 1270.e1
16. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011;106(5):915-922.
17. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):707-717.

18. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel síndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014;109(suppl 1):S2-S26.
19. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104(7):1831-1843.
20. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodic and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (8):CD003460.
21. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al.; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 2011; 364(1):22-32.
22. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1350-1365.
23. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. JAMA.2015;313(9):949-958.
24. Wilkins T, et al. Diagnosis and Management of IBS in Adults. Am Fam Physician. 2012. 1;86(5):419-26.
25. Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. World J Gastroenterol 2014;20:12144–12160.

CÁNCER COLORRECTAL

Verónica Chauriye Kuncar
Rodrigo Mansilla Vivar
Alberto Espino Espino

Resumen

El cáncer colorrectal constituye un problema sanitario debido a su alta incidencia y mortalidad, la cual va en aumento en Chile. La mayoría de las lesiones neoplásicas son casos esporádicos y provienen de un adenoma, constituyendo así la secuencia adenoma-carcinoma, la cual demora 10 años en desarrollarse aproximadamente. Existen factores de riesgo personales, ambientales y familiares para su potencial desarrollo. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas y tardías, por lo que la sospecha y screening son de vital importancia. Con los programas de tamizaje o diagnóstico en pacientes asintomáticos, se puede pesquisar y tratar este cáncer en etapas precoces, constituyendo una entidad potencialmente curable. La colonoscopía es el *gold standard* de diagnóstico. La cirugía curativa o resección endoscópica en casos seleccionados, es el pilar fundamental de tratamiento, junto con el uso de terapias complementarias como quimioterapia y radioterapia. La sobrevida en etapas iniciales es alta, alcanzando hasta un 90% a 5 años. El seguimiento posterior al tratamiento es a 5 años.

Definición

El cáncer colorectal (CCR) es una neoplasia del tracto digestivo bajo, que puede comprometer desde la válvula ileocecal hasta el recto. Se define como cáncer rectal aquellas lesiones cancerosas localizadas hasta 12 cms del margen anal.

La mayoría de los CCR son adenocarcinomas (>95%). Dentro de los subtipos menos comunes, se incluye linfoma, tumores carcinoide, leiomiosarcoma y lesiones metastásicas de otros cánceres primarios.

Epidemiología

El CCR es el cuarto cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en Estados Unidos. Cada año hay 1.200.000 casos nuevos en el mundo y 608.700 muertes al año por CCR.

Las áreas de mayor incidencia nivel mundial son Norte América, Australia, Nueva Zelanda, Europa Oeste y Japón. Actualmente la incidencia y mortalidad del CCR en estos países está disminuyendo, posiblemente por control de factores de riesgo, mayor adherencia a programas de tamizaje y mejores alternativas terapéuticas.

En Chile los datos son escasos, pero a través de egresos hospitalarios y tasas de mortalidad se ha podido estimar que mortalidad van en aumento durante las últimas décadas, alcanzando una tasa de 10,8 muertes por 100.000 habitantes el año 2011. Actualmente, constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres. Anualmente fallecen aproximadamente 1800 personas por CCR en Chile, según registros del año 2011, y se registra una mayor mortalidad en el extremo sur del país (XI y XII región). La edad promedio al momento del diagnóstico es la sexta década de la vida, sin diferencias por sexo. El 70% de los CCR se ubican en el colon y el 30% en el recto.

Etiopatogenia

Se ha visto que el gen supresor tumoral APC (gatekeeper) esta mutado en 85% de los cánceres colorectales. Otro gen alterado es K ras (oncogen), que está activado en el 50% de los adenomas grandes (> o igual a 1 cms) o adenocarcinomas. Hay otras mutaciones, dentro de las que destacan p53 y genes reparadores de ADN, encontrándose un 10-15% de mutaciones en estos genes en casos de cáncer colorectal esporádico.

Fisiopatología

Dentro de la etiopatogenia del CCR, se pueden describir factores de riesgo personales, familiares y ambientales.

1. Factores personales

Edad. La incidencia del CCR aumenta con la edad, siendo este un factor de riesgo muy importante. Menos del 5% de los CCR ocurren antes de los 45 años de edad. Así mismo, la prevalencia de pólipos adenomatosos aumenta con la edad, llegando a 65% a los 70 años comparado con 30% a los 50 años.

Sexo masculino. La mortalidad por CCR es 25% mayor en hombres que en mujeres. A su vez, las mujeres tienen una

distribución más proximal del CCR, particularmente después de la menopausia.

Antecedentes de CCR. Las personas con antecedente personal de adenomas o adenocarcinomas tienen 6 veces más riesgo de desarrollar un nuevo CCR, por lo que la vigilancias en estos pacientes es trascendental.

Enfermedad inflamatoria intestinal. La colitis ulcerosa se asocia a un mayor riesgo de CCR, con incidencias acumuladas que van desde 2% después de 10 años del diagnóstico a 18% luego de 30 años de enfermedad. A mayor extensión de la colitis, mayor riesgo de CCR. Si bien hay menos información en Enfermedad de Crohn, el riesgo sería comparable.

2. Factores familiares o genéticos

Aproximadamente 20% de los CCR están asociados a factores familiares. Se ha visto que hay 1,5 a 2 veces más riesgo en pacientes con parientes de primer grado con CCR diagnosticado a los 60 años o 2 o más parientes de primer grado con diagnóstico a cualquier edad, a pesar de ser CCR esporádicos, como se describe en la Tabla 1.

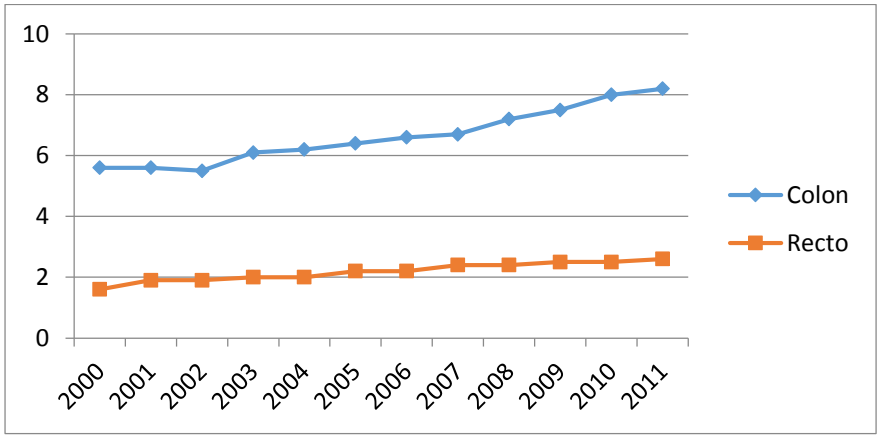


Figura 1. Progresión de la tasa de mortalidad CCR en Chile desde el 2000 al 2011. Tasa por 100.000 habitantes.

Tabla 1. Riesgo relativo de CCR según parentesco de casos índices.

Situación familiar	RR	IC 95%
Un pariente de primer grado con CCR	2,25	2,00 a 2,53
- <45 años	3,87	2,40 a 6,22
- 45-59 años	2,25	1,85 a 2,72
- >59 años	1,82	1,47 a 2,25
Dos o más parientes de primer grado con CCR	4,25	3,01 a 6,02
Solo dos parientes de primer grado con CCR	3,76	2,56 a 5,51
Un pariente de segundo o tercer grado con CCR	1,50	
Dos parientes de segundo grado con CCR	2,30	
Un pariente de 60 años, de primer grado con adenoma	1,99	1,55 a 2,55

En relación a los factores genéticos, en los últimos 10 años se han producido avances significativos. Gracias a la aplicación de biología molecular se ha podido caracterizar el sustrato molecular de algunos síndromes hereditarios. Con respecto a estos últimos, se describen:

Poliposis adenomatosa familiar (PAF). Corresponde a una enfermedad autosómica dominante, responsable del 1% de los CCR. Presenta una mutación del gen APC (*adenomatous polyposis coli*) ubicado en el cromosoma 5q. Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en el colon. En caso de no

ser diagnosticada precozmente, lleva al desarrollo del CCR en prácticamente el 100% de los pacientes antes de los 50 años.

Cáncer colorectal no asociado a poliposis (HNPCC). Responsable del 2 a 4% de los CCR. Se caracteriza por una mutación en algunos de los genes encargados de reparar el DNA (hMLH1, hMSH2), debido principalmente a inestabilidad microsatélite.

Desde el punto de vista clínico, estos pacientes desarrollan habitualmente CCR antes de los 50 años, localizándose con mayor frecuencia en colon derecho (70%) y con una alta probabilidad de desarrollar un tumor metacrónico (30%-50%). Hay dos formas de presentación clínica, el síndrome de Lynch tipo 1 donde es solo se desarrolla CCR y el síndrome de Lynch tipo 2 que afecta colon, recto y otros órganos como endometrio, ovarios, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, cerebro o riñón. Los Criterios de Bethesta y de Amsterdam, utilizados para el diagnóstico de la HNPCC, han demostrado una alta sensibilidad (95.1%) y especificidad (95.5%), los cuales se adjuntan en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de HNPCC. **Cánceres relacionados*: *CCR, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal.* ***Neoplasias relacionadas*: *endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado.*

	Descripción
Criterios de Amsterdam	≥3 familiares con cánceres relacionados a Síndrome de Lynch*, donde uno de ellos es familiar de primer grado de los otros dos. ≥2 generaciones sucesivas afectadas. ≥1 persona con diagnóstico de CCR antes de los 50 años. Exclusión de diagnóstico de PAF.
Criterios de Bethesta	CCR diagnosticado antes de los 50 años. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico u otra neoplasia relacionada ** independiente de la edad. CCR con infiltración linfocitaria, células en anillo o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años. Paciente con CCR o ≥1 familiares de primer grado con CCR o neoplasia relacionada ** diagnosticado antes de los 50 años. Paciente con CCR y ≥2 familiares de primer o segundo grado con CCR o neoplasia relacionada, independiente de la edad.

3. Factores ambientales

Dieta y nutrición. Se ha descrito que el consumo de carnes rojas y procesadas, carnes cocinadas con humo, el beber moderado (2-3 tragos al día), un IMC en rango de obesidad y consumo de leche no fermentada son factores de riesgo para CCR. De hecho, el IMC elevado aumenta el riesgo de CCR en 1.5 a 2 veces el riesgo poblacional.

Se ha visto una relación entre el CCR y el antecedente de Diabetes Mellitus (DM), siendo esta muy compleja. Se ha descrito un RR de 1.38 para cáncer de colon y de 1.20 para cáncer de recto en personas diabéticas versus no diabéticas. Esto podría deberse al hiperinsulinismo, ya que la insulina estimularía las células tumorales y fomentaría la proliferación de estas. Por su parte, el uso de Metformina se ha visto que no aumentaría el riesgo de desarrollar CCR.

El déficit de vitamina D ha sido asociado a un mayor riesgo de CCR. Sin embargo, la suplementación de vitamina D no ha demostrado prevenirlo.

Tabaquismo. El tabaquismo se ha asociado con el aumento de incidencia y mortalidad de CCR debido a la gran cantidad de sustancias carcinogénicas presentes, con un RR de 1.18 para desarrollarlo y RR de 1.25 de fallecer por CCR. Por esto mismo, a los pacientes de alto riesgo se les recomienda evitar el consumo de cigarro.

Radiación pelviana. Por el riesgo aumentado de CCR que otorga, se recomienda el tamizaje de CCR cada 5 años a pacientes que han recibido más de 30 Gy. Las nuevas técnicas de radiación han tenido una progresiva disminución de dosis, por lo que estas cifras han ido en continuo descenso.

Otros. Se ha visto que el uso de terapia antiandrogénica en pacientes con cáncer de próstata aumenta el riesgo de CCR, con

un RR de 1.31. Así mismo, pacientes colecistectomizados tienen un RR de 1.16 de desarrollar cáncer de colon derecho.

4. Factores protectores

Entre los factores protectores descritos para el CCR destaca el consumo de calcio, folatos, vitamina B6, alta ingesta de frutas y verduras, actividad física y terapia de remplazo hormonal con estrógenos y progestinas combinados. El uso de Aspirina y Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) se han asociado con una reducción de riesgo de adenomas y CCR, así como también del riesgo de muerte por este mismo.

Morfología e Histología

A partir de los estudios morfológicos e histológicos, se ha planteado que prácticamente todos los CCR (90%) se desarrollan desde una estructura polipoidea inicialmente benigna (adenoma), que luego de la acumulación de sucesivas mutaciones, sufre una transformación maligna y adquiere propiedades invasoras. Esta sucesión de eventos se conoce como secuencia adenoma-carcinoma (Figura 2) y constituye la base para la pesquisa del CCR mediante programas de tamizaje que permitan interrumpir el desarrollo del CCR en sus fases iniciales. Se estima que esta secuencia se inicia habitualmente a los 40 años y demora entre 6 a 10 años en pasar de adenoma a carcinoma.

La prevalencia de pólipos adenomatosos se ha estimado en un 20-60% de la población occidental. Constituye un importante factor de riesgo de CCR, ya que el 90% de los CCR se originan de un adenoma, aunque solo el 5% de los adenomas progresarán a adenocarcinoma. Dentro de los adenomas con mayor riesgo, se encuentran los adenomas vellosos, mayores a 1 cm, con displasia de alto grado o adenomas múltiples (3 o más).

Macroscópicamente los pólipos pueden ser pedunculados, sésiles o planos (Figura 3) y habitualmente se resecan todos por medio de colonoscopía, para estudio histológico.

Microscópicamente, los pólipos resecados pueden ser potencialmente neoplásicos (adenomatosos, pólipos hamartomatosos), neoplásicos (adenocarcinomas) o sin potencial neoplásico (hiperplásicos, seudopólipos, pólipos de hiperplasia linfoide). El 70% de los pólipos resecados son adenomatosos a la histología. A su vez, los adenomas pueden diferenciarse microscópicamente en tubulares (70-80%), túbulo vellosos (10-25%) y vellosos (5%) según la histología glandular y en de bajo o alto grado, según el nivel de displasia, siendo esto último factor pronostico.

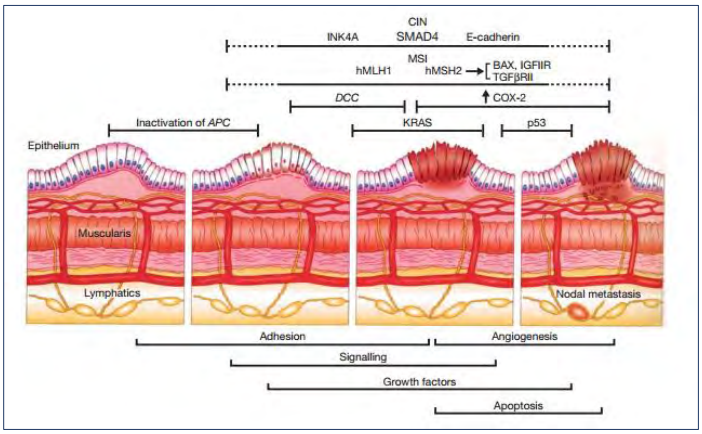


Figura 2. Secuencia Adenoma-Carcinoma (adaptado de Sthephen C. Hauser. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*, Fourth Edition 2011.)

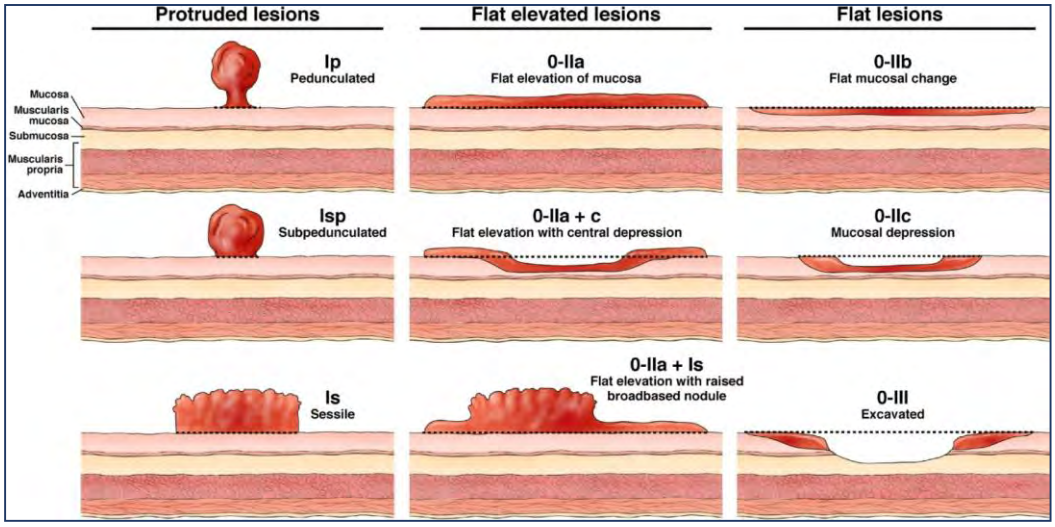


Figura 3. Descripción morfológica de tipos de pólipos según visión macroscópica, clasificación de Paris. (Adaptado de Kavinderjit S. Nanda et al, Endoscopic mucosal resection and complications, Techniques in Gastrointestinal Endoscopy (2013) 88-95)

Manifestaciones clínicas

El CCR puede presentarse de variadas formas clínicas. Sin embargo, la mayor parte de ellas son propias de etapas avanzadas de la enfermedad, ya que están relacionadas con el tamaño y localización tumoral.

Habitualmente, la forma inicial de la enfermedad, caracterizada por la presencia de pólipos adenomatosos o adenocarcinomas iniciales, es asintomática. En este contexto, es especialmente relevante la aplicación de programas de tamizaje para interrumpir el avance de la enfermedad en su estado asintomático inicial.

De acuerdo con la localización tumoral, las neoplasias de colon derecho se manifiestan principalmente como anemia ferropriva (por sangrado oculto) y cambios en el hábito intestinal (tanto constipación como diarrea). Los tumores de colon izquierdo presentan con mayor frecuencia síntomas obstructivos, hematoquezia o rectorragia intermitente. Finalmente, los tumores rectales presentan tenesmo, pujo, deposiciones acintadas, dolor al defecar, rectorragia y sensación de recto ocupado.

Cuando la enfermedad es local, presenta síntomas como hematoquezia, melena, dolor abdominal, anemia ferropriva, cambios en el hábito intestinal, constipación y diarrea. Menos frecuentemente distensión abdominal, náuseas y vómitos. En cambio, si la enfermedad es metastásica, presenta síntomas variados de acuerdo a la ubicación de la metástasis (linfonodos, hígado, pulmón, peritoneo), como saciedad precoz, ictericia, ascitis, etc.

Por su parte, el CCR puede presentarse en situaciones de urgencias como obstrucción intestinal baja (15-20% de los casos), peritonitis aguda por perforación de colon (1-5%) o hemorragia digestiva baja (<1%), siendo estos marcadores de mal pronóstico, por presentarse en etapas avanzadas de la enfermedad. La obstrucción intestinal se sospecha ante distensión abdominal progresiva, ausencia de la expulsión de gases, dolor cólico difuso y con menor frecuencia vómitos. En pacientes mayores de 50 años, el CCR es la causa más frecuente de obstrucción intestinal.

Otras manifestaciones menos frecuentes son fístula colovesical, fiebre de origen desconocido o bacteriemia.

Diagnóstico

1. Tamizaje de CCR en pacientes asintomáticos

Como se mencionó previamente, la secuencia adenoma carcinoma permite interrumpir el desarrollo del CCR en sus fases iniciales. En este contexto, el tamizaje o diagnóstico del CCR en pacientes asintomáticos, a través de la búsqueda y resección de pólipos adenomatosos, es la estrategia de elección para la prevención del CCR. Esta estrategia tiene vital importancia, ya que más del 90% de los pacientes operados en etapa I se curan de la enfermedad, sin embargo, menos del 10% de los pacientes con CCR se detectan en esta etapa.

Para el tamizaje de CCR (población general) se recomienda iniciarlo a los 50 años y descontinuarlo en mayores de 75 años o si tienen menos de 10 años de expectativa de vida. En pacientes afro americanos se sugiere el inicio a los 45 años. Se ha visto que las mujeres se podrían beneficiar de un desplazamiento del inicio del tamizaje, desde los 60 años hasta los 80-85 años de edad, pero aún no es una recomendación universal.

Actualmente se recomienda realizar una colonoscopia cada 10 años como *gold standard*. Alternativamente, se puede realizar una sigmoidoscopía flexible cada 5 a 10 años (se pierde el estudio del colon derecho), una colonoscopia virtual por tomografía computada (TC) cada 5 años o test químico de sangre oculta en deposiciones (TSOD) anual dependiendo del acceso a exámenes que disponga cada país, en caso de pacientes que rechacen la colonoscopia o ésta sea insatisfactoria. Es importante recordar que el TSOD es tiene alta especificidad para CCR y pólipos mayores a 1 cms. En caso de salir positivo, requiere la realización de una colonoscopia.

Últimamente, se ha incorporado como opción de *screening* el test inmunológico de sangre oculta en deposiciones (FIT), que detecta hemoglobina humana mediante aglutinación de látex de anticuerpos monoclonales, que sería recomendado por sobre TSOD por su mayor sensibilidad. Estudios en Chile muestran que tiene una alta adherencia y es capaz de pesquisar precozmente lesiones neoplásicas de alto riesgo.

Por su parte, se ha descrito en estudios recientes un nuevo método de tamizaje poco invasivo, basado en la búsqueda cada 3 años de DNA con mutaciones cancerosas (k ras, p53 y APC) en deposiciones. Este ha demostrado una sensibilidad para CCR de 92.3% (mayor que la con TSOD) y de 42.4% para detectar lesiones pre cancerosas (versus 23.8% para TSOD). Por su parte, ha demostrado tener mayor cantidad de falsos positivos que el test tradicional.

Con respecto al rendimiento de los test descritos, se ha reportado una sensibilidad de 37 – 79% para CCR en el TSOD (dependiendo del tipo de test y la cantidad de muestras realizadas) con una especificidad del 97% (en test de baja sensibilidad) para CCR y pólipos avanzados. Para el FIT, se ha reportado sensibilidad sobre el 90% en promedio y especificidad similar al TSOD. Por su parte, la sigmoidoscopía flexible reporta sensibilidades del orden del 60-70% aproximadamente, en comparación con la colonoscopia.

En pacientes con historia familiar de CCR diagnosticado a los 60 años de edad o más, se recomienda el mismo tamizaje que la población sin antecedente familiar. Por su parte, si el familiar es diagnosticado antes de los 60 años de edad, se recomienda al paciente realizar una colonoscopia cada 5 años desde los 40 años o 10 años antes de la edad del diagnóstico del caso índice.

Con respecto a la vigilancia (seguimiento de pacientes de muy alto riesgo de cáncer como historia previa de pólipos, CCR o EII), las guías recomiendan vigilancia anual con colonoscopia en pacientes con historia previa de CCR, como se describe en la sección de seguimiento. En pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, se debe iniciar vigilancia con colonoscopia anual o cada 2 años en pacientes con 8 años de inicio de la pancolitis o 12-15 años después del inicio de la colitis segmentaria. En pacientes con historia de pólipos de alto riesgo, el seguimiento depende de los hallazgos en la colonoscopia.

Ante la sospecha de FAP o el diagnóstico confirmado genéticamente, el inicio de la vigilancia se recomienda a los 10-12 años de edad. En caso de diagnóstico clínico o genético de HNCCP, el inicio es a los 20-25 años o 10 años antes que el caso índice, con realización de colonoscopia cada 1-2 años en ambos casos.

Con respecto al tamizaje de CCR en Chile, según los datos de la ENS 2009-10, existe una baja cobertura de colonoscopía, la que no supera el 7% en la población asintomática mayor de 50 años. En cambio, según lo reportado por EEUU el año 2010, la cobertura de tamizaje de CCR por cualquiera de las estrategias mencionadas llega al 65%.

2. Diagnóstico de CCR en pacientes sintomáticos

El CCR debe ser sospechado en personas mayores de 50 años que presenten alteraciones persistentes (más de un mes) del tránsito intestinal, sin cambios en la dieta, o ante el hallazgo de anemia ferropriva. En estos pacientes se debe realizar una colonoscopía para descartar el CCR. Otros síntomas relevantes para sospechar el CCR son hematoquezia intermitente, dolor y distensión abdominal, cambio en la forma de las deposiciones, deposiciones con mucosidades, pujo y compromiso del estado general. Al examen físico, el hallazgo de masas palpables siempre debe hacer pensar en la presencia de un CCR.

Por lo tanto, es muy importante la sospecha según el contexto clínico del paciente, la persistencia de los síntomas y la historia familiar de CCR (fuerte carga genética). De hecho, la sensibilidad de los síntomas aislados para el diagnóstico de CCR es baja (5-64%), con especificidad limitada, la cual aumenta al tener sangrado rectal y presencia de masa abdominal palpable.

Los diagnósticos diferenciales del CCR según los síntomas o signos de presentación se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del CCR según los síntomas o signos de presentación.

Signo/síntoma	Diagnóstico diferencial	A favor del CCR	En contra del CCR
Hematoquezia intermitente	Proctológicas: - Fisura anal - Hemorroides (internos complicados o externos trombosados) Colitis y/o Rectitis: - Colitis infecciosa - Colitis crónica (ulcerosa, Crohn) - Colitis isquémica - Rectitis actínica - Pólipos - Ulcera rectal solitaria	Hematoquezia de pocos meses de evolución en un paciente sin historia de constipación crónica. Hematoquezia + cambio de hábito intestinal + cambio en la forma de las deposiciones.	Hematoquezia intermitente de años de evolución. Hematoquezia asociada a constipación crónica. Hematoquezia + dolor anal agudo. Hematoquezia + diarrea.
Cambios en el hábito intestinal	Colopatía funcional. Uso de fármacos (anticolinérgicos o antidepresivos). Dieta. Enfermedades endocrinológicas (alteraciones tiroideas, diabetes). Secuela de enfermedad inflamatoria (estenosis).	Alteración persistente.	Alteración intermitente o alternante.
Dolor y/o distensión abdominal	Colopatía funcional.	Historia reciente. Mayor a 50 años (síntomas inespecíficos).	Historia de larga data (años). Crisis intermitentes.

Figura 4. Imágenes de pólipos vía colonoscopía, de izquierda a derecha: Pólipo granular mixto en ciego, de 2,5 cm aprox., de tipo I-s +IIa según la clasificación de Paris; Pólipo pediculado de 2 cms en recto bajo, a 5 cms de margen anal; Lesión neoplásica que compromete el 50% de la circunferencia, en colon sigmoides a 25cm del margen anal.

Métodos diagnósticos

1. Colonoscopía

Frente a la sospecha clínica de un CCR, el método diagnóstico de elección es la colonoscopía total con biopsias. Cabe destacar que la colonoscopía está ampliamente disponible, examina el colon por completo, permite la toma de biopsias y la posibilidad de resección de pólipos, por lo que tendría potencialidades terapéuticas. Con respecto a su rendimiento en el diagnóstico de CCR, estudios recientes muestran subdiagnóstico de hasta el 10% de los CCR.

Este examen requiere preparación de colon los días previos a la colonoscopia, sedación al momento de su realización y firma de consentimiento informado. Está contraindicada en casos de sospecha de perforación intestinal, colitis fulminante o diverticulitis aguda. La colonoscopia, a pesar de ser el examen de elección, no está exenta de riesgo, dentro de los que destaca complicaciones de la sedación o preparación, sangrado,

perforación intestinal (1 en 500), infección y muerte por perforación intestinal.

2. Enema baritado

En caso de no disponer de una colonoscopía o en caso de no lograr una exploración completa del colon (11% de los casos), se puede optar por un estudio radiológico con medio de contraste (enema baritado) o el uso de colonoscopía virtual.

Para este examen se requiere preparación completa de colon. Tiene riesgos bajos, dentro de los que destaca casos excepcionales la perforación intestinal. En caso de detectar 1 o más pólipos mayores a 6 mm, se requiere realización de una colonoscopia. El rendimiento del enema baritado en el diagnóstico del CCR, en comparación con la colonoscopía, es similar en las lesiones de gran tamaño (>10 mm), con sensibilidad del 85-97% para CCR. Sin embargo, el rendimiento es inferior en tumores pequeños y pólipos, llegando hasta sensibilidades reportadas del 48%.

3. Tomografía computada (colonoscopia virtual) y resonancia magnética

La colonoscopia virtual es un examen que requiere de preparación del colon e insuflación de aire, evitándose la incomodidad de la introducción del instrumento endoscópico y la necesidad de sedación, siendo una alternativa en pacientes que rechazan métodos más invasivos. Con respecto a su rendimiento, este depende del tamaño y tipo de pólipo, alcanzando sensibilidad del 70% para la detección de pólipos de cualquier tamaño, y del 92%, el 73% y el 55% para pólipos de 10 mm o más, de 5 a 9 mm y de 4 mm o menos, respectivamente. Su especificidad es aproximadamente del 100% para la identificación de los pacientes con pólipos de 10 mm o más.

La colonoscopia virtual y/o RMN pueden ser buenas alternativas en los tumores avanzados o en pacientes que debuten con una obstrucción. En tumores más pequeños, su rendimiento es bajo por lo que habitualmente se utilizan como estudios de etapificación y no como estudios diagnósticos. Cabe destacar también que ante el hallazgo de 1 o más pólipos ≥ de 1 cms o 3 o más ≥ a 6 mm, se debe realizar una colonoscopía.

4. Marcadores tumorales plasmáticos

Con respecto a los estudios de laboratorio, no hay exámenes de rutina para el diagnóstico de CCR. Lo que sí está disponible son marcadores tumorales.

Según las guías ASCO, no se recomienda el uso de CEA (antígeno carcinoembrionario) o CA19-9 en *screening* o diagnóstico de CCR. El CEA tiene especificidad diagnostica baja (46%) debido a que se encuentra también en otras condiciones, como cáncer gástrico, mama, pulmón y en tabáquicos, por lo que es útil como factor pronóstico y de seguimiento post quirúrgico, pero no como estudio diagnóstico.

Estadificación

La estadificación del CCR es clínica (examen físico con tacto rectal, imágenes, marcadores tumorales) y quirúrgica (biopsias, hallazgos intraoperatorios).

La *American Joint Commission on Cancer system* estadifica el CCR según profundidad de invasión, número de nódulos metastásicos y número de lugares con metástasis, según lo descrito en la Figura 5.

Colorectal Cancer Staging

Stage	TNM Classification *
0	Tis N0 M0
I	T1 or T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
IIIA	T1-T2 N1/N1c M0
	T1 N2a M0
IIIB	T3-T4a N1/N1c M0
	T2-T3 N2a M0
	T1-T2 N2b M0
IIIC	T4a N2a M0
	T3-T4a N2b M0
	T4b N1-N2 M0
IVA	Any T Any N M1a
IVB	Any T Any N M1b

* T category (primary tumor): Tis, tumor confined to mucosa; T1, tumor invades the submucosa; T2, tumor invades through the submucosa and into the muscularis propria; T3, tumor invades through the muscularis propria and into pericolorectal tissues; T4, tumor invades through the entire colorectal wall and into nearby tissues and organs.
Note: Different prognosis with 1) depth of tumor penetration: T4a penetrates the surface of the visceral peritoneum and T4b invades into or adheres to other organs. 2) Number of nodes: N0 (no nodal metastases); N1a (metastasis in 1 regional node); N1b (metastasis in 2-3 nodes); N2a (metastasis in 4-6 nodes) and N2 (metastasis in ≥7 nodes). 3) Metastatic sites: M0 (no distant metastasis); M1a (single metastatic site) or M1b (multiple metastatic sites).

Adapted from Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 3rd; American Joint Committee on Cancer, editors. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York (NY): Springer; c2010. p. 174. Used with permission.

Figura 5. Etapificación cáncer colorectal según la American Joint Commission on Cancer System. Esta clasificación ayuda a definir pronóstico, con tasas de sobrevida a 5 años que se muestran en la Tabla 4. Otra clasificación disponible es la de Duke, que lo etapifica según grado de invasión de la pared y presencia de linfonodos positivos.

Tabla 4. Sobrevida según estadificación del CCR

Etapa	Sobrevida a 5 años (%)
I	93
IIa	85
IIb	72
IIIa	83
IIIb	64
IIIc	44
IV	8

1. Cáncer de colon

Para el cáncer de colon, se necesita examen físico completo, TAC abdomen y pelvis y radiografía/TAC de tórax junto con antígeno carcinoembrionario. El cáncer de recto superior se maneja de la misma forma. Este estudio se hace para buscar metástasis a distancia y linfonodos comprometidos.

2. Cáncer de recto medio e inferior

Para el cáncer de recto medio o inferior, se recomienda realizar una endosonografía rectal o RMN de pelvis, junto con TAC de abdomen/pelvis, y radiografía o TAC de tórax. El uso de endosonografía o RMN de pelvis permiten conocer el grado de infiltración neoplásica en la pared y la presencia de ganglios regionales, modificando la estadificación y posterior tratamiento de este cáncer.

Al momento del diagnóstico, un 39% tiene enfermedad localizada, 36% con metástasis regionales y un 19% con metástasis a distancia, la mayoría en hígado, cavidad peritoneal y pulmones. Con respecto a la localización, la mayor parte se encuentra en colon sigmoides (24%) y luego recto, tal como se muestra en la figura 6.

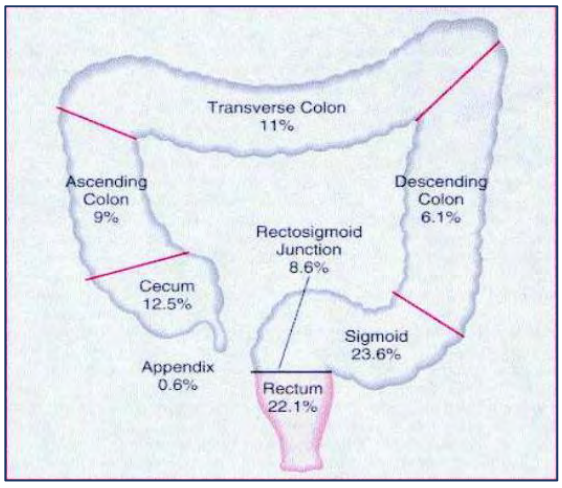


Figura 6. Localización del cáncer colorectal.

En Chile, ha aumentado la mortalidad por esta enfermedad (incluso duplicándose), por lo que la estadificación y el tratamiento del CCR ha sido incluido como una garantía en el plan de Garantías Explicitas en Salud (GES) a partir del año 2013. Sin embargo, esta estrategia no ha incluido el tamizaje poblacional de este cáncer.

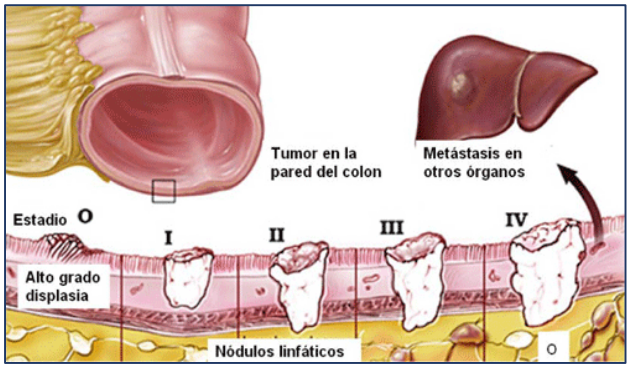


Figura 7. Ilustración de etapificación de cáncer colorectal.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer colorectal consiste en la resección quirúrgica del segmento afectado, con intenciones curativas. La operación y tratamiento posterior a practicar depende de la presentación clínica (urgencia vs. electivo) y etapificación del tumor.

1. Enfermedad incipiente

En casos de pólipos planos, sésiles o menores de 25 mm (en algunos centros de Chile se aplica a pólipos de mayor tamaño), existe una alternativa de tratamiento mínimamente invasiva, que consiste en la realización de una polipectomía (en bloque, dejando márgenes libres de 1-2 mm). Esta estrategia trae beneficios significativos en costos y morbimortalidad, con porcentajes de éxito que llegan al 99% en casos seleccionados. Sin embargo, tiene complicaciones como el sangrado (7%), dolor y perforación intestinal (1-2%) y limitaciones, como recurrencia o adenomas residuales, que puede llegar a un 20%.

En caso de adenomas con displasia de alto grado o carcinomas in situ (sin evidencias de cáncer invasor), estos pueden ser tratados de manera endoscópica. Esta terapia también puede ser una opción en casos de CCR en etapas precoces, cuando la resección endoscópica ha sido completa y la lesión tiene criterios de buen pronóstico como margen de resección libre de enfermedad a más de 1 mm, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática.

Frente el uso de esta alternativa terapéutica, se debe realizar seguimiento a los 4-6 meses, en búsqueda de recurrencia o adenomas residuales, por lo que es importante considerar previamente los factores de riesgo para tejido residual (intento previo de removerlo, compromiso de válvula ileocecal, locación dificultosa, pólipo mayor a 4 cms y uso de terapia ablativa).

2. Enfermedad localizada

Tratamiento quirúrgico. El 80% de los pacientes con CCR se presentan de esta manera. El tratamiento de elección es la cirugía, donde la técnica abierta y la laparoscópica tienen resultados similares. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada la técnica laparoscópica tiene mejores resultados.

La cirugía consiste en resecar el segmento afectado, dejando márgenes limpios de enfermedad (≥5 cms aproximadamente) y llevando consigo el segmento linfovascular correspondiente (linfadenectomía adecuada es ≥ 12 ganglios resecados). Hay muchas opciones disponibles, dentro de las que destacan: Hemicolectomía derecha (HD) en tumores localizados hasta colon transverso proximal, HD extendida en neoplasias de colon transverso, Hemicolectomía izquierda en colon descendente, Sigmoidectomía en neoplasias de colon sigmoides. Para CCR de ángulo esplénico, se pueden hacer ambos tipos de hemicolectomías.

En el caso de cáncer de recto, los tipos de cirugía pueden ser resección anterior, resección anterior baja y resección abdominoperineal en caso de tumores bajos o con compromiso del esfínter (hasta 7 cms del margen anal). Para conocer más sobre estas técnicas quirúrgicas, se sugiere consultar el Manual de Patologías Quirúrgicas UC.

Terapias complementarias. En casos seleccionados se emplean terapias complementarias, tales como radioterapia o quimioterapia.

- Neoadyuvancia: El tratamiento neoadyuvante (pre operatorio) con radioterapia en esquema clásico (50.4 Gy en 28 fracciones) se emplea principalmente en cáncer de recto en etapas T3, T4 o N1 para disminuir recidiva local (que puede alcanzar un 15% de los casos) y mejorar la preservación de esfínteres en el tratamiento quirúrgico posterior.

También se ha descrito el uso de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de colon en casos de enfermedad diseminada, reduciendo el tamaño tumoral y posibilitando en ocasiones la resección de metástasis previamente irresecables.

- Adyuvancia: El tratamiento posterior a la cirugía (adyuvante) se usa principalmente en etapas localmente avanzadas de CCR (etapa II con factores de riesgo o etapa III), ayudando a disminuir diseminación a distancia y mejorando la sobrevida a largo plazo libre de enfermedad, mediante la eliminación de micrometástasis.

El esquema usual de tratamiento es el FOLFOX (5 FU-leucovorina-oxiliplatino) por 12 ciclos (6 meses). Ante el uso de estos medicamentos, es importante recordar los potenciales efectos adversos de la quimioterapia para poder administrarla en los casos en que sus efectos benéficos sobrepasen a los tóxicos. Dentro de estos últimos, cabe destacar el riesgo de mucositis, diarrea, neutropenia febril, pérdida de cuero cabelludo, síndrome mano-pie (descamación y eritema de manos y pies), cardiotoxicidad y neuropatía sensitiva. Todos estos, a excepción del último, son reversibles al suspender el tratamiento.

Se ha visto que el uso de Bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea VEGF) y otros biológicos podrían tener un efecto benéfico al agregarlos a quimioterapia, debido a que el VEGF juega un rol importante en la angiogénesis tumoral.

3. Enfermedad metastásica

En caso de metástasis hepáticas o pulmonares aisladas, pueden resecarse y mantener la intensión curativa.

En enfermedad metastásica avanzada es importante el manejo paliativo. Estos pacientes presentan carcinomatosis peritoneal, metástasis hepáticas o pulmonares irresecables o metástasis múltiples, por lo que sus opciones terapéuticas se reducen. En ocasiones, se realiza tratamiento quirúrgico paliativo en casos de obstrucción (con endoprótesis, ostomías de descarga, colectomías paliativas), perforación o sangrado, constituyendo urgencias quirúrgicas.

El uso de quimioterapia paliativa se ha visto que mejora la calidad de vida, pero debe considerarse la posible ocurrencia de efectos adversos (ya descritos) en la indicación. Es importante también el mantener contacto con el equipo de cuidados paliativos, para asegurar un buen manejo y seguimiento.

Tabla 5. Resumen tratamiento CCR. QT: quimioterapia, CX: cirugía, RT: radioterapia. *Factores de riesgo: obstrucción intestinal, perforación intestinal, histología desfavorable (T4, indiferenciado, permeaciones linfovasculares, infiltración perineural.

Tratamiento	Cáncer de colon	Cáncer de recto
Etapa I	Cirugía	Cirugía
Etapa II	Cirugía + QT en caso de FR*	Neoadyuvancia si localmente avanzados + cirugía + QT
Etapa III	Cirugía + QT	Igual que etapa II
Etapa IV	QT paliativa/CX paliativa o CX + QT curativa	QT + RT paliativa/CX paliativa O igual a etapas anteriores

En casos de síndromes genéticos como PAF y HNPCC, hay diversas recomendaciones de tratamiento profiláctico (previo al desarrollo de CCR) que escapan los contenidos de este capítulo.

Pronóstico y seguimiento

El seguimiento posterior a la cirugía consiste en la medición de CEA cada 3 meses durante los primeros dos años, luego cada 6 meses por 5 años. Junto con lo anterior, se realiza una colonoscopia total anual durante los primeros 3 años y luego cada 5 años y estudio con TAC de tórax, abdomen y pelvis anual por 5 años en total.

Con respecto al pronóstico, se ha visto que el factor más importante previo a la cirugía es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. El cáncer de recto habitualmente presenta peores pronósticos con respecto al de colon. Se ha visto también que el hecho de tener obstrucción o perforación intestinal confiere peor pronóstico, independiente de la etapa.

La sobrevida condicional de los pacientes con cáncer de colon tratados, después de 5 años del diagnóstico, se ha visto que puede llegar a ser mayor al 80% en todas las etapas menos en la etapa IV, que es de un 48% aproximadamente.

Referencias consultadas

1. Editor in Chief Sthephen C. Hauser. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*, Fourth Edition 2011.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69
3. Schenck AP, Peacock SC, Klabunde CN, Lapin P, Coan JF, Brown ML. Trends in Colorectal Cancer Test Use in the Medicare Population, 1998–2005. Am J Prev Med 2009;37 (1): 1-7.
4. Ministerio de Salud de Chile. Estadísticas de mortalidad. Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: http://www.deis.cl.
5. Donoso A, Villarroel L, Pinedo G. Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. Rev Méd Chile 2006; 134: 152-158.
6. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. Am J Gastroenterol 1999; 94:3039
7. Informe Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible en http://epi.minsal.cl.
8. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and metaanalysis. Gut 2008; 57:1545.)
9. López-Köstner F, Kronberg U, Zárate AJ, Wielandt AM, Pinto E, Suazo C et al. Programa de detección de neoplasias colorectales en población mayor de 50 años. Rev Med Chile 2012; 140: 281-286.
10. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5313.
11. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. FollowUpCare, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol 2013; 31:4465.
12. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
13. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. Am J Gastroenterol 2009; 104:739.
14. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin 2008; 58:130.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Vital Signs: Colorectal Cancer Screening Test Use-United States, 2012. MMWR 2013; 62(44)
16. K.S. Nanda and M.J.Burke. Endoscopic mucosal resection and complications. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 15 (2013) 88-95.
17. Fernando Crovari Eulufi, Manuel Manzor Véliz. *Manual de Patología Quirúrgica*, Ediciones UC, 2014. Capítulo Cáncer Colorectal.
18. Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines, versión 2.2015. Colon and Rectal Cancer. Available at www.nccn.org

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Thomas Uslar Nawrath
Manuel Álvarez Lobos
Carlos Agüero Luengo

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende dos grandes enfermedades: Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn. Existe una inflamación y usualmente destrucción de la pared intestinal de etiología desconocida, de curso crónico, que alterna periodos de remisión y actividad de duración variable. Los principales síntomas son dolor abdominal, diarrea prolongada recurrente, síntomas rectales, generales y extraintestinales. En el examen abdominal se deben buscar signos de distensión abdominal, que permite sospechar complicaciones como obstrucción intestinal, megacolon tóxico o peritonitis, en especial si hay signos peritoneales o alteraciones hemodinámicas. No existe un marcador diagnóstico patognomónico, por lo que el diagnóstico es en base a elementos clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos. Hay que descartar causas infecciosas y no infecciosas que pueden confundirse con EII. El tratamiento debe ser ajustado al grado de actividad de la enfermedad y su extensión. Los síntomas son la mejor guía para evaluar el grado de la enfermedad y su mejoría es el principal objetivo del tratamiento.

Definición

La Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII) comprende dos grandes enfermedades; Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). En este grupo de enfermedades existe una inflamación y usualmente destrucción de la pared intestinal de etiología desconocida, de curso crónico, que alterna periodos de remisión y actividad de duración variable. Han sido aceptadas como enfermedades heterogéneas con una amplia variedad de presentaciones clínicas y manifestaciones. Ambas enfermedades han sido subclasificadas de acuerdo a su presentación clínica, severidad, fenotipo, localización y extensión de compromiso. Esto ha provisto de un marco uniforme para estudios, evaluando la genética, serología, y factores clínicos que predicen la evolución de estas enfermedades (Tablas 1. y 2.).

Epidemiología

Se estima que en Occidente, la incidencia y prevalencia de EII ha aumentado en los últimos 50 años, hasta 8-14/100.000 y 120-200/100.000 personas, respectivamente para UC y 6-15/100.000 y 50-200/100.000 personas, respectivamente para EC. En algunos países de Europa y en EEUU se ha visto una gradiente descendente norte-sur en relación a la incidencia de la EII, además de una mayor frecuencia en países industrializados, población caucásica y judíos.

La edad media de presentación se encuentra entre los 15 y los 40 años para ambas enfermedades. Algunos estudios sugieren una distribución bimodal de edad para ambas enfermedades con un segundo aumento en su incidencia entre los 50 y 80 años

Se han descrito pequeñas diferencias entre géneros, con predominio femenino en CU, principalmente adolescentes y adultas jóvenes, y predominio masculino en EC, siendo estos resultados variados dependiendo de la serie que se analize.

En Chile no existen reportes en cuanto a incidencia y prevalencia. Sólo estudios retrospectivos que describen características similares a las descritas en la literatura internacional.

Tabla 1. Clasificación de Montreal para Enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico	Localización	Modalidad
A1 < 16 años	L1 Ileal	B1 No estenosante, no penetrante (inflamatoria)
A2 17-40 años	L2 Colónica	B2 estenosante
A3 >40 años	L3 Ileocólica	B3 penetrante (fistulizante)
	L4 Alta	*se agrega P a B1-B3 en enfermedad perianal concomitante

Tabla 2. Clasificación de Montreal para Colitis Ulcerosa

Severidad (Truelove-Witts)	Definición	Extención	Anatomía
S0 Remisión clínica	Asintomático	E1 Proctitis ulcerativa	Compromiso limitado al recto
S1 CU leve	4 o menos deposiciones al día (con o sin sangre, ausencia de enfermedad sistémica, VHS normal	E2 CU distal o izquierda	Compromiso de colorecto hasta ángulo esplénico
S2 CU moderada	Más de 4 deposiciones al día, mínima toxicidad sistémica	E3 CU extensa o pancolitis	Compromiso hacia proximal al ángulo esplénico
S3 CU severa	6 o más deposiciones con sangre al día, FC mayor a 90 lpm, temperatura mayor a 37,5ºC, Hb menor a 10,5g/100 ml, VHS mayor a 30 mm/h		

Etiopatogenia y Fisiopatología

La etiología de las EII es desconocida, sin embargo, importantes avances se han logrado al identificar los factores implicados en el desarrollo de una inflamación crónica como son los factores inmunológicos, ambientales, genéticos y vasculares.

1. Factores inmunológicos

De una vasta fuente de investigación en el rol inmunogénico de la enfermedad, han emergido dos grandes temas en la patogénesis de la EII:

a) Disregulación del sistema inmune innato y adaptativo dirigido contra las bacterias o sus productos en el lumen intestinal.

b) Respuesta inmune inapropiada contra microorganismos en el intestino, que en condiciones normales no generan una respuesta inmune, posiblemente debido a una alteración intrínseca en la función de la barrera intestinal.

En personas sanas (Figura 1A), la lámina propia contiene normalmente una gran variedad de células inmunes y citoquinas. Dentro de estos se identifican mediadores antiinflamatorios (TGF-β e IL-10) que regulan hacia abajo (*down regulation*) la respuesta inmune, así como mediadores proinflamatorios de la inmunidad innata y adaptativa, que limitan la entrada excesiva de la microbiota intestinal y defienden de patógenos a la mucosa intestinal. Así, se mantiene un equilibrio homeostático entre los linfocitos T reguladores (Treg) y linfocitos T efectores (Th_1, Th_2, y $Th1_7$).

En personas con EII (Figura 1B), diversos eventos contribuyen a un aumento de la exposición bacteriana, entre los cuales destaca la ruptura de la mucosa, desregulación de las uniones estrechas epiteliales, aumento de la permeabilidad intestinal, aumento de la adherencia bacteriana a las células epiteliales y alteración de los mecanismos de autofagia . En este contexto, existe un aumento de mediadores proinflamatorios como TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23, quimioquinas, y una marcada expansión de la lámina propia, con aumento del número de linfocitos T $CD4^+$ y reclutamiento de leucocitos adicionales. Junto a esto hay una disminución de la acción de TGF-B y de la vía de los linfocitos T reguladores.

Las células $CD4^+$ Th_{17} expresan un complejo de receptores de IL-23 (IL-23R) y CCR6. La IL-23 es secretada por las células presentadoras de antígeno, y al unirse al complejo IL- 23R se desencadena una cascada de activación de JAK2 y STAT3, con lo que se regula la activación transcripcional para la activación, proliferación y supervivencia de células Th_{17}. Además, este proceso es potenciado por la superfamilia de TNF.

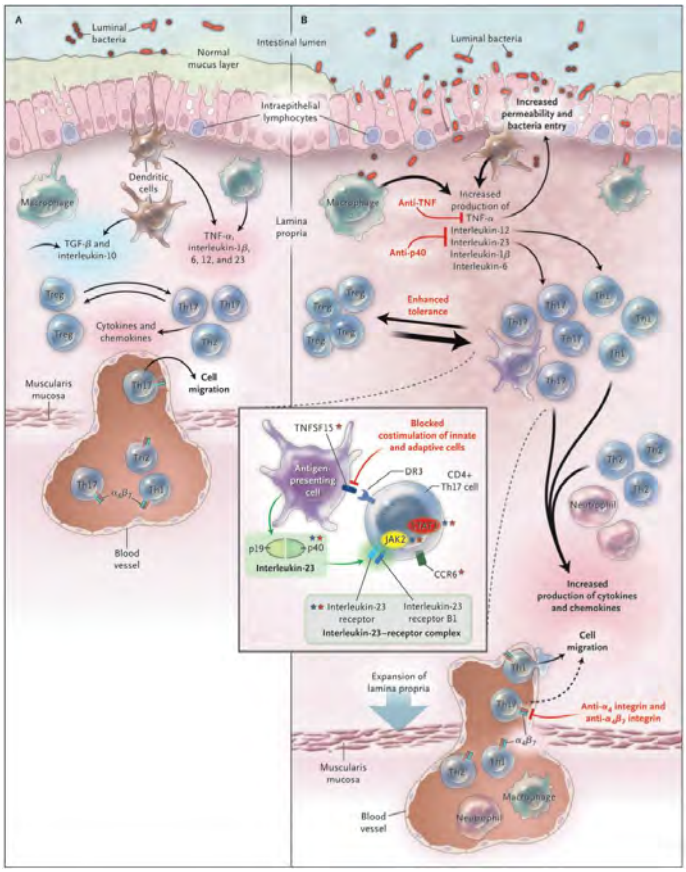


Figura 1 A/B. El sistema inmune intestinal en sanos y enfermos. Los genes en la vía IL-23-Th17 que se han asociado con la EC son designados con un asterisco rojas, y la CU azules. (Adaptado de Abraham C. et al.)

2. Factores Genéticos

Existe evidencia clínica del riesgo hereditario de la EII dado por la alta tasa de concordancia para la EC en gemelos monocigóticos y un aumento del riesgo de 3 a 20 veces en familiares de primer grado de pacientes con EII. Las características clínicas de la EC también demuestran un patrón hereditario tanto en sitio anatómico, como en las manifestaciones de la enfermedad. Hasta le fecha, 163 variantes genéticas se han asociado a las EII. Un gen ubicado en el cromosoma 16 que se denomina NOD2/CARD15 cuya función es ser un sensor de microorganismos intracelulares. Esta es la variante más consistentemente asociada a EC. Otros genes asociados a las EII son las relacionadas a la señalización de IL-23 y Th_{17} y a mecanismos de autofagia.

3. Factores Ambientales: Dieta y EII

Aun no existe consenso en la asociación entre elementos específicos de la dieta y EII. Sin embargo, la dieta ejerce una influencia importante sobre la microbiota intestinal. Se ha demostrado en modelos con ratones que la dieta alta en azúcares y en grasas provoca una disbiosis, con una consecuente alteración de expresión de genes de inmunidad innata (NOD2 y TLR5), disrrupción de la permeabilidad de la barrera y promoción de inflamación intestinal. Además, se ha descrito en estudios retrospectivos una asociación entre variantes genéticas del metabolismo de acidos grasos poliinsaturados Omega-3 con mayor riesgo de EC y entre el déficit de receptor intestinal de Vitamina D en ratas y aumento de inflamación intestinal.

4. Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo ambiental mejor documentado para EII, aumentando el riesgo para el desarrollo de EC, así como las complicaciones perianales, recurrencia postoperatoria y resistencia a medicamentos. Paradojalmente, el tabaco es un factor protector para CU.

5. Fármacos

El uso frecuente de anti inflamatorios no esteroidales (AINES), excepto el ácido acetil salicílico, se ha asociado a un aumento absoluto en la incidencia de EC y CU. El uso de anticonceptivos orales tiene influencia controversial, pero se ha demostrado que la terapia de reemplazo hormonal se asocia a un aumento de riesgo de EC.

6. Ejercicio, sueño y depresión

Reportes del Nurses' Health Study señalan que mujeres activas tienen un 44% de reducción de riesgo en desarrollar EC comparado con sedentarias, así como mujeres con depresión presentan un mayor riesgo de EC, no así en CU. Pacientes con EC y trastornos de sueño tienen mayor riesgo de reactivación de la enfermedad. (Tabla 4)

Tabla 4. Resumen de factores ambientales asociados a EII (*Adaptado de Ashwin N. Et al.*)

Factores ambientales	EC	CU
Tabaco	↑	↓
Apendicetomía		↓
AINEs	↑	↑
Stress/Depresión	↑	
ACO	↑	
TRH		↑
Proteína animal	↑	
Vit D	↓	
Fibra	↓	
Omega 3		↓
Ácido araquidonico/linoleico		↑

Histopatología y Morfología

La EC se caracteriza microscópicamente por presentar una inflamación transmural del intestino. Hay infiltración inflamatoria crónica (linfocitos y plasmocitos) de la lámina propia de la mucosa con conservación o depleción focal de mucina, edema de la submucosa y subserosa, en las que se observan acúmulos de linfocitos. En alrededor de la mitad de los casos se observan **granulomas epiteloideos** (sin necrosis) en la submucosa, subserosa y ganglios linfáticos mesentéricos.

Macroscópicamente se observan lesiones distribuidas en parche, pudiendo comprometer cualquier sitio anatómico del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. En la superficie interna del intestino se observan desde erosiones aftoideas a úlceras superficiales o más profundas, longitudinales o serpenginosas. En ocasiones hay úlceras transversales lo que puede semejar a una calle empedrada. El sitio más frecuentemente afectado es la porción distal del íleon, que se asocia comúnmente con afectación del ciego (compromiso ileocecal), le siguen en frecuencia los compromisos de intestino delgado, colon y ano-rectal. Pueden estar afectados dos segmentos alejados, entre los cuales la pared intestinal está indemne.

Característicamente la EC, por su compromiso transmural de las asas intestinales, puede producir estenosis, fístulas o abscesos (Figura 2), los que no están presentes en la CU.

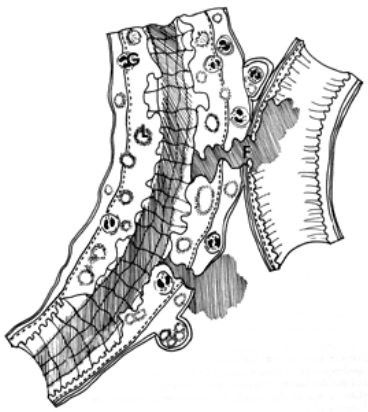


Figura 2. Enfermedad de Crohn; granulomas, folículos linfoides, fístula (*Adaptado de Rubin – Farber et al.*)

En la CU en cambio, microscópicamente se observa compromiso de la mucosa, y en escasas ocasiones afectación de la zona más superficial de la submucosa, con depleción global de mucina. Además, se describe infiltración leucocitaria de la lámina propia, exudado de polimorfonucleares al lumen de las criptas (abscesos crípticos), pérdida del epitelio y erosión del borde de la cripta. Entre las úlceras, la mucosa remanente está tumefacta, con infiltración plasmocitaria y linfocitaria de la lámina propia, y signos regenerativos del epitelio, en forma de criptas irregulares y ramificadas. Estos islotes de mucosa, solevantados respecto a las úlceras han sido denominados pseudopólipos.

Macroscópicamente afecta solo al intestino grueso, sin extenderse al intestino delgado. De regla compromete desde el recto y en continuidad hacia proximal, pudiendo alcanzar el sigmoides, colon e incluso el ciego según la extensión de la enfermedad. En las zonas comprometidas la inflamación es difusa y durante las crisis la mucosa es hiperémica y friable.

Al diagnóstico 30-50% de los pacientes tienen enfermedad confinada al recto o colon sigmoide (colitis distal, quienes en un 25-50% progresan a una forma más avanzadas), 20-30% colitis izquierda, 20% pancolitis.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de las EII en los adultos es muy variado. La presencia de las siguientes molestias gastrointestinales orgánicas, que tienden a permanecer por más de 2-4 semanas o son recurrentes en el tiempo, debe hacer plantear la existencia de estas condiciones:

- Dolor abdominal habitualmente tipo cólico intermitente y de predominio postprandial que puede despertar al paciente. Suele ser difuso y/o migratorio y si se hace continuo o intenso puede hacer sospechar la existencia de una complicación como un megacolon, peritonitis o un íleo intestinal. En la EC con compromiso ileal distal el dolor puede estar ubicado en fosa iliaca derecha.
- Diarrea prolongada, crónica o recurrente. Si el compromiso es del colon, se acompaña de mucosidad y sangrado, siendo esta la presentación más frecuente y casi la norma en la CU. En la EC depende del nivel de compromiso; si es de íleon, la diarrea puede ser sólo líquida, y si afecta extensamente el íleon y/o yeyuno, puede presentarse como un síndrome malabsortivo.
- Síntomas rectales como pujo, urgencia y tenesmo rectal son frecuentes cuando hay inflamación rectal, lo que es casi de regla en la CU. El dolor anal hace sospechar una fisura o fístula perianal y el aumento de volumen perianal o fiebre, la existencia de un absceso perianal, los cuales son signos propios de la EC. Las fístulas abdominales pueden manifestarse como una masa palpable en las fístulas entero-entéricas, ITU polimicrobiana a repetición y neumaturia en la fístula entero-vesical, eliminación de gases o deposiciones por vía vaginal en las fístulas entero-

vaginales y abscesos de psoas o hidroureteronefrosis en las fistulas hacia el retroperitoneo.

- Otros compromisos gastrointestinales de la EC son las úlceras orales, odinofagia, disfagia, pirosis, compromiso gastroduodenal con dolor en epigastrio o síndrome pilórico.
- Síntomas sistémicos y extraintestinales. En cuadros muy intensos o con síntomatología muy prolongados, puede existir compromiso del estado general, con baja de peso y anorexia, fiebre y anemia, siendo este último el síntoma extraintestinal más frecuente dentro de las EII. Otros sistemas afectados son el osteoarticular, piel, mucosa oral, ojo, hígado, sistema cardiovascular o respiratorio. (Tabla 5)

En el examen abdominal se deben buscar signos de distensión abdominal, que permite sospechar complicaciones como obstrucción intestinal, megacolon tóxico o peritonitis, en especial si hay signos peritoneales o alteraciones hemodinámicas. El megacolon tóxico corresponde a un rápido ensanchamiento del cólon mayor a 6 cm en el examen radiológico, que se manifiesta con signos de shock séptico y disminución de ruidos intestinales pudiendo llegar hasta la perforación intestinal. La presencia de una masa sugiere la existencia de un absceso, un asa intestinal engrosada o un conjunto de asas adheridas secundarias probablemente a fistulización de estas, lo cual es propio de la EC. Si la fiebre es mayor a 38ºC, debe plantearse una complicación infecciosa o absceso. En examen perianal se buscan fístulas, fisuras o abscesos, propios de la EC. Los hallazgos de signos extradigestivos en mucosas, ojos, piel, articulaciones nos ayuda al planteamiento de una EII. La detección de signos carenciales o anemia y baja de peso, nos ayuda a precisar el estado nutricional del paciente.

Diagnóstico

Este grupo de patologías no tienen un marcador diagnóstico patognomónico, por lo que el diagnóstico es el resultado de la integración de los antecedentes clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos. Es importante descartar causas infecciosas y no infecciosas que pueden confundirse con EII antes de realizar el diagnóstico.

No siempre es posible ni obligatorio precisar si se trata de EC o CU (5-15% de diagnóstico indeterminado), ya que la evaluación y el manejo inicial es bastante similar en ambas enfermedades.

Diagnóstico diferencial

Condiciones que producen enteritis y colitis:

1. Infecciosas

- **Bacterial**: *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* (enterotoxigenica), *Yersinia* spp (especialmente en la EC), *Gonococci*, *C. Trachomatis*, *Mycobactium tuberculosis*, Mycobacterias atípicas.
- **Parasitos:** *Entamoeba histolytica*, *Cryptospora* spp, *Isospora spp*, *Trichuris trichura*, *Strongyloides*
- **Viral:** CMV, herpes simplex (en proctitis), VIH
- **Micótico:** *Candida* spp, *Aspergillus* spp

Las infecciones pueden acompañar, desencadenar o simular una crisis de EII, según la sospecha clínica se puede estudiar con coprocultivo, estudio parásitológico de las deposiciones y toxina o PCR de *Clotridium difficile*. Se recomienda además el estudio de citomegalovirus (CMV) en crisis graves o refractarias.

2. No infecciosas

- **Inflamatorio:** diverticulitis, colitis microscópica (colagenosa y linfocítica), gastroenteritis eosinofílica, enfermedad injerto vs huesped, colitis actínica, Sd. Behçet, sarcoidosis.
- **Tóxico:** Colitis post resección quirúrgica, pérdida de ácidos biliares, AINEs y otras drogas, abuso de laxantes, quimioterapia antineoplásica.
- **Malignidad:** Cáncer colorectal, cáncer de intestino delgado, tumores neuroendocrinos, linfoma, metástasis.
- **Vascular:** Colitis isquémica, vasculitis.
- **Misceláneos:** Síndrome de intestino irritable

Tabla 5. Manifestaciones extraintestinales de las EII (*Adaptado de Das KM. Et al.*)

Manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	
Manifestaciones frecuentes	
Musculo-esqueléticas	Artritis – espondilitis anquilosante, monoartritis como sacroileitis
	Osteoartropatía hipertrófica, periostitis, enfermedad de Crohn metastásica
	Miscelaneo – Osteoporosis, necrosis aseptica, poliomiositis, osteomalasia
Piel y boca	Lesiones reactivas – eritema nodoso, pioderma gangrenosa, úlceras aftosas, erupción vesículo papular, vasculitis netrotizante, síndrome de Sweet, enfermedad de Crohn metastásica
	Lesiones específicas – fisuras y fístulas, EC oral, rash por drogas
	Deficiencia nutricional – acrodermatitis enteropática (Zinc), purpura (Vit C y K), glositis (Vit B), alopecia, onicorexia (proteínas)
	Enfermedad asociada – vitiligo, psoriasis, amiloidosis, epidermiolisis bulosa adquirida
Hepatobiliar	Complicaciones específicas – colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, colelitiasis
	Inflamación asociada – hepatitis autoinmune crónica activa, pericolangitis, cirrosis y fibrosis portal, granulomas en EC
	Metabólico – hígado graso, colelitiasis asociado a EC ileal
Ocular	Uveitis, iritis, epiescleritis, escleromalacia, úlcera corneal, enfermedad vascular retineal, neuritis gastrobulbar, queratopatía de Crohn
Metabólica	Retardo del crecimiento en niños y adolescentes, maduración sexual retardada
Manifestaciones menos frecuentes	
Sangre y vascular	Anemia ferropriva, deficit B12 o folato, anemia hemolítica autoinmune, anemia de enfermedades crónicas, púrpura trombocitopénico, leucocitosis, trombocitosis, tromboflebitis, tromboembolismo, arteritis y oclusión arterial, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, vasculitis cutanea, anticuerpos anticardiolipina, hipoesplenismo.
Renal y tracto genitourinario	Urolitiasis (oxalato en enfermedad ileal), extensión local de EC con compromiso ureteral o vesical, amiloidosis, nefrotoxicidad asociado a drogas
	Daño tubular renal con aumento de excreción enzimática (ej. Beta N- acetyl D-glucosamidas)
Neurológico	Neuropatía perisférica, mielopatía, disfunción vestibular, pseudotumor cerebri, miastenia gravis, accidente cerebrovascular.
Vía aerea y parenquima pulmonar	Fibrosis pulmonar, bronquitis, laringotraqueitis aguda, enfermedad pulmonar intersticial, sarcoidosis, exámenes de función pulmonar alterados
Cardiaco	Pericarditis, miocarditis, endocarditis, bloqueo cardiaco, cardiomiopatías, falla cardiaca por terapia anti TNF
Pancreas	Pancreatitis aguda, mayor riesgo en EC duodenal, mercaptopurina y 5 ASA
Autoinmune	Lupus inducido por drogas secundario a terapia anti- TNF, anti DNA doble hebra +, manifestaciones cutaneas y sistémicas de lupus

Exámenes diagnósticos

El hemograma es necesario para evaluar la presencia de anemia, leucocitosis, desviación a izquierda y alza de la VHS. En conjunto con la Proteína C reactiva, como indicadores de inflamación ayudan a la evaluación de actividad y presencia de complicaciones de estas enfermedades.

Niveles de Calprotectina fecal elevados ayudan a identificar pacientes que tienen más posibilidades de presentar EII frente a una diarrea líquida no disentérica (superior a los leucocitos fecales) y justifica la urgencia de una endoscopia, además de reducir el número de endoscopias negativas en pacientes con sospecha de EII.

El nivel de albúmina es importante en la evaluación nutricional, así como el estudio de función renal, electrolitos plasmáticos, pruebas hepáticas para evaluar el compromiso sistémico de la enfermedad. Se solicita perfil de fierro y niveles de vitamina B12 en caso de anemia y sospecha de malabsorción.

La serología ayuda en muy pocos casos por su baja prevalencia. La presencia del anticuerpo ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) se ha asociado a CU y la del ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) a EC.

Colonoscopia. Es el examen de elección para el diagnóstico de las EII, imprescindible para establecer la naturaleza y extensión de la lesión, detectar complicaciones, permite la toma de biopsias y eventualmente realizar procedimientos terapéuticos. En la CU el compromiso endoscópico es continuo desde el recto y puede ir desde edema de la mucosa con eritema, pasando por granularidad y erosiones y en escasas ocasiones úlceras (Figura 3). En la EC el compromiso tiende a ser segmentario, no-continuo y hay presencia de lesiones aftoideas o úlceras longitudinales, geográficas o serpenginosas. Durante este examen, además de observar la zona perianal y el canal anal, se puede evaluar todo el colon y si es posible el íleon distal. Si las condiciones clínicas no permiten el estudio extenso puede ser suficiente una rectoscopia para visualización y toma de biopsias.

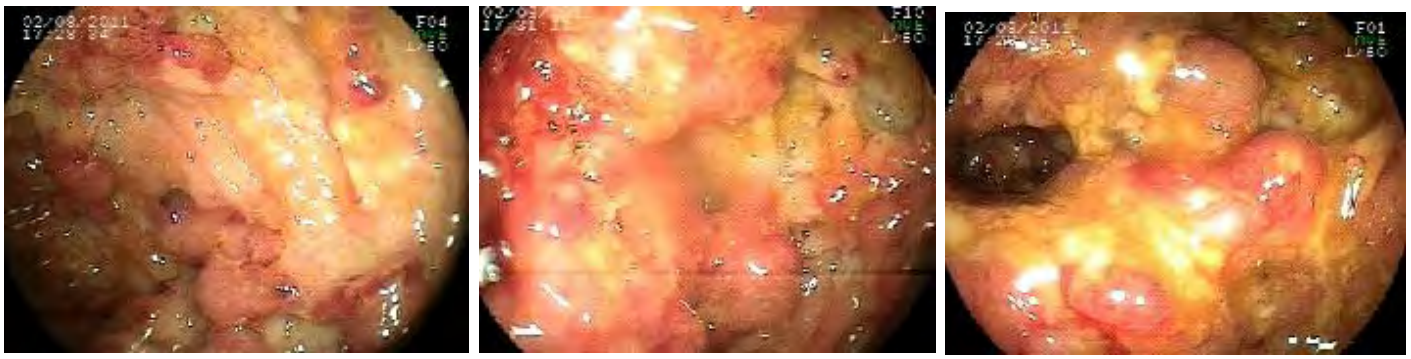


Figura 3. Aspectos endoscópicos de las EII. Afectación colónica en paciente con una crisis grave de EII, con úlceras y con zonas con perdida de la mucosa. (*Imágenes entregadas por cortesía de Dr. Álvarez, Centro Clínico Universidad Católica*)

Estudio por imágenes. El estudio radiológico es de utilidad para plantear diagnósticos diferenciales, diagnosticar complicaciones o compromiso de zonas inaccesibles al estudio endoscópico, permiten documentar la longitud y localización de estenosis en áreas que no son accesibles con la colonoscopia, así como encontrar perforaciones y/o fistulas. Tradicionalmente se han incluido estudios con bario, como el enema baritado (Figura 4) o el tránsito de intestino delgado con bario (Figura 5), enteroclisis por tomografía computada (TC) o por resonancia magnética (RM). La radiografía de abdomen simple se utiliza en sospecha de perforación, megacolon tóxico y obstrucción intestinal. El cintigrama con leucocitos marcados identifica sitios de inflamación intestinal y abscesos intraabdominales en forma no invasiva. La ecografía abdominal ha mejorado su definición para evaluar pared intestinal, fístulas y abscesos. La endosonografía rectal así como la RM ayudan en la evaluación de la enfermedad perianal.

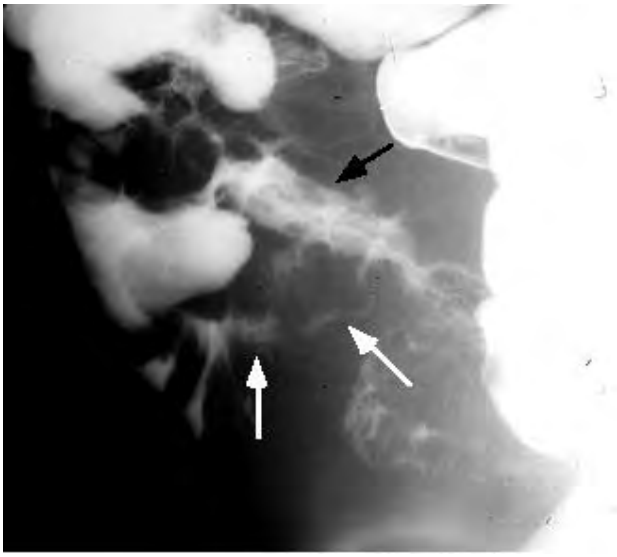


Figura 4. Enema baritado de colon de un paciente con colitis ulcerosa.

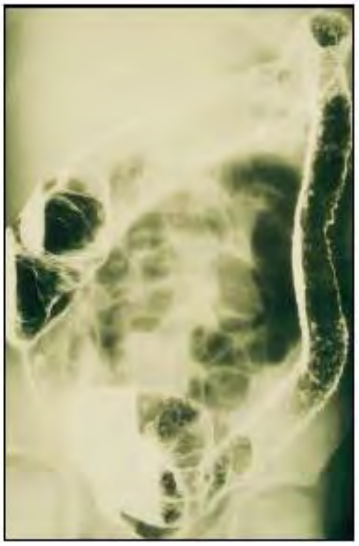


Figura 5. Compromiso de íleon distal con fístulas en paciente con enfermedad de Crohn.

Tabla 6. Características clínicas de la CU y EC.

Características	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Clínica		
Dolor Abdominal	Dolores abdominales bajos que se alivian con los movimientos intestinales (50% de los pacientes)	Dolores que pueden ser constantes a menudo en FID. En general, no se alivian con los movimientos intestinales.
Deposiciones	Deposiciones sanguinolentas, rectorragia	Deposiciones no sanguinolentas
Masa abdominal	Ausente	Masa abdominal palpable (30%)
Compromiso oral/perianal	Poco frecuente	Frecuente, con fisuras, fístulas o abscesos
Complicaciones intestinales	Hemorragia, Megacolon tóxico	Perforación, Obstrucción intestinal, hemorragia, megacolon tóxico
Morfológico		
Ubicación	Colon	Desde boca hasta el ano, preferentemente intestino delgado y colon
Distribución	Lesiones continuas desde el recto hacia proximal	En general, afecta el intestino en forma discontinua o en parches
Histopatológico		
Compromiso pared intestinal	Mucosa y submucosa superficial	Transmural
Abscesos crípticos	Presentes	Generalmente ausentes
Granulomas	Ausentes	Presentes
Serológico		
ANCA	++	+/-
ASCA	+/-	++
Extraintestinal		
Colangitis esclerosante	+++	+
Hepatitis autoinmune	+++	+

Tratamiento

1. Colitis ulcerosa

El tratamiento debe ser ajustado al grado de actividad de la enfermedad (leve, moderado o grave) y la extensión del compromiso colónico (proctitis, colitis izquierda o pancolitis). Los síntomas son la mejor guía para evaluar el grado de la enfermedad y su mejoría es el principal objetivo del tratamiento. Varios índices se han creado y los más usados son el de Truelove-Witts (Tabla 2) y Powell-Truck. La mejoría endoscópica e histológica se produce más tardíamente tras la instalación de la terapia, y en los últimos años se ha instalado como un objetivo deseable.

CU leve a moderada. La crisis leve a moderada se maneja inicialmente con 5- aminosalicilatos (5-ASA). Su uso de manera tópica (mesalazina), supositorios (1g/día) está indicado para la proctitis, mientras que para enfermedad más extensa se requiere la adición de espumas (2 g/día) para rectosigmoiditis o enemas (4 g/día) para las colitis izquierda. La combinación con 5-ASA oral es más efectivo.

Entre los 5- ASA orales los más frecuentemente utilizados son la sulfasalazina y la mesalazina. Actualmente se piensa que actúan sobre receptores PPAR-y, activando receptores nucleares involucrados en el control de la inflamación, proliferación celular, apoptosis, oxidación y función metabólica. La sulfazalazina, adicionalmente mejora los síntomas articulares y sus efectos adversos más comunes son reacciones alérgicas, náuseas, cefalea y en los hombres oligoespermia reversible. La mesalazina presenta menos efectos adversos pero no mejora los síntomas articulares.

CU moderada a grave. La enfermedad moderada que no responde a 5 ASAs y la grave (no fulminante) requieren tratamiento con corticoides orales en dosis equivalentes a 40-60 mg de prednisona al día. Pacientes que requieren uso de corticoides de manera frecuente deberían de iniciar azatioprina (AZA) 2,5 mg/kg al día (inmunomodulador con actividad antiproliferativa) o mercaptopurina 1,5 mg/kg al día (medicamento producido a través de la reducción de AZA en presencia de glutatión).

La terapia biológica, mediante anticuerpos anti TNF-a son actualmente muy buenas opciones. El Infliximab IV, a una dosis de 5 mg / kg a las 0, 2, y 6 semanas o adalimumab SC, semana por medio, a dosis consecutivas de 160 mg, 80 mg y 40 mg podrían considerarse en pacientes con enfermedad dependiente de esteroides y en pacientes refractarios a monoterapia con azatioprina o mercaptopurina. En los que responden a esta terapia se les recomienda continuar con el tratamiento. Estos tratamientos presentan efectos secundarios por lo que se deben realizar un estudio previo y analizar los riesgos y beneficios de estos.

CU grave. La crisis grave y la colitis fulminante requieren hospitalización y una estrecha interacción entre gastroenterólogos y cirujanos ante la necesidad de una colectomía.

El tratamiento médico está indicado en pacientes con colitis ulcerosa grave con corticoides parenterales (Hidrocortisona o metilpednisolona IV) en dosis equivalentes de prednisona de 1 mg/kg. En pacientes con toxicidad (sensibilidad abdominal focal, sospecha de sepsis) se debe descartar una complicación abdominal como megacolon y se deberá evaluar la necesidad de una colectomía de urgencia.

El reposo intestinal o nutrición parenteral no están indicados en pacientes con colitis ulcerosa grave, a menos que se presente con megacolon tóxico donde la cirugía podría ser inminente.

El uso rutinario de antibióticos de amplio espectro no están indicados en la ausencia de infección abdominal o megacolon tóxico.

Para aquellos pacientes que no presentan una mejoría clínica entre los 3 a 5 días de corticoterapia, existen diversas alternativas médicas previo a la colectomía. La ciclosporina (infusión ev de 24 horas continua a dosis de 2-4 mg / kg por día), tacrolimus (vía oral para alcanzar concentraciones mínimas en suero de 5-15 ng/mL) o anti TNF (Infliximab) son efectivos.

En los pacientes refractarios con una actividad persistente se debe descartar una sobreinfección secundaria a *C. difficile* y en pacientes con uso de corticoides o inmunomoduladores el CMV.

En pacientes con complicaciones como perforación, sangrado refractario y megacolon tóxico que no responde a tratamiento médico está indicada la cirugía, siendo la más aceptada la proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis anal. Otra cirugía menos realizada es la colectomía con preservación rectal.

Mantención de la remisión. El tratamiento de mantención está siempre indicado para evitar las reactivaciones. Los corticoides no juegan ningún rol en esta etapa. Los 5-ASA tienen plena indicación, siendo mesalazina (1,5 a 3 g) levemente mejor tolerado que sulfazalazina (2 a 3 g). En pacientes que se tornan refractarios o dependientes de los corticoides para mantener la enfermedad inactiva, y en aquellos que han usado ciclosporina, los inmunomoduladores como azatioprina o mercaptopurina deben ser utilizados para mantener la remisión o la terapia biológica en aquellos que la han requerido.

Se recomienda evitar el uso de antiinflamatorios no esteroidales, ya que pueden reactivar la enfermedad.

2. Enfermedad de Crohn.

El tratamiento debe ser ajustado al grado de actividad de la enfermedad (leve, mdoerado o grave), el sitio afectado y el fenotipo de la enfermedad (Tabla 1.). Los síntomas y exámenes de sangre son la guía para evaluar el grado de la enfermedad y su mejoría es el principal objetivo del tratamiento. Se han establecido algunas escalas para evaluar esto, pero de aplicación clínica limitada. (Escala de CDAI o Harvey-Bradshaw) La búsqueda de la mejoría endoscópica es un objetivo que se debe intentar lograr para un mejor pronóstico del paciente.

EC leve a moderada. La terapia de primera línea depende de la localización de la enfermedad y su manejo es preferentemente ambulatorio. Los pacientes con enfermedad ileal o ileocecal podrían ser inducidos en remisión con budesonida 9 mg al día (corticoide no absorbible con acción luminal). En pacientes con enfermedad colónica leve, se puede inducir la remisión con 5 ASA en dosis de 4 g/día o más (mesalazina o sulfasalazina).

Los pacientes que no responden a la terapia de primera línea deben recibir prednisona (40-60 mg al día) con pauta de descenso gradual. En general, el infliximab (5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6) o adalimumab (cada 2 semanas 160mg, 80 mg y 40 mg) se reserva para los pacientes refractarios a corticoides sistémicos.

EC grave y refractaria. Estos pacientes se manejan hospitalizados. La remisión puede ser inducida con metilprednisolona endovenosa (1-1,5 mg/kg al día) o Infliximab o adalimumab de segunda línea. En pacientes con actividad persistente se requiere descartar la presencia de *C. difficile* o en determinados pacientes el CMV.

El uso de antibióticos debe considerarse sólo ante la sospecha o confirmación de complicaciones séptica o presencia de fístulas.

La cirugía puede ser una terapia inicial apropiada para los pacientes con enfermedad ileocecal fulminante con complicación obstructiva o aquellos que no pueden tolerar la terapia médica.

EC fistulizante y perianal. La EC fistulizante perianal requiere inducción con antibióticos (ciprofloxacino 1 g al día o metronidazol 1-1,5 g al día), y frecuentemente el uso de antiTNF asociado a cirugías locales de drenaje. Fístulas enterocutáneas, enterovesicales o entero-enterales sintomáticas o absceso perianal requieren de cirugía. En fístulas entero-enterales asintomáticas se puede dar manejo médico y expectante en cuanto a la cirugía. La mantención es con azatioprina (2,5 mg/kg) o mercaptopurina (1,5 mg/kg) como monoterapia o en combinación con infliximab (5 mg/kg cada 8 semanas).

EC estenosante. El tratamiento consiste en esteroides al igual que en la enfermedad severa y en caso de compromiso ileal o de colon derecho, puede intentarse budesonida oral (9 mg/día). Para los pacientes con signos de complicación abdominal (leer más adelante) o con estenosis fijas, poco inflamatorias, únicas, de longitud mayor a 4 cm o sin resecciones intestinales extensas previas, considerar resección quirúrgica. De lo contrario evaluar dilataciones endoscópicas o estenoplastías (estricturoplastías) quirúrgicas.

Mantención de la remisión. La medida profiláctica más efectiva es la suspensión del tabaco. La terapia de mantención con budesonida hasta 6 meses prolonga el tiempo de recaída. Los principales agentes de mantenimiento para la enfermedad de Crohn son la azatioprina (2,5 mg/kg) o mercaptopurina (1,5 mg/kg). Una alternativa a estos es el metotrexato (15 a 25 mg por semana IM o SC), ya que disminuye requerimientos de corticoides. Las terapias biológicas son muy efectivas (Infliximab IV cada 8 semanas o adalimumab SC cada 2 semanas).

Se recomiendan controlar a estos pacientes con exámenes periódicos para evaluar el efecto del tratamiento y detectar supresión medular, infecciones o alteraciones hepáticas. La eficacia de los 5-ASA en esta condición es muy limitada.

Pronóstico e historia natural

Diversas complicaciones pueden afectar a las EII, y pueden ser causadas por la misma enfermedad o derivadas del tratamiento médico o quirúrgico.

De la propia enfermedad; durante las crisis, pueden aparecer infección por *C. difficile* o CMV, anemia, desnutrición, trombosis venosa, obstrucción intestinal, perforación intestinal y megacolon tóxico. A largo plazo, infecciones sistémicas, osteoporósis, enfermedades cardiovasculares y las neoplasias.

Específicamente los pacientes con EII tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de colorrectal, en especial si se asocian colangitis esclerosante primaria, colitis extensa de más de 8 años de evolución o con colitis izquierda de más de 16 años de evolución. En estos casos se debe realizar una vigilancia endoscópica cada 1 a 2 años.

Dentro de las complicaciones derivadas de la terapia médica, es importante menciona que si bien el riesgo de linfoma hepatoesplénico es mayor entre los usuarios de inmunomoduladores y anti TNF, su incidencia es muy baja (6 por 10000 pacientes/año).

La historia natural de las EII es de enfermedades crónicas con actividad intermitente y progresiva; en el caso de EC 67-73% tienen un curso crónico intermitente y sólo un 10-13% se mantienen en remisión por varios años. Luego de 20 años desde el diagnóstico, más del 50% van a requerir cirugía. En la CU a los 3-7 años de diagnóstico 25% están en remisión, 18% tienen

actividad cada año y 57% tienen un curso intermitente. Luego de 10 años desde el diagnóstico, un 24% requiere colectomía, siendo este riesgo mayor durante el primer año de enfermedad.

Referencias consultadas

1. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55(6), 749-753. s.f.
2. Cosnes J. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2011;140:1786-1794.
3. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. Gastroenterology 1991;100(2):350.
4. Figueroa, C., Quera, R., Valenzuela, J., & Jensen, C. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. Revista médica de Chile 2005; 133(11), 1295-1304.
5. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007;448(7152):427.
6. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009; 361:2066–78. doi:10.1056/NEJMra0804647
7. O'Toole A, Korzenik J. Environmental Triggers for IBD. Curr Gastroenterol Rep 2014; 16:396 DOI 10.1007/s11894-014-0396-y
8. Weitz, JC., Berger Z., Sabah S., Silva H., (Eds.) (2013) Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología.
9. Van Rheenen, Patrick F., Els Van de Vijver, and Vaclav Fidler. "Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis." BMJ 2010;341:c3369. doi: 10.1136/bmj.c3369.
10. Baumgart, Daniel C., and William J. Sandborn. "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies." *The Lancet* 2007; 369.9573: 1641-1657.
11. Ordás I., Eckmann L. Ulcerative colitis. *The Lancet* 2012;380:1606-19
12. Baumgart D., Sandborn W. Crohn's disease. *The Lancet* 2012;380: 1590-1605

ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Juan Carlos Opazo Cereceda

Cristián Hernández Rocha

Resumen

La diverticulosis es una condición caracterizada por la presencia de divertículos en el colon. Estos son protrusiones de la mucosa colónica a través de la pared intestinal en sitios de debilidad muscular (sitios de inserción vascular). La prevalencia de diverticulosis así como sus complicaciones ha aumentado en los últimos años. La Enfermedad Diverticular como tal está determinada por la presencia de síntomas gastrointestinales en una persona con diverticulosis. Esta anormalidad colónica adquirida es mucho más prevalente en países desarrollados y se incrementa con la edad. Si bien la mayoría de los pacientes se mantendrán asintómaticos, un 10-20% desarrollarán cuadros clínicos correspondientes con Diverticulitis o Hemorragia Diverticular.

Definición

Un *divertículo* es una protusión con forma de saco debido a una herniación de la pared de una viscera hueca en un sitio de penetración vascular (sitios de debilidad muscular). El colon es el sitio más frecuente donde se ubican los divertículos. La diverticulosis de colon es la presencia de divertículos en el colon. Si la diverticulosis es sintomática, se puede hablar propiamente de *Enfermedad Diverticular*. Los síntomas pueden estar determinados por sangrado (hemorragia diverticular), inflamación (diverticulitis o colitis peridiverticular) o perforación.

Epidemiología

La prevalencia exacta de la diverticulosis de colon es difícil de establecer debido a que la gran mayoría de los pacientes son asintomáticos. No obstante, la prevalencia es edad-dependiente, variando desde un 20% a los 40 años hasta un 60% a los 60 años. Además, se ha observado que la distribución de los divertículos dentro del colon varía según la geografía. En aproximadamente el 95% de los sujetos con diverticulosis de países de occidente e industrializados, los diverticulos comprometen el colon sigmoides y el 65% de ellos tienen los divertículos exclusivamente confinandos al colon sigmoides. Solo el 7% tiene divertículos distribuidos en todo el marco colónico (pandiverticulosis). En Asia la prevalencia de diverticulosis es de 1-5 personas por millón y afecta predominantemente al colon derecho. No parece haber diferencias según sexo.

El sangrado diverticular ocurre en 5-15% de los pacientes con diverticulosis y es masivo en un 30% de los casos. El origen del sangrado es el colon derecho en 50-90% de las ocasiones, debido a que este segmento tiene una pared más delgada y los divertículos situados en él son más amplios, exponiendo más los vasos que los irrigan.

De los pacientes con diverticulosis un 4-15% desarrollan diverticulitis. Al igual que la prevalencia de diverticulosis, la incidencia de diverticulitis varía con la edad, incrementándose a medida que la población envejece, con una media de presentación de 63 años. Al contrario de lo acontecido en Asia, en occidente la diverticulitis afecta predominantemente el colon izquierdo, apareciendo una diverticulitis derecha solo en 1,5% de los casos.

Factores de Riesgo

1. Dieta

Fibra. Si bien el rol exacto que cumple la fibra en el desarrollo de la diverticulosis es controversial, varios estudios sugieren que dietas bajas en fibra predisponen al desarrollo de diverticulosis y su suplementación podría disminuir su frecuencia. El tránsito intestinal más lento y el menor volumen de las deposiciones determinado por la dieta baja en fibra incrementan la presión intraluminal, predisponiendo a la herniación de la mucosa. No obstante, dietas altas en fibra no disminuyen los síntomas en pacientes con enfermedad diverticular establecida .

Ácidos grasos y carnes rojas. La ingesta de estos alimentos aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad diverticular.

Semillas y frutos secos. El consumo de nueces, maíz o productos con semillas no está asociado con un aumento del riesgo de diverticulosis, diverticulitis o sangrado diverticular. Es más, estudios observacionales evidencian una relación inversa entre el consumo de estos alimentos y el riesgo de diverticulitis.

2. Actividad Física

Si bien no está completamente claro, estudios prospectivos han demostrado que la actividad física disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad diverticular.

3. Obesidad

Tanto la obesidad como la mayor circunferencia abdominal tienen una relación directa con un aumento en el riesgo de desarrollar hemorragia diverticular y diverticulitis.

4. Otros

Fumadores activos tienen mayor riesgo de presentar diverticulitis perforada y abscesos diverticulares, comparados con la población no fumadora. Varios medicamentos pueden tener un papel activo en el desarrollo de esta enfermedad. Los AINES, corticoides y opiáceos aumentan el riesgo de diverticulitis y sangrado diverticular; en contraste, las estatinas han sido asociadas con una disminución del riesgo de perforación diverticular.

Etiopatogenia y Fisiopatología

1. Diverticulosis

Los divertículos se desarrollan en puntos de debilidad de la pared del colon en donde la vasa recta penetra la capa muscular. Corresponden a pseudodivertículos o divertículos falsos, ya que protruye solo la mucosa y submucosa, careciendo el divertículo de capa muscular (Figura 1).

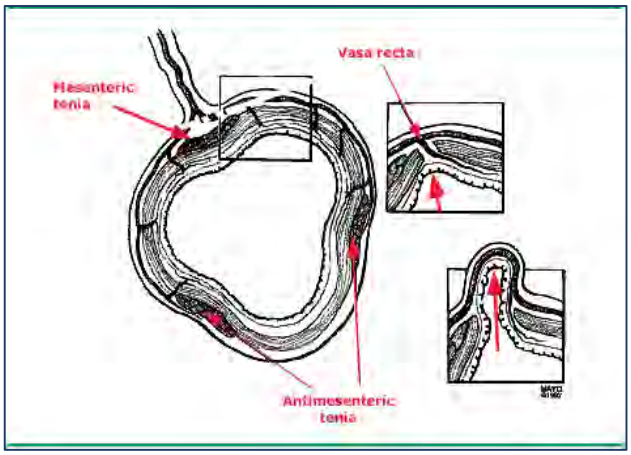


Figura 1. Desarrollo de divertículos en la pared colónica. Los divertículos se desarrollan en sitios de penetración vascular (*Uptodate*).

Otro factor predisponente para el desarrollo de divertículos es la motilidad colónica anormal. Los pacientes con diverticulosis presentan contracciones colónicas exageradas generando verdaderas cámaras independientes dentro de las haustras. Esto produce un aumento de presión que gatilla la protrución descrita. El colon sigmoides es el segmento colónico con menor diámetro lo que determina una mayor presión intraluminal con la contracción de la capa muscular, lo que podría explicar el predominio de la enfermedad en este segmento.

2. Sangrado Diverticular

Al formarse el divertículo en el sitio de ingreso de un vaso sanguíneo, este último adquiere un trayecto que recorre la cúpula de la protrusión quedando la pared vascular separada del lumen intestinal solo por la mucosa. Con el tiempo, el vaso sanguíneo es expuesto constantemente a daño desde el lumen colónico, lo que genera un engrosamiento de la íntima y un adelgazamiento de la media, resultando en una debilidad de la pared de la arteria que la predispone a ruptura con el consiguiente sangrado hacia el lumen. Cabe destacar que generalmente el sangrado diverticular ocurre en ausencia de diverticulitis.

3. Diverticulitis

El desarrollo de inflamación diverticular es secundario a microperforación de un divertículo. Antiguamente se creía que esta microperforación estaba determinada por un aumento de la presión diverticular debido a la obstrucción del cuello del divertículo (*i.e.* fecalitos, partículas de alimento). Sin embargo, actualmente existe evidencia que la microperforación diverticular está mediada por la erosión de la pared debido al aumento de la presión intraluminal.. Por lo general, la inflamación que genera la microperforación es restringida a la grasa pericólonica limitando la reacción inflamatoria. Sin embargo, abscesos y fístulas a órganos adyacentes pueden ocurrir secundario a la extensión de la inflamación local. En algunos casos la reacción inflamatoria puede llevar a la perforación intestinal propiamente tal con peritonitis secundaria.

4. Colitis peridiverticular

Coresponde a la inflamación de la mucosa que circunda al divertículo sin comprometer el orificio diverticular (a diferencia de la diverticulitis en que el pilar central es la inflamación del divertículo mismo). La patogénesis de este cuadro no está dilucidada del todo. Se propone que la etiología es multifactorial y se relacionaría con prolapso mucoso, estasia fecal e isquemia localizada. Otros teorías exponen como factores alteraciones de la microbiota intestinal y la inflamación crónica del colon.

5. Enfermedad Diverticular no complicada

Esta condición consiste en la presencia de dolor y constipación crónica recurrente sin evidencias de complicación. Se generaría por alteración de la motilidad colónica (*i.e.* menor contractilidad en segmentos del colon con divertículos, densidad reducidad de células de Cajal, entre otras), por hipersensibilidad visceral (determinada por un aumento de los neuropéptidos y alteraciones en la inervación entérica) y alteración de la

mircobióta intestinal determinada por sobrecrecimiento de bacterias en el lumen de los divertículos.

Clínica y Diagnóstico

La historia natural de la enfermedad diverticular se representa en la Figura 2:

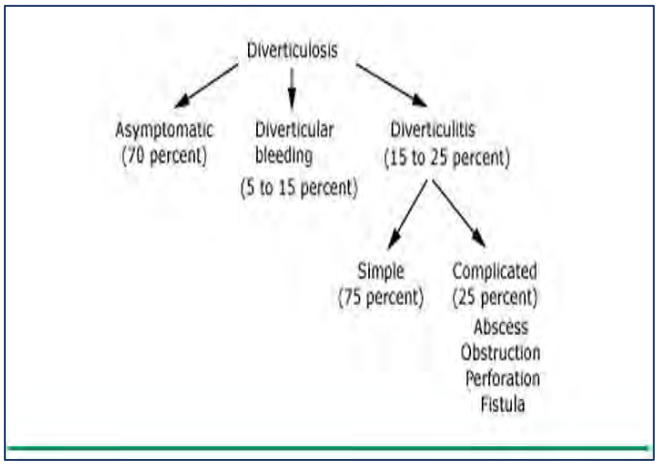


Figura 2. Historia Natural de la Enfermedad Diverticular (*UptoDate*).

1. Diverticulitis

La *diverticulitis*, como ya lo mencionamos, se define como la inflamación debido a la microperforación de un divertículo. Por su parte, la *diverticulitis complicada* se define por la presencia de una o más de la siguientes condiciones: obstrucción intestinal, fístula, absceso o perforación.

Clínica. El síntoma característico de la diverticulitis no complicada es el dolor abdominal; el cual se sitúa la mayoría de las veces en el cuadrante inferior izquierdo, debido a que la porción del colon que con mayor frecuencia se compromete es el colon sigmoides. No obstante, los pacientes pueden presentar dolor en el cuadrante inferior derecho en el caso de tener un colon sigmoides redundante o, mucho menos común, cuando se presentan con una diverticulitis cecal. El dolor por lo general es constante y moderado a intenso. Las náuseas y vómitos se ven en aproximadamente el 50% de los pacientes debido a obstrucción intestinal o a íleo por la inflamación peritoneal. La fiebre si está presente es en general baja. En el examen abdominal es posible palpar una masa dolorosa en aproximadamente el 20% de los pacientes a causa de la inflamación pericolónica o un absceso peridiverticular. Además, la diverticulitis se puede asociar a cambios en el tránsito intestinal: 50% de los pacientes se presentan con constipación y otro 30% con diarrea. La hematoquezia es infrecuente, pero podríamos encontrar un test de sangre oculta en deposiciones positivo.

Diverticulitis complicada. Aproximadamente el 25% de los pacientes con diverticulitis tienen asociada alguna complicación. Un 20-40% de los pacientes tienen brotes recurrentes de diverticulitis, sin embargo, esto no aumenta el riesgo de complicaciones en cada brote. Inestabilidad hemodinámica con hipotensión y shock pueden ser vistas en contexto de perforación intestinal y peritonitis secundaria, presentándose además con signos de irritación peritoneal.

Entre las complicaciones encontramos:

- Abscesos diverticulares: ocurren en aproximadamente el 17% de los pacientes hospitalizados por diverticulitis aguda. Los síntomas son similares a los de una diverticulitis y se sospecha en pacientes que no presentan mejoría sintomática o disminución de la fiebre después de 3 días de tratamiento antibiótico adecuado.

- Obstrucción Intestinal: durante un cuadro de diverticulitis aguda, el paciente se puede complicar con una obstrucción colónica parcial debido al estrechamiento luminal secundario a la inflamación pericolónica o a compresión extrínseca por un absceso diverticular. Sin embargo, obstrucciones completas son raras en diverticulitis aguda y generalmente se observan en inflamación diverticular recurrente. Dependiendo del grado y del sitio de obstrucción los pacientes cursarán con dolor abdominal, distensión del abdomen, náuseas, vómitos, constipación y falta de expulsión de gases. Cabe resaltar que los ruidos hidroáereos pueden estar aumentados o disminuidos según el momento en que se pesquiza el cuadro.

- Fístula: la inflamación que se genera en una diverticulitis puede llevar a la formación de una fístula entre el colon y órganos adyacentes. Esto ocurre en el 20% de los pacientes que necesitan tratamiento quirúrgico y el órgano que con más frecuencia se afecta es la vejiga. La clínica de una fístula colovesical incluye neumaturia, fecaluria y disuria. Por otra parte, también pueden ocurrir fístulas colovaginales con descarga de gas y/o heces por la vagina.

- Perforación Intestinal: la perforación intestinal con peritonitis generalizada resulta de la ruptura de un absceso diverticular hacia la cavidad peritoneal o la ruptura libre de un divertículo inflamado provocando la contaminación del peritoneo con material fecal. El cuadro ocurre solo en el 1-2% de los pacientes con diverticulitis pero su mortalidad alcanza el 20%. La clínica consiste en los síntomas y signos clásicos de irritación peritoneal generalizada.

Laboratorio. Los pacientes con diverticulitis pueden presentar leucocitosis leve, pero el hemograma puede estar dentro de rangos normales hasta en un 45% de los afectados. La amilasa pueden estar levemente elevada sobre todo en casos de

perforación intestinal y peritonitis. Debido a la inflamación por contigüidad de las vías urinarias el sedimento de orina puede mostrar piuria aséptica; si el urocultivo muestra la presencia de flora intestinal polimicrobiana es sugerente de fístula colovesical.

Imágenes.

- Tomografía axial computarizada (TAC): la sensibilidad y especificidad del TAC para el diagnóstico de diverticulitis aguda es 94% y 99%, respectivamente. Es el examen de elección. Los hallazgos sugerentes de diverticulitis son: engrosamiento de la pared colónica (>4 mm), incremento en la densidad o atenuación de la grasa pericolónica secundario a la inflamación y la presencia de un divertículo colónico (Figura 3).

El TAC de abdomen además puede visualizar si una diverticulitis está complicada:

- Absesos: se identifican como colecciones de fluido rodeadas de un área con cambios inflamatorios. El centro de la colección puede tener niveles hidroaéreos, aire, o tejido atenuado representando restos necróticos.
- Obstrucción intestinal: se visualizan las asas dilatadas con niveles hidroaéreos proximales al área de inflamación pericolónica.
- Fistula: se observa aire en otros órganos que no son el intestino ni la pared abdominal.
- Perforación intestinal con peritonitis asociada: se puede observar aire en la cavidad peritoneal (pneumoperitoneo).

- Ecotomografía abdominal: la sensibilidad y especifidad de este examen es similar al TAC, teniendo como ventajas su disponibilidad, bajo costo y que no utiliza radiación. No obstante, es operador dependiente, puede disminuir su rendimiento en pacientes obesos y no puede excluir otras causas de dolor abdominal. Los hallazgos sugerentes de diverticulitis son una zona de inflamación peridiverticular hipoecogénica, abscesos murales y peridiverticulares con o sin burbujas de aire, engrosamiento de la pared intestinal (> 4 mm) en la zona de mayor sensibilidad en el examen y la presencia de divertículos en los segmentos intestinales adyacentes a la zona de dolor.

Las complicaciones de una diverticulitis también se pueden pesquisar con este examen. Los abscesos se ven como masas anecogénicas que en su centro contienen detritus ecogénicos. Los hallazgos sugerentes de una fístula son la presencia de un área hipoecogénica cerca del divertículo inflamado asociado a burbujas de aire en la vejiga, vagina o pared abdominal.

- Enema contrastado: Este examen tiene menor sensibilidad y especificidad que el TAC y no puede descartar otras causas de dolor abdominal. Por lo tanto, su uso es poco habitual y se utiliza en caso de no contar con los otras imágenes descritas. La presencia de contraste extravasado esbozando una cavidad abscedada, un absceso intramural, un tracto sinusal o una fístula son sugerentes de diverticulitis aguda. El uso de bario y aire como contraste (doble contraste) está contraindicado por el riesgo de perforación intestinal (Figura 4).

Figura 3. TAC de abdomen de paciente con diverticulitid aguda. La flecha señala induración leve del tejido adiposo pericolónico, la flecha punteada muestra engrosamiento del mesocolon sigmoides y las cabezas de flechas muestran divertículos. *Obtenidad de UptoDate*

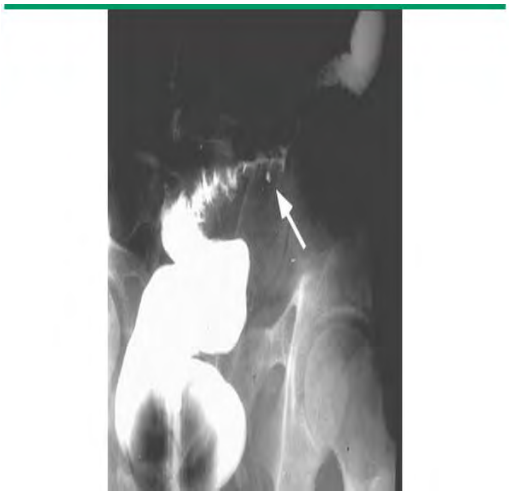


Figura 4. Enema contastado de un paciente con diverticulitis en colon sigmoide donde se evidencia espasmo, rigidez, engrosamiento mural y falta de distensibilidad de la zona comprometida. La flecha muestra un divertículo. *Obtenida de UptoDate*

-Resonancia Magnética: no hay estudios que comparen la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética (RM) respecto del TAC. Si bien la RM tiene la ventaja de evitar la exposición a radiación, en instituciones donde se disponen de ambos recursos se prefiere el TAC por ser más expedito. Los hallazgos sugerentes de diverticulitis en una RM son el engrosamiento de la pared colónica, la presencia de divertículos, exudados pericolónicos y edema.

- Radiografía: en el 30-50% de los pacientes con diverticulitis se pueden encontrar anomalidades en la radiografía de abdomen, entre estos encontramos: niveles hidroaéreos, dilatación intestinal y aumento de la densidad de partes blandas debido a abscesos. En un 3-12% de los pacientes con diverticulitis complicada se puede ver neumoperitoneo en la radiografía de tórax.

La colonoscopía no está indicada en un cuadro de diverticulitis aguda, dado que existe un alto riesgo de perforación y sepsis. Si el paciente no cuenta con una colonoscopía previa debe ser realizada 6 semanas después del episodio de diverticulitis para descartar patología neoplásica.

Diagnóstico Diferencial. Dentro de las patologías que debemos considerar encontramos: colitis isquémica, cáncer colorrectal, apendicitis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis infecciosa, nefrolitiasis y patologías ginecológicas (absceso tuboovárico, quiste ovárico, torsión ovárica, embarazo ectópico).

2. Sangrado diverticular

Este tipo de sangrado es la causa más frecuente de hemorragia digestiva baja. A diferencia de la diverticulitis que ocurre fundamentalmente en el colon izquierdo, el sangrado diverticular ocurre en el 50-90% de las veces en el colon derecho. Es autolimitado en el 75% de las ocasiones; no obstante, el riesgo de recurrencia es de un 20-40%. Después de un segundo episodio de sangrado el riesgo de un tercer episodio es de 20-50%.

Clínica. La presentación clínica habitual de los pacientes es la presencia de hematoquezia autolimitada con escaso o nulo dolor abdominal. La sangre proveniente del colon izquierdo por lo general tiende a ser rojo brillante, mientras que la del colon derecho usualmente aparece más oscura o marrón. La sangre actúa como catártico dando origen a distensión abdominal y en ocasiones a dolor tipo cólico y urgencia defecatoria. Una menor proporción de pacientes pueden presentar hematoquezia masiva y persistente que puede manifestarse con ortostatismo o síncope. En el examen físico los pacientes pueden encontrarse normotensos si el sangrado es autolimitado o con taquicardia e hipotensión si el sangrado es persistente y masivo. El examen abdominal usualmente es anodino, aunque podríamos encontrar sensibilidad a la palpación y sangre (fresca u oscura) en el tacto rectal.

Laboratorio. Incialmente la hemoglobina y hematocrito no disminuyen a pesar del sangrado agudo. Después de 24 hrs o más, se produce hemodilución por reabsorción renal de sodio y agua o administración de soluciones de reanimación provocando anemia normocítica normocrómica de variable magnitud.. A diferencia de los sangrados por hemorragia digestiva alta, el índice Nitrógeno ureico/Creatininemia no está elevado.

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial. Una vez que el paciente está con hemodinamia estable y se ha excluido una fuente alta de sangrado gastrointestinal si es pertinente, el examen de elección para el diagnóstico de sangrado diverticular es la colonoscopía. Este examen permite localizar el sitio de sangrado y ofrece la posibilidad de terapia endoscópica. Si la colonoscopía no arroja resultados concluyentes, un angioTAC es el examen de elección.

El diagnóstico diferencial de este cuadro es amplio e incluye hemorragia digestiva alta masiva, cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal, úlceras solitarias de recto, angiectasias y sangrado hemorroidal.

Tratamiento

1. Diverticulitis

Los criterios para realizar el tratamiento hospitalizado son (Tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones de Hospitalización.

Indicaciones de Hospitalización
Mala adherencia a tratamiento
Dolor abdominal intenso o refractario a analgesia
Fiebre >39°C
Mala tolerancia oral
Presencia de comorbilidades o descompensaciones de las mismas
Mala red de apoyo
Acceso limitado a servicio de salud

Antibióticos. Uno de los pilares de tratamiento son los antibióticos. El tratamiento es de 10-14 días dependiendo de la gravedad de la presentación y de la evolución clínica. La cobertura antibiótica debe dirigirse a los gérmenes más comunes: bacilos gram negativos y anaerobios (principalmente *E. Coli* y *B. Fragilis*). Algunas de las combinaciones de elección incluyen una quinolona asociada a metronidazol o amoxicilina-ácido clavulánico. La elección dependerá de los antecedentes del paciente respecto del uso previo de antibióticos y alergias El esquema más utilizado es ciprofloxacino 500 mg cada 12 hrs v.o asociado a metronidazol 500 mg cada 8 hrs v.o. Si el paciente es intolerante a metronidazol, clindamicina es una alternativa aceptable. Para aquellos pacientes alérgicos al metronidazol y a los betalactámicos, moxifloxacino tienen una cobertura contra gram negativos y anaerobios apropiada. Los pacientes en que se indica hospitalización, debieran iniciar un régimen terapéutico endovenoso. Independiente del esquema antibiótico utilizado, se debe ajustar la terapia con el resultado de cultivos y antibiograma en caso de estar disponibles. Todo paciente que no mejora dentro de 2-3 días de iniciada la terapia antibiótica debería ser evaluado en busca de una complicaición.

Recomendaciones Dietéticas. A los pacientes tratados de forma ambulatoria se le debería indicar dieta líquida al menos los primeros 2-3 días. Si existe mejoría clínica se puede progresar en el régimen. Asímismo, los paciente que son hospitalizados pueden ingerir un régimen líquido o cero dependiendo de la gravedad y sintomatología.

Cirugía. La cirugía no es un procedimiento de primera línea en el tratamiento de la diverticulitis, pero se debería considerar en algunas condiciones descritas en la Tabla 2.

Tabla 2. Indicaciones Absolutas y Relativas de Cirugía

Indicaciones Absolutas	Indicaciones Relativas
Complicaciones como peritonitis, abscesos (que no se puedan drenar vía percutánea), fístula u obstrucción.	Estenosis sintomática
Deterioro Clínico a falla de respuesta a tratamiento	Inmunodepresión
Episodios recurrentes	Diverticulitis derecha
Síntomas intratables con terapia médica	Paciente joven
Imposibilidad de descartar un carcinoma	

2. Sangrado Diverticular

Reanimación. La reanimación debe iniciarse desde el ingreso del paciente al hospital y no se debe retrasar por el proceso diagnóstico. Incluye obtener accesos venosos apropiados (dos vías #14-16), evaluar la necesidad de fluidos y hemoderivados y corregir las coagulopatías.

Terapia Endoscópica. Todo paciente que se presenta con HDB debería acceder a una colonoscopía. Si se localiza el sitio de sangrado se puede intentar terapia endoscópica. En pacientes donde se identifica sangrado activo, el tratamiento incluye inyección submucosa de epinefrina asociado a terapia mecánica (endoclips) o termocoagulación. (Figura 5).

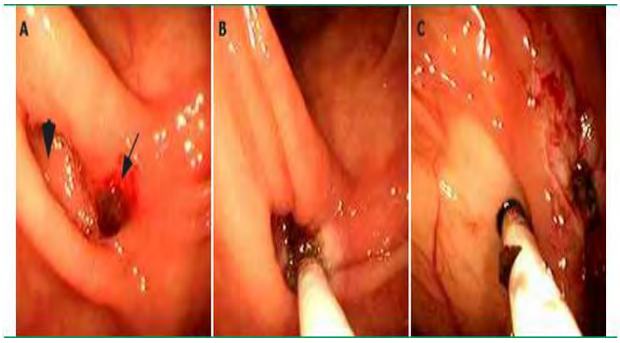


Figura 5. Imágenes endoscópicas de tratamiento de sangrado digestivo bajo por divertículos. La flacha indica un vaso sanguíneo rezumante y la cabeza de flecha el incio de un divertículo. *Imagen obtenida de UptoDate.*

Angiografía. La angiografía es 100% específica pero su sensibilidad varía con el patrón de sangrado de 30-47%, pudiendo detectar sangrados mayores de 0.5 ml/min. La angiografía es una alternativa de tratamiento cuando la colonoscopía no identifica el sitio de sangrado o las terapias endoscópicas fallan. Típicamente se realiza un angioTAC previo a la angiografía para ayudar a identificar el sitio de sangrado. Una vez que se identifica el sitio de la lesión se pueden aplicar vasoconstrictores o hacer embolización. Si bien se logra hemostasia en el 95% de los pacientes, el resangrado es un problema frecuente.

Cirugía. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico para un sangrado de origen diverticular son (Tabla 3):

Tabla 3. Indicaciones de cirugía.

Indicaciones de Cirugía
Falla de terapias endoscópicas y angiográficas
Inestabilidad hemodinámica a pesar de reanimación activa
Episodios recurrentes de hemorragia diverticular (en pacientes que no tienen comorbilidades)

La primera opción quirúrgica es una colectomía segmentaria donde se reseca el segmento de colon donde está el sitio de sangrado (localizado por colonoscopía o angiografía). Si el sitio de sangrado no puede ser localizado previo a la colectomía segmentaria, se puede realizar una laparotomía exploratoria la cual puede ser apoyada por una colonoscopía intraoperatoria. En caso de pacientes que continúen sangrando sin un sitio de sangrado identificable se puede realizar una colectomía subtotal asociada a una ileostomía terminal y un muñón rectal (usualmente el paciente está muy inestable para realizar una anastomosis). La resección segmentaria "a ciegas" está contraindicada, ya que se asocia con altas tasas de resangrado, así como morbilidad y mortalidad muy altas.

Pronóstico y Complicaciones

Después de un primer episodio de diverticulitis aproximadamente un 20-40% tienen recurrencias. Los factores de riesgo mayores para recurrencia son absceso retroperitoneal en el episodio inicial, historia familiar de diverticulitis y más de 5 cm de colon afectado en el primer episodio. Los pacientes con diverticulitis derecha tienen menos riesgo de recurrencia. Una pequeña porción de pacientes no siguen el patrón común de resolución después de la terapia antibiótica o quirúrgica, desarrollando lo que se conoce como Diverticulitis Latente; la cual consiste en dolor abdominal crónico en el cuadrante inferior izquierdo asociado a alteraciones el tránsito intestinal o sangrado.

En cuanto al pronóstico de hemorragia diverticular, como se mencionó anteriormente un 75% de los episodios ceden espontáneamente teniendo una tasa de recurrencia de 20-40%. Después de un segundo episodio de hemorragia diverticular el riesgo de desarrollar un tercer evento asceinde hasta un 50%.

Referencias Consultadas

1. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Trichopoulos DV, Willett WC. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. Am J Clin Nutr. 1994;60(5):757.
2. Jacobs DO. Clinical practice: Diverticulitis. N Engl J Med. 2007 Nov;357(20):2057-66
3. Laméris W, van Randen A, Bipat S, Bossuyt PM, Boermeester MA, Stoker. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. J Eur Radiol. 2008 Nov;18(11):2498-511. Epub 2008 Jun 4.
4. Wilkins T, Baird C, Pearson AN, Schade RR. Diverticular bleeding. Am Fam Physician. 2009 Nov;80(9):977-83.
5. Janes SE, Meagher A, Frizelle FA. Management of diverticulitis. BMJ. 2006 Feb;332(7536):271-5.
6. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. Fourth Edition. Editor-in-Chief Stephen C. Hauser, MD. Consultant, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Associate Professor of Medicine, College of Medicine, Mayo Clinic
7. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. Lancet. 2004 Feb 21;363(9409):631-9.
8. Maconi G , Barbara G , Bosetti C , Cuomo R , Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2011 Oct;54(10):1326-38.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Carolina Núñez Palma
Cristián Hernández Rocha
Manuel Álvarez Lobos

Resumen

Existen dos tipos de diarrea asociada a antibióticos: las que son secundarias a una acción directa de los antibióticos y la diarrea asociada a *C. difficile*. Esta última tiene gran importancia para el clínico, ya que presenta un amplio espectro de gravedad, pudiendo tener un curso complicado, con colectomía o muerte. El tratamiento consiste principalmente en terapia antibiótica con metronidazol o vancomicina según la gravedad de la enfermedad, existiendo potenciales recurrencias después del primer episodio. Dado que *C. difficile* es un patógeno esencialmente asociado a la atención de salud, la prevención de la transmisión de este patógeno por el equipo de salud es esencial.

Definición

La diarrea asociada a antibióticos es aquella que se produce durante o posterior al uso de antibióticos. Se puede separar en dos grandes grupos: la diarrea simple por antibióticos y la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

El primer grupo corresponde generalmente a una diarrea leve a moderada, con síntomas sistémicos ausentes o leves. Estos cuadros diarréicos tienen como característica ser dosis-dependientes y en general ceden con la suspensión del medicamento. Existen varias causas que explican este cuadro:

- Alteración en el metabolismo de carbohidratos y sales biliares en el intestino por compromiso de la microbiota intestinal, lo que provoca una diarrea de tipo osmótica que cede con la suspensión del antibiótico.
- Efecto directo de los antibióticos en el tracto digestivo, como es el caso de la eritromicina que aumenta el vaciamiento gástrico, amoxicilina/ácido clavulánico que aumenta la motilidad intestinal y las penicilinas que producen colitis segmentaria.
- Infección por patógenos diferentes a *C. difficile*, tales como *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Cándida spp.* o *Salmonella spp.* que se multiplican a causa de la alteración de la microbiota habitual del intestino, normalmente capaz de frenar el crecimiento de estos microorganismos.
- Hipersensibilidad a antibióticos con manifestaciones intestinales.

El segundo grupo corresponde a la DACD. *C. difficile* es una bacteria gram positiva anaeróbica estricta, esporuladora y productora de toxinas. En condiciones normales *C. difficile* es mala competidora con otros microorganismos presentes en el colon lo cual impide su desarrollo; sin embargo, la disbacteriosis del colon producida por el uso de antibióticos permite la transformación de las esporas (resistentes a todos los antibióticos conocidos) en células vegetativas las cuales son capaces de alterar el epitelio colónico mediante la producción de toxinas. Estas toxinas son responsables de las manifestaciones clínicas que van desde cuadros de diarrea leve sin síntomas sistémicos hasta una colitis fulminante que puede derivar en colectomía y/o muerte del paciente.

En este texto se revisará la DACD.

Epidemiología

Se estima que entre un 5 y un 25% de las personas que están en tratamiento antibiótico tendrán un cuadro diarreico en relación a su uso. De éstos un 20 a 30% tiene como etiología *C. difficile* y si consideramos las colitis (con inflamación del colon) por antibióticos, la cifra aumenta a 50 a 75 %. La mayoría de los casos se dan en pacientes hospitalizados o usuarios de antibióticos, por lo que se considera en general como una infección asociada a la atención de salud (IAAS). En la última década se ha observado un aumento de los casos ambulatorios y sin factores de riesgo para DACD. Este hecho es particularmente relevante en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa (EII), en quienes se debe buscar *C. difficile* incluso en ausencia de factores de riesgo.

La prevalencia de *C. difficile* depende de la población estudiada. Los portadores asintomáticos de esta bacteria fluctúan entre un 3 y 5% de la población general, mientras que en pacientes hospitalizados la cifra se eleva hasta un 25% después de 2 semanas de hospitalización. De éstos, sólo un tercio tendrán manifestaciones clínicas, correspondiendo a aproximadamente

0,1 a 2% de pacientes por día de hospitalización. La letalidad de esta afección es de un 1-5%.

Desde fines de los años 90 se ha visto un aumento de casos graves, mayor resistencia a las terapias convencionales y un aumento en la mortalidad asociada a esta enfermedad. Se atribuyen estos cambios a la aparición de una cepa epidémica llamada NAP1/BI/027, ya reconocida desde los años 80, la cual es capaz de producir hasta 10 veces más toxinas que la cepa toxigénica común. Esta cepa epidémica ribotipo 027 ha sido identificada en Latinoamérica y recientemente en nuestro país.

Etiopatogenia y Fisiopatología

1. Patogenia

La trasmisión de *C. difficile* entre personas es por vía fecal-oral. Las esporas son el factor de transmisión y persistencia de *C. difficile*. Estas son excretadas por las heces de pacientes portadores permaneciendo en el ambiente para posteriormente ser ingeridas por el nuevo huésped. En el ambiente son resistentes a altas temperaturas, a la desecación y al alcohol. Productos en base a cloro y amonio cuaternario son capaces de destruir las esporas. Se considera que el tracto digestivo del ser humano es el reservorio más importante de esta bacteria. Dentro del colon las esporas tienen mecanismos de adherencia al epitelio y de evasión de la acción de macrófagos lo cual explicaría en parte su persistencia. En el huésped colonizado por *C. difficile*, la disbacteriosis relativa del colon provocada por el uso de antibióticos permite que las esporas de esta bacteria germinen, proliferen y produzcan toxinas dando lugar al cuadro clínico.

C. difficile tiene como principal factor de virulencia la producción de 2 exotoxinas: la toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina. La minoría de las cepas son no toxigénicas, es decir incapaces de producir toxinas y por lo tanto enfermedad.

Ambas toxinas actúan glicosilando proteínas Rho del citoesqueleto de los enterocitos y alterando las uniones estrechas y de esta forma la barrera epitelial intestinal (Figura 1). Una vez alterada la barrera epitelial, la toxina A se adhiere a la superficie de las células epiteliales, es traslocada al lado basolateral produciendo la activación de células inflamatorias que liberan una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF-alfa, leucotrienos y prostaglandinas que inducen inflamación en la pared colónica.

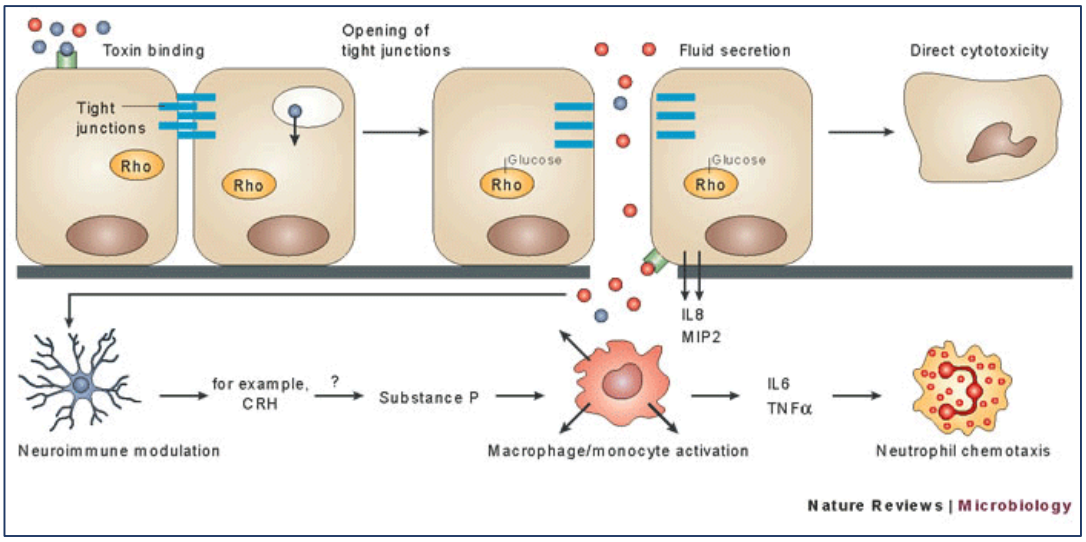


Figura 1. Patogenia de *C. difficile* (*Aktories K., et al. Nat Rev Microbiol 2005; 3: 397-410*).

La toxina B tiene una función similar, pero es 10 veces más potente que la A, lo que explica que cepas que sólo presentan la toxina B sean igual de patógenas que las que presentan las dos toxinas. Ambas toxinas son capaces de producir quimiotaxis de neutrófilos, que sumado a la gran cantidad de citoquinas producen una migración de células inflamatorias. El depósito de estas células en la superficie epitelial, junto a células intestinales muertas, detritus y otros productos de la inflamación forman una lesión microscópica con aspecto de volcán denominada pseudomembrana. Cuando la inflamación es intensa estas pseudomembranas pueden ser observadas macroscópicamente a través de la colonoscopía como placas amarillentas o blanquecinas de 3 a 9 mm (Figura 2). La colitis pseudomembranosa es en el 95% de los casos producida por *C. difficile*. Otra causa mucho menos frecuente es la colitis isquémica.

Cabe destacar que la cepa hipervirulenta NAP1/BI/027 tiene 3 factores que le dan esta característica: el primero es que es capaz de secretar hasta 10 veces mayor cantidad de toxinas que las cepas normales. La segunda característica es que presenta una toxina binaria, presente en tan solo un 6% de las otras cepas no epidémicas que ha demostrado actividad enterotóxica *in vitro*, pero no se ha comprobado su real importancia en la patogenia *in vivo*. Por último, esta cepa es resistente a fluoroquinolonas.

1. Factores de riesgo

Los síntomas se presentan generalmente durante la segunda a tercera semana desde el inicio del antibiótico; sin embargo, hasta en un tercio de los casos la diarrea se inicia una vez discontinuados hasta meses después de la suspensión.

Los factores de riesgo para DACD se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales factores de riesgo para diarrea por *C. difficile*.

Factor de riesgo	Comentarios
Uso previo de antibióticos	El riesgo aumenta a mayor duración y número de antibióticos.
Uso de agentes antineoplásicos	Dado por la inmunosupresión y mucositis
Hospitalización previa, institucionalización, atención de salud.	Multifactorial, debe ser al menos por tres días y hasta 3 meses. Cada vez más común la adquisición en la comunidad.
Edad avanzada	> 60- 65 años aumenta 10 veces el riesgo
Enfermedad concomitante importante	Cáncer, nefropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, sida, inmunosupresión
Manipulación gastrointestinal	Cirugía digestiva, enemas, alimentación por sonda nasoenteral y procedimientos endoscópicos
Disminución del pH gástrico	Inhibidores de la bomba de protones tienen un RR entre 1,4 y 2,75. los bloqueadores de histamina 2 también podrían tener este efecto.

Los antibióticos que más se relacionan con DACD son clindamicina, fluoroquinolonas, penicilina y cefalosporinas. En cambio, los más seguros son aminoglicósidos, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclinas y vancomicina. Sin embargo, es importante recalcar que cualquier antibiótico puede provocarla.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables; sin embargo, el síntoma primordial es la diarrea. Rara vez pacientes con megacolon o íleo podrían no tener diarrea y sólo tener manifestaciones sistémicas.

En general en los exámenes de laboratorio básicos se puede observar leucocitosis, aumento de la proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación (VHS) aumentada.

El cuadro clínico se clasifica de acuerdo a la gravedad como leve-moderado, grave y grave complicado.

1. Cuadro leve-moderado

Caracterizados por diarrea de variable cuantía que en general no presenta sangre. Se puede acompañar de náuseas, anorexia o síntomas sistémicos.

2. Cuadro grave

Presenta diarrea en general profusa asociada a sensibilidad abdominal y síntomas sistémicos de mayor importancia como fiebre, calofríos y compromiso del estado general. También puede presentar colitis en la tomografía computarizada (TC) (Figura 3) y/o colitis pseudomembranosa en la colonoscopía (figura 2). No existe a la fecha una definición exacta de IACD grave, sin embargo la mayoría de las guías concuerdan en que aquellas en que los pacientes presentan fiebre, leucocitosis igual o mayor de 15.000/ul, deterioro de la función renal (aumento de la creatininemia igual o mayor del 50%) o hipoalbuminemia (albúmina menor de 3 g/dl), son graves. Múltiples scores de gravedad han sido desarrollados; sin embargo, su utilidad clínica

es cuestionable. Una de las manifestaciones de la IACD grave es la colitis pseudomembranosa (Figura 2), en la cual es característica la presencia de fiebre, náuseas, dolor y distensión abdominal con una colonoscopía que muestra las pseudomembranas características.

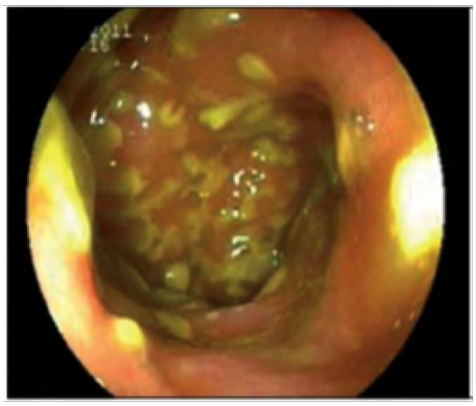


Figura 2. Colitis pseudomembranosa en la colonoscopía (*Hernández-Rocha C., et al. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (4): 434-445*)

3. Cuadro grave complicado

También llamada colitis fulminante, se presenta con compromiso hemodinámico (hipotensión), íleo, megacolon o aumento del lactato sérico. El megacolon tóxico es la manifestación más grave de la DACD, con dilatación del colon y síntomas de toxicidad grave.

Diagnósticos diferenciales

Se muestran los más importantes en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de la DACD.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Cáncer colorectal
Trastorno digestivo funcional
Diarrea infecciosa de otro origen: Shigella, Salmonella, Campylobacter, E. Coli enterotoxigénica, etc.
Isquemia intestinal
Obstrucción intestinal

Diagnóstico

La DACD se sospecha cuando existe en el contexto clínico adecuado (uso de antibióticos, hospitalización; aunque a veces estos antecedentes pueden estar ausentes) diarrea con 3 o más evacuaciones líquidas por 24 horas o más. El diagnóstico es confirmado con la detección de la bacteria o sus productos. Estos métodos son resumidos en la Tabla 4. El diagnóstico a través de la colonoscopía con observación de pseudomembranas (Figura 2) actualmente es menos frecuente debido a la mayor sensibilidad de los métodos diagnósticos no invasivos. Además, su realización en el escenario de colitis grave aumenta el riesgo de megacolon tóxico.

1. Detección de *C. difficile*

Se han desarrollado diversos test para identificar este patógeno, que se describen en la tabla 3.

Neutralización de toxina en cultivos celulares. Detecta presencia de toxina B. En este método cultivos celulares de fibroblastos o células VERO son inoculadas con sobrenadante de heces del paciente y se evalúa si hay citotoxicidad a través del cambio en la forma de las células (balonización). Tiene una alta sensibilidad y especificidad, aunque recientes estudios muestran que la sensibilidad puede estar disminuida por la labilidad de la toxina al medio. Las desventajas son que se necesita 2 a 3 días para obtener el resultado, es costoso y poco accesible.

Cultivo toxigénico. Es altamente sensible y específico y es considerado actualmente como el *Gold standard.* Identifica agentes toxigénicos y además permite evaluar el tipo de cepa en caso de epidemias. No se utiliza de forma rutinaria ya que se requieren 2 a 5 días para obtener resultados, requiere cultivo anaerobio y laboratorio especializado. Es el test recomendado como referencia para evaluar el rendimiento de nuevos ensayos.

Enzimoinmunoanálisis (EIA) de toxinas. Permite distinguir pacientes con toxina A y B o sólo A. Tiene una buena especificidad (99%), son rápidos (2 a 6 horas) y baratos. Sin embargo, su sensibilidad está entre 50 y 75%. Múltiples estudios han mostrado su baja sensibilidad comparado con ensayos moleculares.

Tabla 3. Ensayos diagnósticos de *C. difficile* y sus características.

Test	Detecta	Ventajas	Desventajas
Prueba de citotoxicidad directa	Toxina B	Es específica.	Requiere cultivos celulares, laboratorio especializado, es lenta y de alto costo.
Cultivo toxigénico	Cepas de C. difficile toxigénicas	Sensible y específica, permite tipificar cepas. Gold estándar	Requiere cultivo anaerobio en laboratorio especializado, demora 2 a 5 días y es de alto costo.
EIA de toxinas	Toxinas A y B o sólo A	Rápido, ampliamente disponible, barato.	Baja sensibilidad
EIA de glutamato deshidrogenasa	Enzima glutamato deshidrogenasa bacteriana	Rápido, barato	Baja especificidad
Métodos moleculares: RPC, LAMP	Toxinas B con o sin A	Son sensibles y específicos, rápidos.	Son costosos y menos accesibles.

EIA: enzimoinmunoanálisi; RPC: reacción de polimerasa en cadena; LAMP: *Loop-mediated isothermal amplification*

Algoritmo en base a EIA para detectar glutamato deshidrogenasa (GDH). Esta enzima es parte constitutiva de cepas de *C. difficile* toxigénicas y no toxigénicas, por lo que si el test resulta positivo demuestra sólo la presencia de la bacteria, sea o no patogénica. Si bien tiene alta sensibilidad, este ensayo requiere de una confirmación con un test que evidencie la presencia de toxinas como enzimoinmunoensayo de toxina o reacción de polimerasa en cadena (RPC). Tiene como ventaja su rapidez, fácil de usar y de bajo costo, sin embargo, tiene poca especificidad con hasta 15% de falsos negativos.

Ensayos moleculares. Existen dos métodos moleculares basados en amplificación de ácidos nucleicos, el denominado LAMP (por su sigla en inglés *Loop-mediated isothermal amplification*) el cual amplifica el locus de la toxina A, con respuesta en 1 hora y sensibilidad y especificidad de 98%. Por otra parte, la RPC amplifica el gen que codifica le toxina B. Ambos métodos se basan en la detección rápida en heces (1 a 3 horas) y poseen una alta sensibilidad y especificidad, en general superan el 95%. Dada su alta sensibilidad es importante considerar que al igual que en otros métodos el paciente tiene que tener clínica compatible para ser testeado (diarrea significativa, es decir al menos 3 deposiciones líquidas en 24 horas) para así evitar la detección de portadores asintomáticos que no se benefician de tratamiento antibiótico. Posibles excepciones serían aquellos pacientes con íleo o megacolon que no tienen diarrea en cuyo caso la muestra se obtiene a través de hisopado rectal.

En general, no se recomienda repetir exámenes de detección, ya que esta conducta no ha demostrado aumentar la sensibilidad e incrementa los costos.

En general en Chile se utiliza el EIA de toxinas por su menor costo. Sin embargo múltiples centros ya disponen de ensayos moleculares. En caso de no tener estos últimos disponibles por su mayor costo, algoritmos basados en GDH deberían ser utilizados.

2. Imágenes y colonoscopía

La indicación de radiografía simple de abdomen o TC de abdomen (figura 3) se reserva para cuadros graves donde se sospechan complicaciones como íleo, megacolon o perforación. Nos puede sugerir una etiología inflamatoria-infecciosa pero el diagnóstico de DACD debe ser confirmado por los estudios microbiológicos señalados previamente.

Dado el perfeccionamiento de los métodos microbiológicos no invasivos para la detección de *C. difficile*, la colonoscopía es poco utilizada actualmente para el diagnóstico de DACD. Se debe considerar en casos de alta sospecha y ensayo microbiológico negativo (sobre todo con ensayos de menor sensibilidad) o para buscar causas alternativas de diarrea.

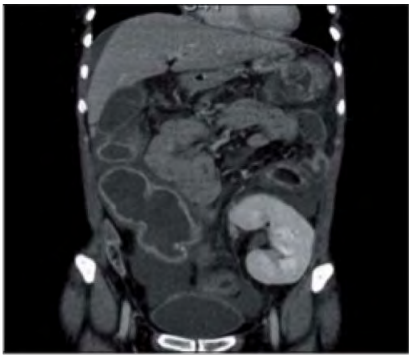


Figura 3. TC de abdomen con contraste: pancolitis secundaria a *C. difficile* en paciente con trasplante renal (Fuente: Hernández-Rocha C., *et al.* Rev Chilena Infectol 2012; 29 (4): 434-445)

Tratamiento

Como en cualquier cuadro de diarrea infecciosa es fundamental considerar el estado hemodinámico e hidroelectrolítico, con corrección oportuna de las anormalidades. El uso de antidiarréicos está contraindicado dado el riesgo de desencadenar megacolon tóxico.

1. Primer episodio

Una vez diagnosticada la DACD, si es posible, se debe suspender el antibiótico causante de la enfermedad. Algunos cuadros leves pueden remitir tras la suspensión del fármaco, sin embargo la mayoría requerirá tratamiento específico. Los tratamientos de primera elección según la gravedad del cuadro son metronidazol o vancomicina.

Metronidazol. Administrado por vía oral es el fármaco de primera elección en cuadros leves-moderados. La dosis es de 500 mg cada 8 horas por 10 a 14 días.

Vancomicina. Para DACD su administración es sólo oral o a través de enemas pues por vía endovenosa no es secretado hacia el intestino. Es el fármaco de primera elección en pacientes con cuadros graves y la dosis es de 125 mg c/6 horas por 10 a 14 días. Esto se debe a que en cuadros graves vancomicina oral muestra mayor efectividad que metronidazol (97% *vs* 76%).

Los cuadros graves complicados se tratan con vancomicina oral en dosis de 500 mg c/6 horas asociados a metronidazol endovenoso 500 mg c/8 horas. En pacientes con vómitos o íleo se debe agregar vancomicina en enema 500 mg diluida en 100 cc de suero fisiológico cada 4 o 6 horas.

La respuesta en general se observa antes de 72 horas con resolución de la fiebre y normalización de parámetros inflamatorios, aunque en cuadros graves la diarrea podría persistir hasta por 5 días.

Una vez finalizado el tratamiento no se recomienda repetir el examen de detección de toxinas si hay completa resolución del cuadro, pues no está indicado prolongar el tratamiento en pacientes portadores asintomáticos.

2. Recurrencia

Se define como la reaparición de diarrea (al menos 3 deposiciones líquidas en 24 horas o más) hasta 8 semanas después de la resolución de los síntomas con o sin terapia. La reaparición de síntomas después de las 8 semanas se considera un nuevo episodio. En general la recurrencia ocurre 2 a 3 semanas después de finalizado el tratamiento antibiótico. El cuadro recurrente tiende a tener similar gravedad que el episodio índice. Ocurre en aproximadamente un 20% de los pacientes después del primer episodio, sin embargo después de una primera recurrencia el riesgo de reaparición del cuadro aumenta a 40%.

Tratamiento de la recurrencia. La primera recurrencia debe tratarse igual que el primer episodio según gravedad, es decir metronidazol para episodios leves-moderados y vancomicina para episodios graves.

Dosis	Duración
125 mg 4 veces al día	14 días
125 mg 2 veces al día	7 días
125 mg 2 veces al día	7 días
125 mg cada 2 días	8 días (4 dosis)
125 mg cada 3 días	15 días (5 dosis)

Tabla 4. Dosis decreciente y en pulso de vancomicina oral (*Fuente*: *Kelly CP., et al. N Engl J Med 2008*; *359*:*1932-40*)

En el tratamiento de la segunda recurrencia y posteriores no se debe usar metronidazol dado los riesgos de neuropatía periférica con su uso prolongado. El tratamiento de elección es vancomicina 125 mg c/6 horas por 14 días y luego utilizar dosis decreciente y en pulso. El esquema más utilizado se detalla en la tabla 4.

El tratamiento de la tercera recurrencia y posteriores es desafiante existiendo múltiples alternativas la mayoría de subóptima efectividad. En los últimos años el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha posicionado como una alternativa segura y efectiva (sobre 80% de efectividad) en estos casos.

Trasplante de microbiota fecal. El TMF consiste en la administración de deposiciones de un donante sano a un paciente con DACD recurrente a través de sonda nasoenteral, endoscopía digestiva alta o colonoscopía. A demostrado ser altamente efectivo (sobre el 80%) en un estudio randomizado y en un meta-análisis. Es un procedimiento seguro, sin embargo la aceptación por parte de pacientes y médicos determina su sub-utilización.

Otras terapias utilizadas son:

Fidaxomicina. Este antibiótico macrocíclico de presentación oral tiene una pobre absorción gastrointestinal, con una alta concentración en el lumen intestinal. Su espectro de acción es acotado, por lo que previene la disbacteriosis. Estudios demuestran una menor tasa de recurrencia comparado con vancomicina (15% vs 25%). Su desventaja es que es de mayor costo que la vancomicina. Aún no se encuentra disponible en Chile.

Rifaximina. Antibiótico bactericida de amplio espectro, de presentación oral, con absorción gastrointestinal prácticamente inexistente. Se ha utilizado en dosis de 400 mg c/12 horas por 2 semanas luego de un curso de vancomicina oral de 2 semanas, demostrando disminución de la tasa de recurrencia. Sin embargo son pocos los estudios que avalan su efecto.

Inmunoterapia. Se han utilizado inmunoglobulinas endovenosas para casos recurrentes con resultados variables. Vacunas contra antígenos de *C. difficile* han demostrado capacidad inmunogénica; sin embargo, su efectividad no ha sido demostrada en grandes estudios clínicos.

Probióticos. La efectividad del uso de probióticos en el tratamiento de los episodios recurrentes de DACD es controversial. Este hecho asociado a los potenciales riesgos de bacteremia o fungemia principalmente en pacientes añosos y debilitados hace que no sean recomendados como terapia en recurrencia.

Cirugía. La colectomía se plantea en casos con signos de shock y disfunción orgánica, cambios de estado mental, leucocitosis ≥ 50,000 cells/μl, lactato ≥ 5 mmol/l; signos peritoneales, íleo grave y megacolon tóxico. Es el tratamiento en casos de perforación de colon. Un tratamiento quirúrgico alternativo es realizar una ileostomía en asa con lavado colónico anterógrado con polietilenglicol y vancomicina, pero se necesitan más estudios para su recomendación.

La Figura 4 muestra el manejo de las distintas situaciones de DACD.

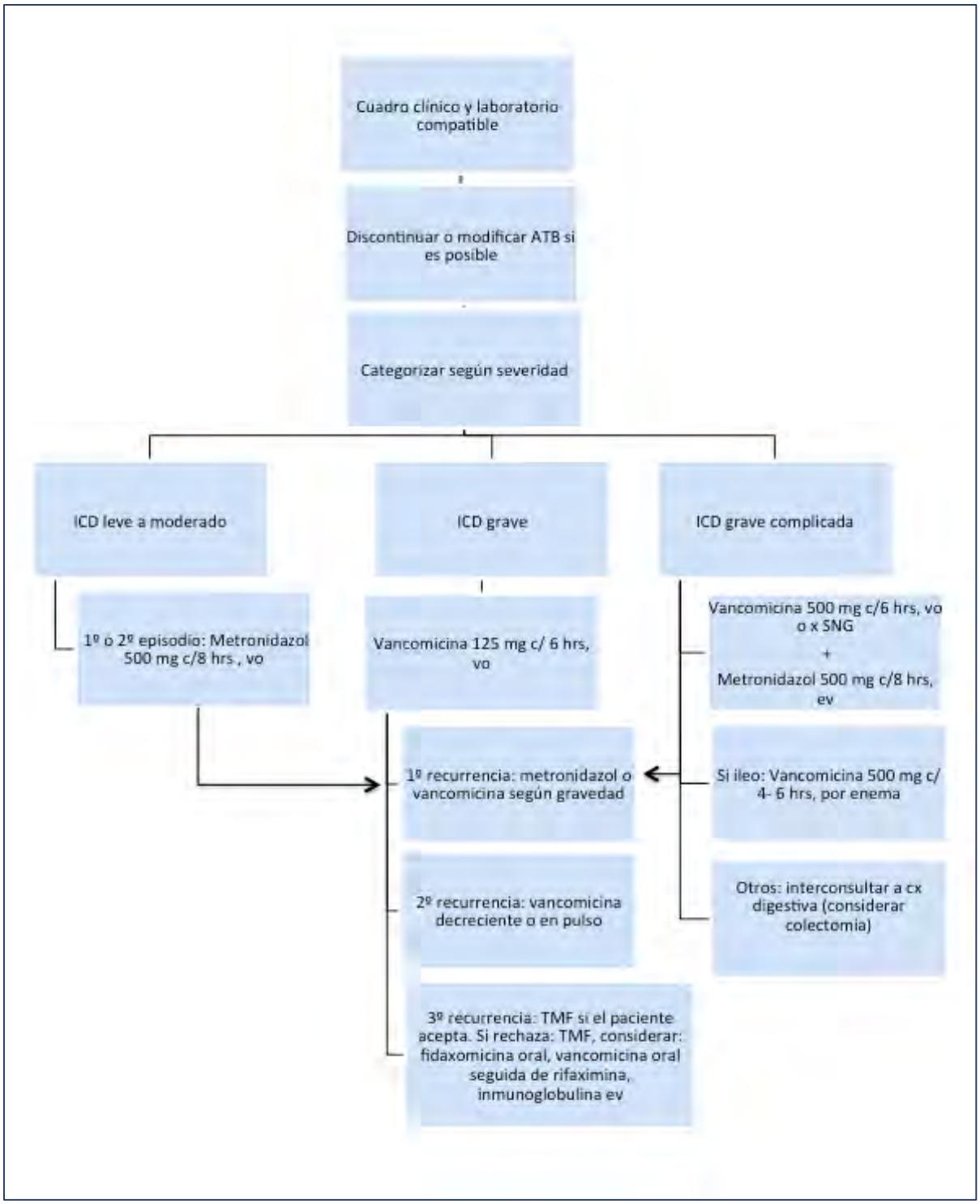


Figura 4. Manejo de la DACD y sus recurrencias (*adaptado de Hernández-Rocha C., Gastroenterol latinoam. 2013; 24(1): S29-S3*). *ATB*: *antibiótico*; *ICD*: *infección por Clostridium difficile* ; *vo*: *vía oral*; *ev*: *endovenoso*; *SNG*: *sonda nasogástrica*; *cx*: *cirugía*; *TMF*: *trasplante de microbiota fetal.*

Pronóstico

Está dado principalmente por la severidad del cuadro y la aparición de complicaciones. En los últimos años ha habido un aumento en la severidad y la mortalidad por DACD a nivel mundial, dado en parte por la aparición de la cepa NAP1/BI/027.

La recurrencia de esta enfermedad se comentó en la sección correspondiente.

Prevención

Dada la gravedad con la que pueden cursar las DACD, su capacidad de recurrencia y el alto costo, es fundamental el conocimiento e implementación de medidas de prevención. La persistencia de las esporas en los pacientes portadores y en el ambiente hace desafiante la prevención.

Los pacientes con DACD deben ser hospitalizados en aislamiento de contacto en sala individual o en cohortes. El personal de salud debe usar guantes y pechera al entrar en contacto con los pacientes. El lavado de manos debe efectuarse antes y después de la atención, con agua y jabón para eliminar las esporas. El uso de alcohol gel no es efectivo dado que las esporas son resistente a este agente. La limpieza de las habitaciones de pacientes con DACD debe ser con productos en base a cloro o amonio cuaternario.

Es fundamental también evitar el uso indiscriminado de antibióticos. En pacientes que requieren tratamiento antibiótico la evidencia con respecto al uso profiláctico de probióticos para disminuir el riesgo de DACD es controversial; sin embargo, existiría un beneficio, principalmente demostrado para *Saccharomyces boulardii*.

Referencias consultadas

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. The New England journal of medicine. 2002; 346(5): 334-9.
2. Hernandez-Rocha C, Naour S, Alvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. [*Clostridium difficile* associated infections: an updated view]. Revista chilena de infectologia: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología. 2012; 29(4): 434-45.
3. Espino A. Nuevos desafíos en la colitis asociada a *Clostridium difficile*. Gastroenterol latinoam 2009; 20(2): 105-12.
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infection control and hospital epidemiology. 2010; 31(5): 431-55.
5. Hernandez-Rocha C, Barra-Carrasco J, Pizarro-Guajardo M, Ibanez P, Bueno SM, Sarker MR, et al. Epidemic *Clostridium difficile* ribotype 027 in Chile. Emerging infectious diseases. 2012; 18(8): 1370-2.
6. Aktories K, Barbieri JT. Bacterial cytotoxins: targeting eukaryotic switches. Nature reviews Microbiology. 2005; 3(5): 397-410.
7. Barra-Carrasco J, Hernandez-Rocha C, Ibanez P, Guzman-Duran AM, Alvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. [*Clostridium difficile* spores and its relevance in the persistence and transmission of the infection]. Revista chilena de infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología. 2014; 31(6): 694-703.
8. Davies AH, Roberts AK, Shone CC, Acharya KR. Super toxins from a super bug: structure and function of *Clostridium difficile* toxins. The Biochemical journal. 2011; 436(3): 517-26.
9. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature reviews Microbiology. 2009; 7(7): 526-36.
10. Hernández-Rocha C. Clasificación de gravedad en infección por *Clostridium difficile*. Gastroenterol latinoam. 2013; 24(4): 214-7.
11. Hernandez-Rocha C, Tejos Sufan R, Plaza-Garrido A, Barra-Carrasco J, Aguero Luengo C, Inostroza Levy G, et al. [Performance of prognostic index in severe *Clostridium difficile*-associated infection: retrospective analysis in a university hospital]. Revista chilena de infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología. 2014; 31(6): 659-65.
12. Hernandez-Rocha C, Barra-Carrasco J, Alvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D, Guzman-Duran AM. Prospective comparison of a commercial multiplex real-time polymerase chain reaction and an enzyme immunoassay with toxigenic culture in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated infections. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2013; 75(4): 361-5.
13. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. The American journal of gastroenterology. 2013; 108(4): 478-98.
14. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. The New England journal of medicine. 2008; 359(18): 1932-40.
15. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014; 20 Suppl 2: 1-26.

CAPÍTULO III

ENFERMEDADES HEPÁTICAS

CIRROSIS

Rodrigo Tejos Sufán
Juan Pablo Arab Verdugo
Marco Arrese Jiménez

Resumen

La cirrosis es la distorsión de la arquitectura del hígado caracterizada por un marcado aumento de la matriz extracelular y la presencia de nódulos de regeneración. Existen múltiples tipos de daño que pueden llevar a cirrosis. La cirrosis hepática es una enfermedad sistémica con síntomas y signos semiológicos característicos. La ecografía abdominal es el método imagenológico de elección para el estudio inicial. El manejo general de todo paciente cirrótico es complejo y debe considerar siempre la posibilidad de trasplante hepático. Los índices pronósticos más utilizados en clínica son el score de Child-Pugh y score MELD.

Definición

El hígado participa en el mantenimiento de la homeostasis metabólica mediante múltiples funciones tales como el procesamiento de nutrientes (aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos y vitaminas), metabolización de colesterol y toxinas, producción de factores de coagulación y almacenamiento de glucógeno. La cirrosis se refiere a una condición progresiva, difusa, fibrosante y nodular que perturba toda la arquitectura normal del hígado y constituye el estadío final de un elevado número de enfermedades hepáticas crónicas de distinta etiología.

Se caracteriza por distorsión de la arquitectura anatómica del hígado determinada por el desarrollo histológico de nódulos de regeneración rodeados por bandas fibrosas. Las principales consecuencias clínicas de la cirrosis es el deterioro de la función de los hepatocitos (función hepática), aumento de la resistencia intrahepática (hipertensión portal) y el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

El síndrome de daño hepático crónico es la expresión clínica de la disfunción hepatocelular e hipertensión portal producido por una injuria sostenida en el tiempo, que anatomo-patológicamente se expresa en su estado final como cirrosis. Es decir, es un conjunto variable de síntomas y signos que podemos observar en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas de distinta etiología.

Epidemiología

La cirrosis es una causa creciente de morbilidad y mortalidad en los países más desarrollados. Es la 14ª causa más común de muerte en adultos en el mundo, llegando a ser la cuarta en Europa central y 12º en USA. En Chile, la cirrosis hepática es una importante causa de mortalidad, llegando a ser la cuarta causa de muerte específica a nivel nacional, con fuertes diferencias según sexo, siendo 3º en hombres y 10ª causa en mujeres.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Un concepto básico para entender la patogenia del daño hepático es que la noxa externa (virus, toxina, etc.) actúa no sólo a través de sus propios mecanismos patogénicos, sino que también como agente iniciador de un trastorno interno en las relaciones células/mediadores/matriz, que amplifica y perpetúa el daño. El efecto combinado del agente iniciador y el trastorno homeostático del hígado puede derivar según el caso en una combinación variable de distintos tipos de injuria: necrosis, apoptosis, inflamación, fibrosis, isquemia y alteración de la expresión génica. En el caso de la fibrosis, la alteración de las relaciones células/mediadores/matriz conduce a una pérdida irreversible de la información posicional de la matriz, con una regeneración distorsionada que produce entonces una alteración de las gradientes circulatoria, metabólica y biosintética.

La activación de la célula de Küpffer (célula fagocitadora especializada del hígado) es un evento fundamental en la iniciación de la enfermedad hepática. Esta activación es producida por la cadena de señales intracelulares que genera la unión de mediadores a receptores de membrana. El daño de los hepatocitos, la inflamación y las alteraciones microvasculares son consecuencias de la producción exagerada y desequilibrada de mediadores por la célula de Küpffer. Esta cascada de eventos genera un molde de señales lesivas que se auto-refuerzan y cuyos efectos se acumulan en el tiempo.

Otro factor importante es la activación de las células de Ito o estrelladas bajo el efecto de estímulos, tales como el TGF-ß que es secretado por la célula de Küpffer activada o de radicales de oxígeno producidos por los hepatocitos dañados. Estas células experimentan notables cambios anatómicos y funcionales: crecen y cambian de forma, pierden los depósitos de retinoides,

adquieren capacidad migratoria y proliferan. Desde el punto de vista funcional, las células activadas adquieren la capacidad de generar quimiotáxicos y citoquinas, a la vez que desarrollan receptores para diversos mediadores secretados por las otras estirpes celulares del hígado. Otra consecuencia de la activación de estas células es el desarrollo de miofibrillas en su interior las que le confieren contractibilidad, aspecto importante en la patogenia de la hipertensión portal.

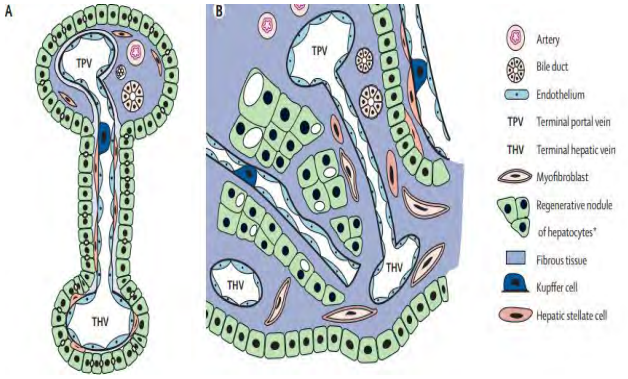


Figura 1. Figura 1. Alteraciones estructurales y vasculares en la cirrosis. A: Arquitectura normal. B. Hígado cirrótico

La fibrosis describe la encapsulación o la sustitución del tejido lesionado por una cicatriz de colágeno y avanza a tasas variables dependiendo de la causa de la enfermedad hepática, factores ambientales y factores del huésped. Resulta de la perpetuación de la respuesta normal de curación de lesiones, generando un proceso anormal de fibrogénesis continua con producción de tejido conectivo y depósito.

La cirrosis es una etapa avanzada de la fibrosis hepática que se acompaña de la distorsión de la vasculatura hepática. La distorsión vascular resultante conduce a la derivación del suministro de sangre portal y arterial directamente en las venas centrales (shunts), comprometiendo el intercambio entre sinusoides hepáticos y el parénquima hepático adyacente. Normalmente los sinusoides hepáticos están revestidos por endotelio fenestrado que descansa sobre una hoja de tejido conectivo permeable en el espacio de Disse, que también contiene células estrelladas hepáticas y algunas células mononucleares. El otro lado del espacio de Disse está bordeado por los hepatocitos que ejecutan la mayoría de las funciones conocidas del hígado. En la cirrosis, el espacio de Disse se llena con tejido de la cicatriz y las fenestraciones endoteliales se pierden, proceso conocido como capilarización sinusoidal.

Histológicamente, la cirrosis se caracteriza por tabiques fibróticos vascularizados que enlazan espacios portales entre sí y con las venas centrales, lo que resulta en islas de hepatocitos rodeadas por tabiques fibróticos y que carecen de una vena central.

Etiologías

Las causas de cirrosis, por lo general, se pueden identificar por la historia clínica asociada a un estudio de laboratorio serológico e histológico. Es importante lograr un diagnóstico etiológico dado que las causas de cirrosis pueden predecir las complicaciones e influir directamente en el tratamiento.

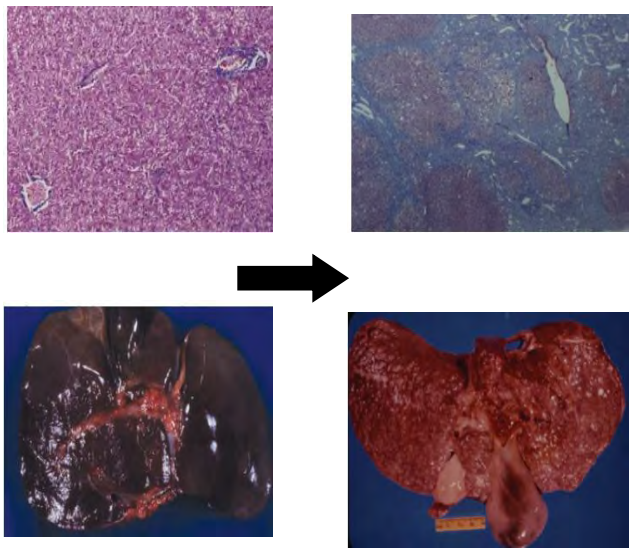


Figura 2. Cambios microscópicos y macroscópicos en la cirrosis hepática. A la izquierda histología y fotografía macroscópica de Hígado normal. A la derecha histología y fotografía macroscópica de hígado cirrótico. (*Adaptado de Heidelbaugh JJ et al.*)

Tabla 1. Presentación didáctica etiologías de cirrosis hepática.

A	B	C	D
Alcohol (60-70%) **Autoinmune** **Atresia biliar (5%)**	VHB (5-10%) Budd-chiari	VHC (5-10%) Congestiva Cirrosis biliar 1°	Déficit α 1 Antitripsina
E	**F**	**G**	**H**
Esteato-hepatitis no alcohólica **Enfermedad de Wilson**	Fármacos: MINA Metotrexato Isoniazida Nitrofurantoína Alfa metildopa	Glicogenosis Galactosemia	Hemocromatosis

Tabla 2. Principales etiologías de cirrosis: asociaciones a enfermedades sistémicas y laboratorio específico. (*Adaptado de*: *Schuppan D et al*).

Etiología	Asociaciones especificas	Laboratorio	Valor de Biopsia
VHB	Artritis	HbsAg, HbeAg, anticuerpos HBc, HBV DNA	+
VHC	Crioglobulinemia	Anticuerpos HCV	+
Alcohol	-	Relación AST/ALT ≥ 2, aumento GGT	++
Esteato-hepatitis no alcohólica	Obesidad/Diabetes tipo 2/ Sd. Metabólico	Acido úrico/ Glicemia/ Insulinemia/ Triglicéridos	++
Autoinmune	-Diabetes tipo 1, Tiroiditis autoinmune, enfermedad celíaca	Autoanticuerpos (ANA, anticuerpos LKM/ SLA) Inmunoglobulinas elevadas	+++
Cirrosis biliar primaria	Sd. Sicca, Xantelasma	AMA, incremento de ALT, GGT y colesterol	++
Colangitis esclerosante primaria	Colitis ulcerosa (90%)	pANCA (70%) incremento de ALT y GGT	+++
Hemocromatosis	Artritis, miocarditis, diabetes	Transferrina en ayunos >60 % (hombres) y > 50% (mujeres), incremento de ferritina	++
Enfermedad de Wilson	Neurológico: afectación extrapiramidal (temblor en reposo e intencional, rigidez, , discinesia, disartria, ataxia y movimientos coreiformes)	Incremento ceruloplasmina (sangre) y cobre en orina 24 hrs	+++
Déficit Alfa1- Antitripsina	Fibrosis pulmonar	Disminución niveles de α1- Antitripsina	+++

La enfermedad hepática alcohólica, la infección por virus hepatitis C (VHC) y la esteatohepatitis no-alcohólica son las causas más comunes en los países desarrollados, mientras que la infección por virus hepatitis B (VHB) es la causa predominante en la mayor parte de Asia y África subsahariana. Después de la identificación del VHC en 1989 y de la esteato-hepatitis no-alcohólica, el diagnóstico de cirrosis sin causa aparente (cirrosis criptogénica) ha disminuido.

En la tabla 1 se expone a modo didáctico las principales etiologías de cirrosis y en la tabla 2 se observan las principales asociaciones a otras enfermedades sistémicas y los puntos más importantes su estudio de laboratorio.

Historia natural

La historia natural de la cirrosis comprende dos períodos bien diferenciados. Durante el primer período llamado cirrosis compensada, el enfermo permanece asintomático y la enfermedad puede permanecer oculta durante años, de tal manera que su descubrimiento ocurre de forma accidental, como hallazgo durante el examen físico o el hallazgo de anomalías de laboratorio en el curso de una analítica rutinaria. El segundo período se caracteriza por una fase clínica rápidamente progresiva marcada por el desarrollo de complicaciones (cirrosis descompensada). La progresión de la cirrosis va a depender directamente de la causa y de su eventual tratamiento. Las tasas anuales de descompensación y carcinoma hepatocelular son 4% y

3-5% para la cirrosis por VHC y 10% y 3-8% para VHB, respectivamente. La descompensación en la cirrosis alcohólica con el uso continuado de alcohol es incluso más rápida y a menudo asociada a hepatitis aguda alcohólica sobre-agregada. Una vez que la descompensación se ha producido en todos los tipos de enfermedad hepática, la mortalidad sin trasplante puede alcanzar 85% a 5 años.

Tabla 3. Principales factores de riesgo para enfermedad hepática crónica. (*Adaptado de Heidelbaugh JJ et al.*)

Factores de riesgo para enfermedad hepática crónica		
Cantidad y duración del consumo de alcohol	Transfusiones	Uso de drogas por vía intravenosa
Nacimiento en zonas endémicas VHB-VHC	Contaminación accidental con sangre o fluidos corporales	Piercing, Tatuajes
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o hepáticas	Historia sexual	Resistencia insulina, diabetes mellitus, obesidad

Diagnóstico

Al realizar la historia clínica, se debe preguntar por factores de riesgo que predisponen a cirrosis, los cuales se presentan en la tabla 3.

Inicialmente la cirrosis bien compensada puede manifestarse con anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga, e incluso osteoporosis como consecuencia de la mala absorción de la vitamina D y la deficiencia de calcio posterior, sin embargo un paciente puede debutar con descompensaciones de la enfermedad hepática, tales como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta por várices esofágicas sangrantes, las cuales son tratadas en el capítulo Complicaciones del daño hepático crónico.

Los signos clínicos son variados y se describen en la Tabla 4.

1. Laboratorio

Dado que la detección de alteraciones en las pruebas hepáticas es una forma común de presentación de la cirrosis, el enfrentamiento inicial a dicha alteración debe ser abordado de forma progresiva, acorde al modelo propuesto en el capítulo "Alteración de Pruebas Hepáticas". Las anormalidades de laboratorio más comunes incluyen niveles elevados de bilirrubina sérica, aminotransferasas anormales, elevación de fosfatasa alcalina / gamma-glutamil transferasa, tiempo de protrombina / INR elevado, hiponatremia, y trombocitopenia. Las principales alteraciones de laboratorio específicas para cada etiología se encuentran descritas en la tabla 2.

2. Imágenes

Las imágenes abdominales se utilizan para evaluar el parénquima hepático y detectar manifestaciones extrahepáticas de la cirrosis. Dentro de los exámenes de evaluación encontramos métodos no invasivos e invasivos.

Ecografía abdominal. Se utiliza de forma rutinaria durante la evaluación de la cirrosis, con una sensibilidad y especificidad publicada variable, entre 54- 82% y 80-95%, respectivamente. Es un método no invasivo, bien tolerado, ampliamente disponible que proporciona valiosa información pero es operador dependiente. Además, la ecografía también puede ser utilizada como prueba de detección para el carcinoma hepatocelular e hipertensión portal.

Tomografía computarizada (TC). No se usa rutinariamente en el diagnóstico y la evaluación de la cirrosis. Estudios han reportado valores de sensibilidad y especificidad de 67 y 77% respectivamente. Proporciona información similar a la ecografía, pero a expensas de exposición a radiación y a contraste.

Resonancia magnética. Se han creado diferentes técnicas para la evaluación de la cirrosis, con una sensibilidad y especificidad de 85 y 100% respectivamente. Sin embargo, están sujetos a disponibilidad limitada y aumento significativamente en el costo en comparación con las técnicas convencionales. Además, requieren alto grado de conocimientos técnicos, lo que limita su practicidad en el ámbito clínico.

3. Métodos no invasivos

Elastografía de transición (TE) (Fibroscan®). Es una novedosa técnica utilizada para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. Esta técnica implica el uso de un transductor en el extremo de una sonda de ultrasonido que transmite ondas a 50 MHz a través del tejido del hígado. La velocidad de la "onda de corte" resultante es medida por el equipo de ultrasonido. Esta velocidad de onda se correlaciona con la rigidez del hígado,

proporcionando así una estimación de la fibrosis hepática. Desde su desarrollo, el uso de TE ha sido evaluado para muchas etiologías de enfermedad hepática crónica. Un meta-análisis incluyó 40 estudios de pacientes con hepatitis crónica por VHB, VHC, alcohol y otras causas de cirrosis. En este análisis, TE tenía agrupado una sensibilidad de 83% y una especificidad de 89% para el diagnóstico de la cirrosis.

Tabla 4. Descripción y fisiopatología de signos clínicos de la cirrosis hepática. (*Adaptado de*: *Schuppan D et al*).

Signo	Descripción	Causa
Ictericia	Coloración amarillenta de piel, mucosas y escleras	Compromiso de función hepática excretora, comienza con Bilirrubina >2 mg/dl
Arañas vasculares (Telangiectasias)	Arteriola central con pequeños vasos que irradian, principalmente en el tronco y la cara	Aumento del estradiol por disminución del metabolismo hepático
Esplenomegalia	Aumento de volumen a la palpación o ecografía	Hipertensión portal con congestión esplénica
Ascitis, edema	Líquido en la cavidad abdominal, clínicamente detectable con volumen ≥1,5 L	Hipertensión portal, hipoalbuminemia
Cabeza de medusa	Venas prominentes que irradian desde ombligo	Hipertensión portal, shunts porto-sistémicos. Reapertura de la vena umbilical que recibe sangre de la vena porta
Eritema palmar	Coloración eritematosa en la superficie palmar, especialmente de las eminencias tenar (pulgar) e hipotenar (meñique)	Aumento del estradiol por disminución del metabolismo hepático
Uñas blancas	Bandas horizontales blancas o placa blanca proximal en las uñas	Hipoalbuminemia
Contractura de Dupuytren	Fibrosis y contracción de la fascia palmar	Aumento de estrés oxidativo con aumento de Inosina (exposición al alcohol o diabetes)
Ginecomastia, pérdida de patrón de cabello masculino	Proliferación benigna de tejido mamario glandular masculino	Aumento de conversión de la androstenediona en estrona y estradiol. Reducción de la degradación de estradiol en el hígado
Hipogonadismo	Disminución de la actividad gonadal, principalmente en la cirrosis alcohólica y la hemocromatosis	Efecto directo tóxico del alcohol o del hierro
Flapping tremor (asterixis)	Movimientos asincrónicos de aleteo de manos en dorsiflexión	Encefalopatía hepática, desinhibición de neuronas motoras
Fetor hepático	Olor particular, descrito a veces como agridulce	Metabolitos volátiles que aparecen especialmente con la derivación portosistémica e insuficiencia hepática

4. Métodos invasivos

Biopsia hepática. Considerada como *Gold Standard* para el diagnóstico de cirrosis ya que permite apreciar la arquitectura del hígado. En la práctica clínica, la biopsia de hígado consiste en obtener una muestra mediante punción percutánea, transyugular, laparoscópica o con aguja fina guiada radiográficamente. El método para la obtención de la biopsia dependerá de la situación clínica. La sensibilidad de una biopsia de hígado para la cirrosis está en el intervalo de 80 a 100 por ciento, dependiendo del método utilizado, el tamaño y número de muestras obtenidas. Sin embargo, la biopsia no es necesaria si los datos de laboratorio, radiológicos y clínicos sugieren fuertemente la presencia de cirrosis y si los resultados no alterarían el manejo del paciente. Un ejemplo sería un paciente joven con antecedentes de consumo excesivo de alcohol que tiene ascitis, coagulopatía grave y una apariencia nodular en la ecografía hepática. Además de demostrar la presencia de cirrosis, la biopsia hepática a veces puede sugerir una causa no alcohólica. Esto es especialmente cierto para las causas metabólicas de la cirrosis como la hemocromatosis hereditaria, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Wilson y alfa-1 antitripsina.

Manejo

Dado que la cirrosis es un estado final común a muchas etiologías con diferentes tratamientos específicos de acuerdo a cada causa, debemos conocer un esquema de manejo general con metas definidas para todos los pacientes con cirrosis.

De esta manera, los principales objetivos del tratamiento son:

- Detener o revertir la progresión de la enfermedad hepática
- Prevenir injurias superpuestas al hígado
- Identificar los medicamentos que requieren ajustes de dosis o que se deben evitar por completo
- Manejo de los síntomas y alteraciones de laboratorio
- Prevención, identificación y tratamiento de las complicaciones de la cirrosis
- Determinar el momento apropiado y óptimo para el trasplante de hígado

Pronóstico

La cirrosis es una enfermedad crónica y progresiva, por lo que muchos estudios han intentado desarrollar un sistema de clasificación que pueda caracterizar el grado de lesión hepática y predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis sobre la base de variables clínicas y de laboratorio. Se han creado muchos índices pronósticos (scores) que permiten su evaluación. Actualmente se utilizan principalmente 2 scores:

1. Score de Child-Pugh-Turcotte (CPT)

Debido a su sencillez y buen valor para la predicción mortalidad, el CPT es ampliamente utilizado. La clasificación CPT predice el desarrollo de complicaciones, tales como hemorragia por várices y la respuesta de los pacientes a las intervenciones quirúrgicas. Las tasas de supervivencia a 1 año de los pacientes con clase CPT A, B, C y cirrosis son 100%, 80% y 45%, respectivamente. En la tabla 5 se presenta el score de CPT.

Tabla 5. Score de Score de Child-Pugh-Turcotte (CPT). (*Tabla modificada de Pugh et al.*)

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Tiempo de protrombina (%)/ INR**	> 60 < 1,7	40 – 60 1,7 – 2,3	< 40 > 2,3
Ascitis	Ausente	Moderada	A tensión
Encefalopatía	Ausente	Moderada (I-II)	Grave (III-IV)
En caso de CBP*: Bilirrubina (mg/dl)	< 4	4-10	> 10
Clasificación	**Clase A**	**Clase B**	**Clase C**
Puntos	5-6	7-9	10-15

* *CBP: cirrosis biliar primaria*

** *INR: Cociente internacional normalizado*

2. MELD Score (Model End Stage Disease)

Debido a la escasez de donación de hígados, el score MELD fue desarrollado para proporcionar una predicción más precisa de la mortalidad a corto plazo y así priorizar los trasplantes hepáticos. El score de MELD predice mejor la supervivencia a 3 meses de los pacientes cirróticos, independientemente de la causa, al compararlo con el score CPT. El modelo se basa en la creatinina, bilirrubina, y el INR, pero no incluye características de la hipertensión portal, como ascitis. Se da prioridad a los pacientes que tienen más probabilidades de morir sin un trasplante de hígado, tales como aquellos con Síndrome hepatorrenal. En la Tabla 6 se muestra el cálculo para el score de MELD.

Tabla 6. Cálculo de score de MELD. (Modificado de: Malinchoc M et al.)

Score de MELD
MELD Score = (9,57 x ln(Crea sérica) + 3,78 x ln(Bilirubina sérica) + 11,20 x ln(INR) + 6,43) * Si paciente se encuentra en hemodialisis, el valor de creatinina debe ser 4.0

Referencias consultadas

1. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 2006; 74:756.
2. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 1978; 31:395.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008 Mar 8;371(9615):838-51.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095–128.
5. Fuente: DEIS-MINSAL, 2009. Tasa de mortalidad de "Todas las causas" por mil habitantes y tasas de mortalidad por causas específicas por 100 mil habitantes.
6. Apuntes de Fisiopatología de Sistemas. Fisiopatología de la fibrosis hepática. Escuela de medicina. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica.
7. Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system, 11th edn. Oxford, UK, and Malden, MA, USA: Blackwell Science, 2002.
8. Bruix, J., Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53:1020–1022.
9. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1987; 92: 208–14.
10. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014 May 17;383(9930):1749-61.
11. Pugh, RN, Murray-Lyon, IM, Dawson, JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varicies. Br J Surg 1973; 60: 646–49.
12. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91–96.
13. Friedman S, Schiano T. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2004:936-44.
14. Sharma S, Khalili K. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):16820-16830.
15. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. Radiology 2003;227:89-94.
16. Kudo M , Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kanematsu M, Ito K, Usuki N, Shimam-atsu K, Kage M, Kojiro M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. Intervirology 2008; 51 Suppl 1: 17-26.
17. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. J Magn Reson Imaging 2010; 31: 589-600.
18. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Da -vidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. J Hepatol 2011; 54: 650-659.
19. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, terBorg PL. A model to predict poor survival in patients undergoing tranjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31: 864 –871.

COMPLICACIONES NO HEMORRÁGICAS DEL DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO: ASCITIS Y PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Nicolás Quinteros Muñoz
Francisco Barrera Martínez

Resumen

Dentro de las complicaciones del daño hepático crónico (DHC) destacan las complicaciones no hemorrágicas tales como la Ascitis y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE). La Ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal secundaria a las alteraciones de los sistemas retenedores de agua y sodio en respuesta a la hipertensión portal propia del DHC, sus manifestaciones clínicas van desde la detección vía ecográfica hasta la ascitis a tensión. El tratamiento se basa en medidas no farmacológicas como la dieta hiposódica, medidas farmacológicas como el uso de diuréticos e intervenciones tales como: La paracentesis evacuadora, TIPS y finalmente el trasplante hepático. La PBE es la infección del líquido ascítico sin evidencia de una fuente infecciosa intraabdominal, su espectro clínico es amplio desde pacientes asintomáticos hasta sepsis y shock séptico. Los principales agentes relacionados son las enterobacterias, secundario a la translocación bacteriana intestinal. El recuento de PMN >250 µL en la paracentesis es la principal herramienta diagnóstica, debiendo hacer el adecuado diagnóstico diferencial con PBS. El tratamiento se basa en el tratamiento antibiótico y la prevención de complicaciones asociadas.

Definición

Las complicaciones del daño hepático crónico (DHC) son producto de los cambios fisiopatológicos que se produce en respuesta al daño estructural y funcional del hígado. Las principales consecuencias serán el desarrollo de hipertensión portal, el deterioro en la función hepatocelular y el aumento del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (ver fisiopatología de la cirrosis en capítulo correspondiente). Las complicaciones del DHC pueden ser divididas en dos grandes grupos: las complicaciones hemorrágicas y las no hemorrágicas, siendo estas últimas las que se discutirán en este capítulo.

Las complicaciones no hemorrágicas comprenden entidades tales como: Ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), Sindrome hepatorenal (SHR), Encefalopatía Hepática (EH) y el Carcinoma Hepatocelular.

I. Ascitis

Definición

La ascitis es la acumulación patológica de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Ésta va desde pequeñas cantidades que sólo puede ser detectadas mediante imagenología (Grado 1 o leve), moderada cantidad que causa distención y que puede ser pesquisada mediante el examen físico (Grado 2 o moderada) y gran cantidad que causa importante distención y tensión abdominal (Grado 3 o a tensión). Es importante destacar que además la ascitis en el DHC puede ser dividida en complicada o no complicada si está en contexto de una PBE y/o un SHR

Epidemiología

El DHC representa cerca de un 85 % del total de casos de ascitis. Sin embargo, es importante destacar que aproximadamente un 5% de los pacientes con ascitis tienen más de una causa asociada. Además, la ascitis es la complicación más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática, reconociéndose que a 10 años del diagnóstico de DHC cifras cercanas al 58% de los pacientes habrá desarrollado ascitis, siendo ésta un signo de mal pronóstico con una sobrevida estimada a los 3 años cercana a 50%.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La existencia de hipertensión portal debido a las alteraciones estructurales y dinámicas propias del DHC que llevan al aumento de la resistencia intrahepática y portal son el evento primordial que desencadena la vasodilatación sistémica principalmente en el territorio esplácnico. Éstos cambios fisiopatológicos determinan el aumento del flujo hepático y la hipovolemia efectiva que desencadena la activación de los sistemas vasoconstrictores y retenedores de agua y sodio tales como: Renina Angiotensina Aldosterona, Sistema Nervioso Autónomo y la secreción de Vasopresina, generándose así un

desbalance entre la vasodilatación del sistema esplácnico y la vasoconstricción reactiva en el resto de los territorios corporales. De esta manera, los mecanismos retenedores de agua y sodio responden a la disminución del contenido intravascular aumentando la reabsorción de sodio y agua a nivel renal. A nivel esplácnico este evento combinado con un aumento a la resistencia intrahepática al flujo portal secundarios a los cambio anatómicose hidrodinámicos derivados de la cirrosis, contribuye a aumentar la presión hidrostática sinusoidal llevando a la extravasación del líquido a la cavidad peritoneal. Esto genera un círculo vicioso con hipovolemia efectiva y VEC aumentado lo que perpetua la generación de la ascitis. Es importante destacar que los mecanismos dependientes del sistema Renina Angiotensina Aldosterona son los primeros en responder intentando compensar la disminución en la perfusión renal, cuando estos mecanismos son sobrepasados se aumenta la reabsorción a expensas del aumento de secreción de hormona antidiurética, lo que genera un aumento en la retención del agua libre que explica la hiponatremia dilucional que se observa en etapas avanzadas del DHC y que son un factor de mal pronóstico.

El Óxido Nítrico es el principal responsable de la vasodilatación del territorio esplánico observada en el DHC, sin embargo, cabe destacar también el aporte de la producción de citoquinas pro-inflamatorias como resultado de la translocación bacteriana presente en los pacientes con DHC.

Manifestaciones Clínicas

Como fue mencionado anteriormente las manifestaciones clínicas dependen del nivel de ascitis encontrado, así las grado 1 sólo serán detectadas vía imagenología de la cavidad abdominal y las grado 2 – 3 a través del examen físico.

Dentro de la anamnesis la historia de aumento de peso, cambio en el diámetro abdominal y presencia de edema de tobillo son sugerentes de la presencia de ascitis (LR aumenta 3 – 4 veces), si además se le suma hallazgos en el examen físico como matidez de flancos, matidez desplazable y signo de la oleada se hace aún más probable (aumenta el LR en 10 a 20 veces).

Evaluación y diagnóstico

La evaluación a realizar en los pacientes con ascitis tiene como objetivo identificar el tratamiento más adecuado para cada uno de ellos y además establecer el pronóstico a mediano y a largo plazo. Ésta debiera hacerse en condiciones de estabilidad y posterior al inicio de dieta hiposódica (menor a 2 gr de Sodio al día) por al menos 3-4 días. En esta evaluación debe realizarse toma de presión arterial, función renal (Creatinina/nitrógeno ureico), electrolitos plasmáticos, excreción urinaria de electrolitos (natriuresis) y una ecografía abdominal, ésta última nos puede ayudar a confirmar el diagnóstico y descartar la presencia de complicaciones tales como el Hepatocarcinoma o la Trombosis de la Vena Porta. Por último recordar que todo paciente con ascitis de reciente aparición, paciente con ascitis que se hospitalice y/o paciente con ascitis con sospecha de complicación siempre debe realizársele una paracentesis diagnóstica que nos permitirá descartar la existencia de una PBE y además confirmar de que se trata de una ascitis dependiente de hipertensión portal a través de la medición del GASA (gradiente albúmina sérica - albúmina en líquido ascítico > 1,1). Para estas determinaciones es importante solicitar al líquido ascítico: Recuento celular y diferencial, Gram y Cultivo, Proteínas totales, Albúmina, Glucosa y LDH. No olvidar la medición concomitante de albúmina y glucosa en muestra sanguínea.

Tratamiento

El tratamiento de la ascitis en pacientes con DHC se basa en pilares tales como restricción de sodio y uso de diuréticos, paracentesis evacuadoras, Dispositivos (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* o TIPS) y el trasplante hepático.

Dieta hiposódica y uso diuréticos. Con estas medidas se pretende actuar sobre la fisiopatología de la retención de agua y sodio. La restricción de sodio consiste en dieta hiposódica de no más de 2 gramos al día. El uso de diuréticos es habitual, sobre todo en los pacientes con ascitis grado 2 o 3. El diurético de elección es la Espironolactona que puede ir o no asociada a un diurético de asa como la Furosemida lo que disminuye el riesgo de hiperkalemia, sin embargo, nunca debe administrarse Furosemida como único diurético. Habitualmente en la práctica clínica se asocian ambos diuréticos en relación 10:4 (Espironolactona/Furosemida) y se aumentan de forma progresiva hasta tener respuesta o hasta que el paciente desarrolle una complicación derivada del uso de diuréticos (Ej: disfunción renal, hiponatemia o encefalopatía). Las dosis recomendadas desde los 100 mg/40 mg hasta la dosis máxima de 400 mg/160mg. Se debe monitorizar la respuesta a la terapia diurética, considerando objetivo terapéutico la disminución de 500 gr/día de peso corporal en ausencia de edema de extremidades inferiores o disminución de 1000gr/día en presencia de edema.

En los últimos años se ha investigado respecto al uso de nuevos drogas diuréticas, como los vaptanes (inhibidores del

receptor de vasopresina). Se ha propuesto que estos agentes podrían corregir la hiponatremia y disminuir la sobrecarga de volumen presentes en los paciente con ascitis, sin embargo, los estudios han mostrado que el efecto sobre la natremia no se traduce en mejoría en outcome clínicos relevantes. Esto asociado a su alto costo ha limitado su uso a un grupo muy selecto de pacientes

Paracentesis evacuadora. Procedimiento por el cual se extrae líquido ascítico a través de una punción abdominal. Este procedimiento está indicado en pacientes cursando ascitis grado 3 o como un procedimiento terapéutico regular en aquellos pacientes con ascitis refractaria al tratamiento diurético (tema que se discutirá más adelante). Si bien la paracentesis es un procedimiento seguro, se sabe que la salida de una gran cantidad de volumen está asociado a un aumento del riesgo de desarrollar un SHR, es por esto que se recomienda la administración de Albúmina a los pacientes a los que se les realizará este procedimiento. Ésta se administra de acuerdo al volumen de líquido ascítico extraído; así está indicado 8 gr de albumina por cada litro de ascitis extraída por sobre los 5 L, las guías recomiendan pasar un 50% durante el procedimiento y el 50% restante 6 hrs posterior extracción.

TIPS (derivación porto-sistémica transyugular intrahepática). Dispositivo que se coloca bajo radiología intervencional. Este dispositivo se comporta como una anastomosis entre la circulación portal y sistémica disminuyendo la gradiente de hipertensión portal. De esta manera se actúa sobre el mecanismo fisiopatológico inicial, lo que conlleva a la mayor excreción de sodio y agua por reducción de la actividad de los sistemas vasoconstrictores y retenedores de agua y sodio, disminuyendo así el volumen de la ascitis. Sin embargo, la instalación del TIPS aumenta la frecuencia de EH al aumentar el Shunt porto-sistémico e incluso ha demostrado aumento en la mortalidad en los pacientes con DHC avanzado (CHILD C) por lo que estaría contraindicado en este subgrupo de pacientes. Por lo tanto, su principal indicación en contexto de ascitis sería: como una alternativa a las paracentesis evacuadoras, en paciente sin un DHC muy avanzado (CHILD A o B), con ascitis refractaria al manejo con diuréticos y con recidivas frecuente (no tolera o requiere frecuentemente paracentesis).

Trasplante hepático. Es la solución definitiva al DHC y sus complicaciones. Es importante hacer notar que todo paciente con un primer episodio de ascitis debe ser enlistado para trasplante.

En resumen, las sugerencias de manejo en ascitis son:

En los casos leves-moderados: restricción dietética de sal y espironolactona (con o sin furosemida) con dosis progresivas hasta objetivo de peso diario.

En los casos severos: se puede optar por la combinación de espironolactona y furosemida en dosis máxima y evaluar respuesta, o bien iniciar con paracentesis evacuadora con reposición de albúmina e.v en los casos indicados, con el consiguiente uso de diuréticos para evitar reaparición. Si la ascitis es a tensión, la paracentesis evacuadora con reposición de albúmina es el tratamiento de elección, se debe evaluar el uso de TIPS.

Ascitis Refractaria

Dentro de esta definición se incluyen 2 cuadros clínicos: Paciente resistente a diuréticos y paciente intratable con diuréticos. El primero es quien no responde con dieta hiposódica y dosis máxima de diuréticos administrada al menos por 7 días o que recurre tempranamente post paracentesis. El segundo es quien debido a los efectos adversos de los fármacos no puede ser tratado con la terapia. En estos casos la paracentesis evacuadora y el uso de TIPS debe ser evaluado como alternativas terapéuticas puente al trasplante hepático.

II. Peritonitis bacteriana espontánea

Definición

La PBE es definida como la infección del líquido ascítico sin evidencia de una fuente infecciosa intraabdominal. Clínicamente se observa un amplio espectro de pacientes que van desde la infección asintomática (aproximadamente en un 13%) hasta pacientes que presentan síntomas y signos clásicos de infección.

Epidemiología

Todos los paciente con DHC y ascitis tienen riesgo de cursar con una PBE prevalencia de ésta en control ambulatorio es entre 1,5 a 3,5 % y de aquellos que ingresan al hospital o están hospitalizados es entre 10 a 30%. La PBE como descompensaste de DHC es de gran importancia debido a su alta tasa de mortalidad cercana al 90% cuando fue descrita por primera vez y actualmente con un 20% a pesar de un diagnóstico precoz y tratamiento, siendo además ésta un factor independiente de mal pronóstico a mediano y a largo plazo. Cabe destacar que el riesgo de recurrencia de PBE luego del primer episodio es cercano al 70% dentro del 1 año.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Translocación bacteriana. Uno de los factores que pudiesen estar implicados en el desarrollo de la PBE es el sobrecrecimiento bacteriano dado por las alteraciones en la motilidad del intestino delgado presentes en los pacientes con DHC. Algunos estudios han evidenciado que pacientes con DHC y PBE en comparación con pacientes con DHC sin historia de PBE previa tiene una prevalencia más alta de sobrecrecimiento bacteriano y mayor severidad en las alteraciones de la motilidad intestinal. Así, estos hallazgos serían facilitadores del proceso fisiopatológico central en la PBE: La translocación bacteriana.

La translocación bacteriana es la capacidad que tienen las bacterias presentes en el lumen de atravesar la pared intestinal, colonizar el sistema linfático mesentérico y desde ahí pasar a la cavidad peritoneal. Este proceso se ha observado en modelos animales de DHC y PBE, por lo que su participación en la etiopatogenia de la enfermedad ha sido extrapolado. En la gran mayoría de los casos las bacterias responsables son bacilos gram negativos del tipo enterobacterias representando aproximadamente el 70% de los casos de PBE, y dentro de ellos el principal agente es la *E.coli.* Otras etiologías bacterianas son las cocaceas Gram positivas en 20% de los casos incluyendo neumococo y enterococo. Es importante destacar que algunos casos son de etiologías bacterianas polimicrobianas, sin embargo, no es una condición frecuente y debe hacer sospechar la presencia de peritonitis bacteriana secundaria. La identificación bacteriana de PBE a través del cultivo de líquido ascítico tiene un rendimiento cercano a un 40%, razón por la cual la presencia de cultivos negativos no descarta la PBE. Se recomienda el uso de frascos de hemocultivos para la siembra del líquido ascítico, ya que aumenta significativamente la sensibilidad de los cultivos.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la PBE es muy amplio desde pacientes totalmente asintomáticos hasta pacientes que evolucionan sépticos. Los pacientes pueden desarrollar síntomas y signos tales como dolor/distensión abdominal, vómitos, diarrea, fiebre, calofríos, alteraciones del status mental, íleo paralítico, entre otros. La PBE es una condición grave y que potencialmente puede evolucionar a la sepsis, falla multiorgánica y posteriormente a la muerte, por lo que se vuelve muy relevante el diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento.

Diagnóstico

El diagnóstico de la PBE se basa en el análisis del líquido ascítico obtenido a través de la paracentesis diagnóstica. Este procedimiento está indicado en todos los pacientes con ascitis que ingresen al hospital o en los pacientes con ascitis que presenten síntomas o signos de peritonitis, que estén cursando con una infección sistémica, que se encuentren cursando con EH, deterioro en la función renal, en presencia de hemorragia digestiva alta o la simple sospecha. La presencia de plaquetopenia o INR prolongados no constituyen contraindicación para realizar el estudio diagnóstico, salvo en casos de sindromes hemorragíparos clínicamente evidentes..

El diagnóstico de PBE se realiza a través del recuento de polimorfo nucleares (PMN) presentes en el análisis citológico del líquido ascítico (LA). Así se considera que un recuento de PMN igual o superior a 250/µl es diagnóstico PBE y un valor inferior a este descarta la PBE. Una consideración especial a la hora de analizar el líquido ascítico es la presencia de hematíes, así para el recuento de PBE se debe restar 1 PMN por cada 250 presente en el análisis. Otra entidad importante de conocer es la bacterioascitis que se caracterizan por tener cultivo de LA (+) en presencia de recuento de PMN inferior a 250/µl, la cual de ser sintomática debe ser tratada empíricamente al igual que la PBE. Por otro lado, si el paciente es asintomático la recomendación es repetir la paracentesis.

El principal diagnóstico diferencial a considerar es la peritonitis bacteriana secundaria (PBS), patología que consiste en la presencia de una infección peritoneal secundaria a una complicación de algún órgano intraabdominal como apendicitis, divertíulitis, colangitis o perforación intestinal. El tratamiento de una PBS podría requerir una intervención quirúrgica como parte del tratamiento y , por lo tanto requiere, un alto índice de sospecha de parte de los clínicos para dar un manejo adecuado. La presencia de dos o más de las siguientes caracteristicas son indicadores de PBS:

- Glucosa inferior a 50 mg/dl.
- LDH superior al límite sérico máximo (del valor de referencia de cada laboratorio).
- Cultivo polimicrobiano .

También es importante considerar que la falta de respuesta al tratamiento antibiótico, es otro parámetro clínico que nos hace sospechar una PBS. De tener alta sospecha de PBS, es recomendado solicitar rápidamente un estudio imagenológico de urgencia y evaluación por equipo de cirugía.

Tratamiento

El tratamiento de la PBE comprende 2 pilares fundamentales: El tratamiento antibiótico precoz y la prevención de las complicaciones asociadas.

Tratamiento antibiótico. Debe ser iniciado de forma precoz una vez hecho el diagnóstico de PBE, por lo que no se debe esperar el resultado de los análisis microbiológicos para el inicio del tratamiento. El tratamiento antibiótico de elección son las cefalosporina de tercera generación tales como la cefotaxima y la ceftriaxona, debido a que cubren la gran mayoría de los agentes responsables de la PBE y porque alcanzan altas concentraciones en el LA durante la terapia. Otras alternativas de tratamiento son el uso de quinolonas como el Ciprofloxacino, sin embargo, sólo pueden ser indicadas en pacientes que no las hayan recibido previamente como parte de la profilaxis primaria de PBE. La duración del tratamiento debe ser por al menos 5 días, siempre y cuando hayan desaparecidos signos y síntomas tanto locales como sistémicos de infección.

Tabla 1. Tratamiento antibiótico en PBE.

Antibiótico	Dosis
Cefotaxima	2 g cada 12 hrs EV. Por 5 días
Ceftriaxona	2 gr al día EV. Por 5 días
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 hrs VO. Por 5 días

Esta recomendado realizar una monitorización clínica frecuente y una paracentesis de control 48 hrs posterior al inicio de tratamiento antibiótico empírico en caso de sospecha de falla de respuesta a la terapia. Ésta será definida cuando haya un empeoramiento clínico evidente o ausencia de mejoría en signos/síntomas locales dentro de las primeras 48 horas o si no hay una disminución mayor al 25% de recuento de PMN en la paracentesis de control. Ante un fracaso del tratamiento antibiótico siempre debe sospecharse la presencia de una PBS y debe ser modificado el esquema antibiótico para ampliar la cobertura.

La profilaxis de la PBE ha demostrado retrasar la indicación de trasplante hepático y mejorar la sobrevida de los pacientes con DHC, distinguiéndose en esta 2 grandes grupos aquellos que recibirán profilaxis primaria versus lo que recibirán profilaxis secundaria.

Se beneficiaran de profilaxis primaria aquellos pacientes con DHC que tengan un riesgo aumentado de cursar con PBE, estos son:

- DHC con hemorragia digestiva alta: La profilaxis antibiótica en este tipo de pacientes ha demostrado disminuir las infecciones (en general, incluyendo la PBE) y la tasa de resangrado. La terapia de elección es la ceftriaxona 1 g al día por 7 días. Terapia alternativa son las quinolonas.
- Pacientes con ascitis y proteínas en LA inferior a 1.0 gr/dl o con proteínas inferiores a 1.5 gr/dl + evidencia de daño hepático avanzado (CHILD > 9, Bilirrubina > a 3 mg/dl), disfunción renal (Creatinina > 1,2 mg/dl, BUN > 25, Na < 130 meq/L) o trombocitopenia (recuento plaquetario < 90.000): La profilaxis en estos pacientes disminuye la incidencia de síndrome hepatorenal y mortalidad. La profilaxis antibiótica indicada es el uso de quinolonas tales como el ciprofloxacino (500mg/día) o norfloxacino (400 mg/día) mientras exista ascitis.

La profilaxis secundaria está indicada en todos los pacientes que hayan presentado una PBE y su indicación se prolongará mientras exista ascitis. La profilaxis antibiótica indicada es el uso de quinolonas tales como el ciprofloxacino (500mg/día) o norfloxacino (400 mg/día).

Prevención de complicaciones. las principales complicaciones asociadas a la PBE son el deterioro en la función renal y hepática. Así es como aproximadamente un 30 – 40 % de los pacientes con PBE tratados sólo con antibióticos desarrollan falla en la función renal y por lo tanto en riesgo de cursar con SHR. La administración de albumina endovenosa (1,5g/kg al diagnóstico y 1gr/Kg al 3 día) ha demostrado disminuir la falla renal a 11% y la mortalidad a 3 meses a un 20%. Nuevas evidencias muestran que este efecto es más significativo en el subgrupo de pacientes con creatinina > 1 mg/dl, BUN > 30 y

Bilirrubina Total > 4 mg/dl, sin embargo, dado que el SHR es una complicación grave, potencialmente mortal, se sigue recomendando la administración de albúmina a todos los pacientes que cursan con una PBE.

Referencias consultadas

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010 vol.53/ 397-417
2. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:1517-41.
3. Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 201. The American Association for the Study of Liver Diseases. Disponible en: http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf
4. Cardenas A, Gines P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J,Guevara M, Afdhal NH. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. J Hepatol 2012;56:571-578.
5. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatology. 2012;55(4):1172.
6. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. Hepatology. 2010;51(1):306.
7. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miguel M, Masnou H, Galeras JA, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4: 1385-1394.
8. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003;37:897–901.
9. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:26–42.
10. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, Casas M, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. J Hepatol 2010;52:39-44
11. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. J Hepatol. 1997;26(6):1372
12. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol. 1994;21(5):792.
13. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology 2004;40:652-659.
14. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. Am J Gastro 2009; 104:993-1001.
15. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. Dig Dis Sci. 1997;42(4):738
16. Arrese M. Manual: Tema de Gastroenterología Médica. Cap. Complicaciones de la cirrosis hepática. Pág 327-336.

COMPLICACIONES NO HEMORRÁGICAS DEL DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO: SÍNDROME HEPATO-RENAL Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Javier Uribe Monasterio
Francisco Barrera Martínez
Paula Rey Gnecco

Resumen

La cirrosis representa la etapa final de un deterioro progresivo de la función y estructura del hígado. En este contexto existe un amplio espectro de posibles complicaciones derivadas tanto de la disfunción hepática como de la hipertensión portal secundaria. El síndrome hepatorrenal es una insuficiencia renal aguda, caracterizada por una intensa vasoconstricción sistémica, secundaria a vasodilatación esplácnica en el contexto de hipertensión portal. Se considerando una complicación grave y a menudo terminal de la cirrosis hepática. El tratamiento ideal del síndrome hepatorrenal, es mejorar la función hepática a través de un trasplante hepático. Existen adicionalmente medidas farmacológicas que permiten revertir o disminuir la lesión renal aguda al menos en forma temporal. La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico reversible, que se manifiesta como un deterioro continuo del estado mental, con disfunción psicomotora, deterioro de la memoria, anomalías sensoriales, desorientación y en casos extremos, coma. Su tratamiento en general, es el mismo que cualquier paciente con disminución del nivel de conciencia y tiene como uno de sus pilares más importantes la identificación y solución de los factores precipitantes.

Definición

La cirrosis representa la etapa final de un deterioro progresivo de la función y estructura del hígado, caracterizado por la aparición de fibrosis y nódulos de regeneración. En este contexto existe un amplio espectro de posibles complicaciones que pueden acelerar el compromiso del ya menoscabado hígado.

Es posible dividir las complicaciones en hemorrágicas y no hemorrágicas, encontrándose dentro de estas últimas el síndrome hepatorrenal y la encefalopatía hepática, las cuales serán abordadas en este capítulo. (Figura 1)

I. Síndrome Hepatorrenal (SHR)

Es una insuficiencia renal aguda, caracterizada por una intensa vasoconstricción sistémica, secundaria a híper-flujo esplácnico en el contexto de hipertensión portal.

Se considera una complicación grave y en muchas ocasiones terminal de la cirrosis hepática (1).

Según el grado de deterioro de la función renal y la velocidad de instalación es posible distinguir dos tipos de SHR:

Síndrome Hepatorrenal tipo 1: Se caracteriza por un deterioro rápido y progresivo de la función renal, aumentando los niveles de creatinina plasmática a valores mayores de 2,5 mg/dl en un periodo menor a dos semanas. Puede desarrollarse de manera espontánea o ser resultado de alguna otra complicación de la cirrosis (2).

Síndrome Hepatorrenal tipo 2: El deterioro de la función renal es leve y se establece de manera paulatina. Los criterios para el diagnóstico de este síndrome se enumeran en la Tabla 1 (2).

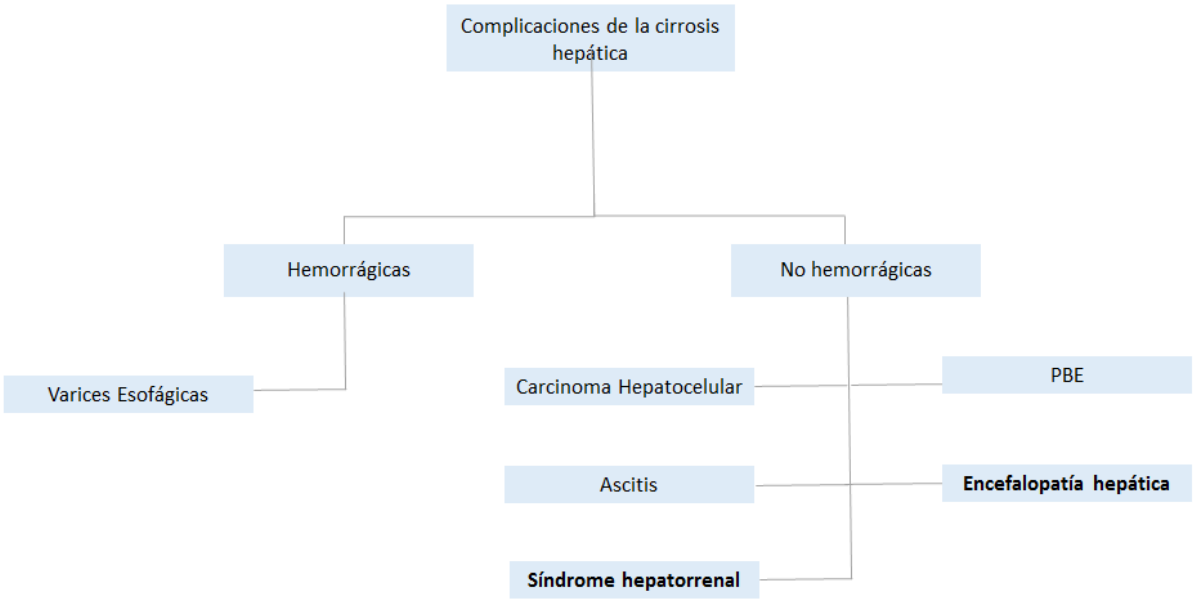


Figura 1. Complicaciones de la Cirrosis Hepática.

1. Epidemiología

Por lo general se presenta en el contexto de una hipertensión portal secundaría a cirrosis hepática (1). Se estima que la prevalencia anual, en pacientes con cirrosis y ascitis es cercana al 18%, aumentando hasta 39% a los 5 años, siendo los pacientes con hiponatremia y altos niveles de renina

plasmática, los con mayor riesgo de desarrollar esta complicación (3).

Por otra parte, hasta un 5-10 % hospitalizados con ascitis puede desarrolla SHR durante la hospitalización (4).

2. Etiopatogenia y fisiopatología

Pese a que el mecanismo exacto que produce el síndrome hepatorrenal, aún no se encuentra del todo esclarecido, todo parece indicar que la vasodilatación esplácnica, producida a raíz de la hipertensión portal, juega un rol primordial en la fisiopatología del SHR. La causa de esta vasodilatación, es el incremento en la producción o actividad de ciertos factores vasodilatadores (principalmente óxido nítrico, monóxido de carbono y canabinoides endógenos) (5).

Esta vasodilatación esplácnica es compensada en etapas tempranas de la cirrosis, donde la hipertensión portal es moderada, por un aumento del gasto cardiaco que permite mantener la presión arterial y volumen sanguíneo dentro de rangos normales.

Tabla 1. Criterios Mayores para el diagnóstico de SHR tipo 2

Criterios Mayores
Creatinina > 1,5 mg/dl o clearence de creatinina < 40 ml/min.
Ausencia de shock (aunque exista infección, hipovolemia o drogas nefrotóxicas)
No existe mejoría de la función renal, aunque se retiren los diuréticos o se aumente la volemia con albúminas
Proteinuria < 500 mg/d y ausencia de ultrasonografía de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Sin embargo, cuando la cirrosis hepática se encuentra en etapas más avanzadas, la resistencia vascular periférica se encuentra notoriamente reducida y un aumento en el gasto cardiaco no es suficiente para compensar la falta de perfusión sanguínea. Más aún en muchos pacientes con cirrosis avanzada e

hipertensión portal severa presentan una reducción del gasto cardiaco en lo cual contribuye a la hipoperfusión renal. En esta etapa de la cirrosis, se activan diversos sistemas vasoconstrictores compensatorios, como son el sistema renina angiotensina, el sistema simpático e incluso una hipersecreción de hormona anti-diurética, los que permiten mantener una presión arterial y perfusión sistémica adecuadas.

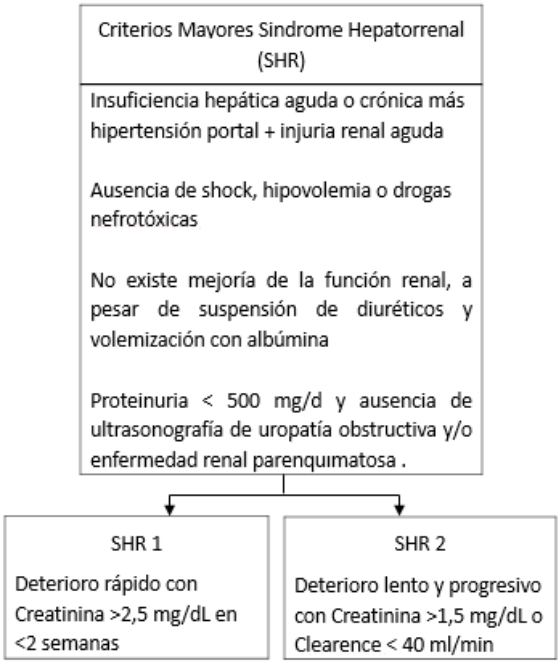


Figura 2. Clasificación SHR.

Esta compensación tiene un importante efecto en la función renal causando vasoconstricción e hipoperfusión, ocasionando eventualmente falla renal y perpetuando además la ascitis y el edema. (Figura 2) (5).

3. Manifestaciones clínicas

En la clínica, el síndrome hepatorrenal se presenta en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica en los que es se observa: (6)

- Un aumento progresivo de la creatinina sérica.
- Un sedimento de orina normal.
- Sin proteinuria o en caso de existir ésta es mínina (< 500 mg/día)
- Presencia de ascitis y frecuentemente hiponatremia
- Baja excreción de sodio (sodio urinario < 10 meq/L)
- Oliguria.

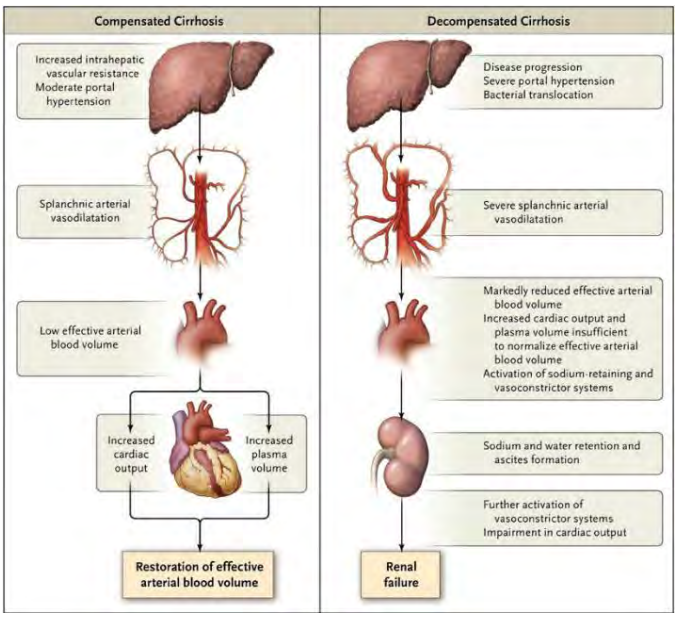


Figura 2. Fisiopatología del síndrome heptorrenal.

4. Evaluación y diagnóstico

El diagnóstico del síndrome hepatorrenal se basa en criterios clínicos. No existe un examen específico que pueda establecer la presencia o no de este síndrome. Se ha intentado desarrollar marcadores de síndrome hepatorrenal, de ellos el más relevante son los valores urinarios de neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) el cual se encuentra disminuido en injuria renal pre-renal y síndrome hepatorenal comparado con necrosis tubular aguda.(20) Sin embargo, aún no existen valores claros de corte y los valores se pueden alterar pro otras causas como infección urinaria. (21)

De esta forma, el síndrome hepatorrenal continúa siendo un diagnóstico de exclusión, lo que significa que otras potenciales causas de falla renal aguda o sub aguda, en pacientes con cirrosis hepática, deben ser consideradas antes de realizar el diagnóstico de síndrome hepatorrenal. (6)

Tomando en cuenta lo anterior, es necesario establecer una serie de criterios diagnósticos para el síndrome hepatorrenal que se detallan a continuación :(7)

- Insuficiencia hepática aguda o crónica asociada a hipertensión portal.

- Daño renal agudo, definido como un aumento en la creatinina sérica de 0,4 mg/dL o más en las primeras 48 horas o un aumento de un 50% del valor basal de creatinina en los primeros 7 días. (8)
- Ausencia de cualquier otra causa de daño renal agudo, incluyendo shock, uso de drogas nefrotoxicas, ausencia de evidencia ecográfica de obstrucción o enfermedad del parénquima renal.
- Menos de 50 glóbulos rojos por campo en la orina y una proteinuria menor a 500 mg/día.
- Falta de mejoría de la función renal después de la expansión de volumen con albumina intravenosa (1 g / Kg de peso por día) durante al menos dos días y retiro de diuréticos.

5. Tratamiento

El tratamiento ideal del síndrome hepatorrenal, es mejorar la función hepática habitualmente mediante trasplante hepático, sin embargo cuando no es posible mejorar la función del hígado o en la espera de que se realice trasplante hepático, se recomienda iniciar tratamiento médico con la finalidad de revertir o disminuir la lesión renal aguda. El tratamiento de elección va a depender de distintos factores:

En pacientes con síndrome hepatorrenal que el tratemiento de elección si hay disponibilidad de terlipresina:

- Tratamiento inicial con esta droga en combinación con albumina. La terlipresina se administra en bolos (1-2 mg cada 6 horas), mientras que la albumina utiliza en bolos (bolos de 10-20 grs completar 0.5-1 gr/kg/día) durante dos días. Se recomienda iniciar dosis bajas de terlipresina y aumento gradual según tolerancia y respuesta del paciente.

Como alternativa igualmente efectiva en pacientes con síndrome hepatorrenal que se encuentren internados en unidades de tratamiento intensivo:

- Se recomienda administrar una combinación de bolos de albumina (bolos de 10 a 20 gr para lograr 0.5-1 gr/kg/día) e infusión continua de norepinefrina (0,5- 3 mg/hr), con la finalidad de aumentar la presión arterial en alrededor de 10 mmHg.

- Como tercera opción, se sugiere como tratamiento inicial la combinación de midodrina, octeotride y albumina. La midodrina se administra via oral (7,5 mg cada 8 horas), el octeotride mediante infusión continua (50 mcg/hr.) y la albumina mediante bolos (bolos de 10-20 grs para completar 0.5-1 gr /kg/d). Sin embargo estudios recientes sugieren que esta tercera alternativa es menos efectiva.(22)

La terlipresina y los análogos de de la vasopresina, ayudan en teoría a reducir la vasodilatación esplácnica, que es parte fundamental de la fisiopatología del síndrome hepatorrenal, ayudando de esta manera a aumentar la filtración glomerular.(9). Debido a sus efectos adversos incluyendo isquemia miocárdica, arritmias, hipokalemia, aumento súbito de natremia, isquemia vascular periférica o intestinal, se recomienda que estos medicamentos sean utilizados en forma monitorizada con estricta vigilancia al desarrollo de estas complicaciones.

En algunos pacientes seleccionados en los cuales la terapia medica no ha dado resultados satisfactorios, es posible realizar una derivación portosistémica transhepática (TIPS). Sin embargo, este procedimiento requiere el uso de contraste intra venoso, que al ser nefrotóxico, puede resultar en una insuficiencia renal aguda.

No obstante, y dada la gravedad que confiere el desarrollo de un síndrome hepatorrenal a un paciente que cursa una insuficiencia hepática, las terapias anteriormente mencionadas, deben ser consideradas sólo como un puente a la espera de realizar un trasplante hepático.

II. Encefalopatía hepática (EH)

Es un síndrome neuropsiquiátrico reversible que comprende un heterogéneo espectro de manifestaciones, que incluyen alteraciones cognitivas, conductuales, intelectuales, emocionales y motoras; y cuya magnitud puede ir desde un nivel subclínico, denominado encefalopatía hepática mínima (EHM), hasta el grado más severo de la EH evidente que corresponde al coma (1)

Se produce como consecuencia de una insuficiencia hepática, de inicio agudo o crónica y/o de la desviación del flujo portal a la circulación sistémica. Se ha propuesto una clasificación multiaxial según su origen, severidad, tiempo de evolución y forma de inicio (tabla1) (2)

Tabla 2. Clasificación multiaxial Encefalopatía Hepática (AASLD/EASL).

Type	Grade		Time course	Spontaneous/precipitated
A (acute liver failure)	MHE	Covert	Episodic (one episode in 6 months)	Spontaneous (no precipitating factor found)
	1			
B (porto-systemic bypass)			Recurrent (>1 episode in 6 months)	
	2	Overt		Precipitated
	3		Persistent (never returned to baseline)	
C (cirrhosis)				
	4			

1. Epidemiología

En Estados Unidos, se estima que cerca de 5,5 millones de personas padecen cirrosis hepática y aproximadamente 30-45% presentan EH evidente (3). Condiciona una carga significativa para el paciente, entorno y sistema de salud, con deterioro de la calidad de vida, limitación de las actividades de la vida diaria (riesgo de accidentalidad vial, menor productividad laboral), en los casos más avanzados requerimiento de hospitalización y en globo menor supervivencia. En un estudio retrospectivo de 111 pacientes, tras el desarrollo del primer episodio de EH evidente se observó una supervivencia al año de 42%. (4)

2. Etiopatogenia y fisiopatología

Varios mecanismos patogénicos se han propuestos, sin embargo, cómo se relacionan e influyen los distintos factores es aún un tópico poco comprendido.

Existe evidencia de que el amonio, cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), entre otros, estarían implicados en la génesis de este síndrome.

El tracto digestivo es una de las principales fuentes de producción de amonio, se genera a partir del metabolismo de los productos nitrogenados de la dieta y de las bacterias colónicas, para luego pasar a la circulación a través de la vena porta y ser depurado por el hígado mediante su conversión a urea y glutamina.

La disfunción hepática y shunts portosistémicos favorecen la acumulación de amonio, el cual al atravesar la barrera hematoencefálica es metabolizado a glutamina por los astrocitos. La hiperamonemia determinaría una mayor producción de glutamina, condicionando un aumento del gradiente osmótico y la consecuente tumefacción y disfunción astrocitaria. En la falla hepática aguda, la hiperamonemia produce también un aumento de la permeabilidad y secundariamente edema cerebral y aumento de la presión intracraneana. La cirrosis hepática se asocia también a una serie de eventos que estimulan la activación de circuitos de neurotransmisión inhibitorios (ácido γ aminobutírico y neuroesteroides inhibitorios) y disminución del tono excitatorio (glutamato y catecolaminas) (5)

Estudios recientes sugieren que la inflamación tiene un rol sinérgico con la hiperamonemia en la génesis de EH (6).

Se ha asociado también a depósitos de manganeso visualizados a través de RM como áreas hiperintensas en T1 a nivel del *globus palidus*. Estos pacientes además de un deterioro cognitivo pueden presentar síntomas extrapiramidales, los cuales pueden revertir tras el trasplante hepático (7).

Finalmente, el SBI, la hipótesis se basa en el rol de la microbiota en contribuir a un estado proinflamatorio y también al proporcionar un mayor sustrato de compuestos nitrogenados para su absorción, asociado a un enlentecimiento del tránsito intestinal. Gupta y colaboradores demostraron una alta prevalencia de SBI en pacientes cirróticos y tras un análisis multivariado fue el único factor que se asoció en forma independiente a la presencia de EHM (8).

3. Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con encefalopatía se caracterizan por presentar un deterioro cognitivo sumado a la alteración de sus funciones

neuromusculares. En caso que la encefalopatía hepática sea mínima, las alteraciones cognitivas pueden ser prácticamente indetectables, a menos que se apliquen pruebas psicométricas, que detectan principalmente alteraciones en la atención, velocidad de procesamiento de la información y reacción, habilidades visuoespaciales, actividades motoras finas y de coordinación (9).

Tabla 3. Manifestaciones Neuromusculares de la Encefalopatía Hepática.

Manifestaciones Neuromusculares de la Encefalopatía Hepática
Bradicinecia
Hiperreflexia
Asterixis
Rigidez
Mioclonias
Ataxia
Nistagmo

En relación a la EH evidente, las alteraciones del sueño diurno, ya sea insomnio o hipersomnia, por lo general preceden a los cambios en el estado mental o alteraciones neuromusculares (Tabla 2). Al progresar, se suman a estas manifestaciones cambios en el humor (euforia o depresión), desorientación, conducta inadecuada, somnolencia, confusión, compromiso de conciencia y en casos más graves incluso el coma.

4. Evolución y diagnóstico

El diagnóstico de la encefalopatía hepática, se basa en la presencia de una historia clínica y examen físico concordantes, descartando otras causas que puedan también producir un deterioro neurológico (Tabla 4) y evaluando las posibles causas precipitantes (Tabla 3).

Finalmente, es posible clasificar la encefalopatía hepática evidente en distintos grados, dependiendo de los hallazgos en el examen mental y según la presencia o no de asterixis en el examen físico como muestra la Tabla 5.

Tabla 4. Factores Precipitantes de la Encefalopatía Hepática

Precipitantes Encefalopatía Hepática
Hemorragia digestiva
Infección
Hipokalemia y/o alcalosis metabólica
Falla renal
Hipovolemia
Hipoxia
Sedantes o tranquilizantes
Hipoglicemia
Constipación Otros: HCC, trombosis portal, OH Pobre adherencia a terapia

Tabla 4. Diagnósticos Diferenciales de Encefalopatía Hepática.

Causas de Ddeterioro Ccognitivo
Hipo/hiperglicemia
Síndrome urémico
Sepsis
Encefalopatía hipertensiva
Hematoma sub-dural
Hipoxemia/ hipercapnia
Déficit vitamina B-12
Hiper/ hiponatremia
Hiper/hipocalemia
Abuso OH
Drogas (BZN, narcóticos)

5. Tratamiento

Dependiendo de la severidad, el manejo será hospitalizado o de manera ambulatoria, en ambos casos con agentes similares. En pacientes con encefalopatía hepática grado III o IV, se aconseja su hospitalización en unidades de cuidados intensivos, para monitorización cercana y proporcionarles ventilación asistida de ser necesario.

Tanto en pacientes internados como en ambulatorios identificar y tratar posibles factores precipitantes. Se deben suspender de manera temporal diuréticos procurar una adecuada hidratación y mantener una dieta con adecuado aporte nutricional. Las dietas hipoproteicas no están recomendadas para el tratamiento de esta patología.

Sumado a lo anterior, se pueden practicar lavados intestinales mediante enemas de 2 litros de agua y 100 cc de lactulosa, máximo dos veces al día, con el fin de evacuar restos fecales o de sangre retenidos.(19)

Tratamiento farmacológico: Se han sugerido distintos agentes, los que poseen mayor evidencia que apoya su uso y son recomendados por la AASLD/EASL (10) son:

Lactulosa: Es un disacárido no absorbible hidrolizado por las bacterias del colon actuando como laxante osmótico, con efecto catártico sobre el nitrógeno fecal. Además por acción de la flora bacteriana local se transforma en ácido láctico disminuyendo el Ph del lumen colónico.

Tabla 5. Clasificación en Grados de la Encefalopatía Hepática

Grados Eencefalopatía Hepática Evidente		
	Estado Mental	**Asterixis**
Grado I	Euforia-depresion Bradipsiquia Alteración del lenguaje Inversión del ritmo del sueño	7 Leve
Grado II	Grado I más acentuado Somnolencia Comportamiento inadecuado	Evidente
Grado III	Compromiso de conciencia (sólo respuesta a estímulos intensos) Lenguaje incoherente	Presente
Grado IV	Coma profundo	Ausente

Esta acidificación disminuiría las bacterias productoras de amonio y convertiría el amoniaco en amonio no absorbible disminuye la absorción y aumenta la excreción luminal de amoniaco fecal (2).

Es el medicamento usado más frecuentemente como primera línea, se debe titular la dosis con el fin de lograr 2-3 deposiciones pastosas al día, habitualmente se utiliza 20-30 cc /6-8 h.

Antibióticos: el objetivo es prevenir la producción y absorción de neurotoxinas producidas por la flora enteral como el amonio, además de reducir la endotoxemia e inflamación (2). Actualmente se recomienda el uso de Rifaximina, antibiótico no absorbible con actividad sobre bacterias Gram-positivo, Gram-negativo y anaerobio. Se utiliza como tratamiento adicional a lactulosa, sólo se sugiere utilizar en forma exclusiva en caso de intolerancia a lactulosa ya que no hay evidencia suficiente que apoye su uso independiente (10). La dosis sugerida es de 1100 mg/d.

Referencias consultadas

1. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009; 361:1279.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascities, spontaneous bacterial peritonitis an hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53:397-417
3. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993; 105:229
4. Planas R, Monotoliu S, Ballestié B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascities. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 Nov; 4(11): 1385-94.
5. Pere G, Schrier R.Renal Failure in Cirrhosis. N Engl J Med 2009: 361: 1279-1290.
6. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996; 23:164.
7. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007; 56:1310.
8. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62:968.
9. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. Hepatology 1998; 27:35.
10. Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther2007;25:Suppl 1:3-9
11. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci2007;52:737-741
12. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. Hepatology 2006; 44:788.
13. Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, et al. Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. Gastroenterology 1983; 84:1003.
14. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. J Hepatol 2010; 53:849.
15. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:739.
16. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis 2012; 16:301.
17. Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, et al. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. J Coll Physicians Surg Pak 2010; 20:514.
18. Onyekwere CA, Ogbera AO, Hameed L. Chronic liver disease and hepatic encephalopathy: clinical profile and outcomes. Niger J Clin Pract 2011; 14:181.
19. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996; 16:329.
20. Belcher et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. Hepatology. 2014 Aug;60(2):622-32.
21. Fagundes et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol. 2012 Aug;57(2):267-73.
22. Cavallin M. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. Hepatology 2015, doi: 10.1002/hep.27709.

HEMORRAGIA VARICEAL

Francisco Barrera Martínez
Alberto Espino Espino
Antonio Peñailillo Toledo

Resumen

Las várices esofágicas son colaterales portosistémicos, que se desarrollan como consecuencia de Hipertensión Portal, siendo la hemorragia secundaria a su rotura que determina mal pronóstico en los pacientes con Daño Hepático Crónico (DHC). Se debe ser buscar activamente su presencia en todo cirrótico al momento del diagnóstico y de forma periódica. Su profilaxis primaria está indicada en várices pequeñas con "signos rojos" o en pacientes con DHC Child B o C; o bien, en pacientes con várices medianas o grandes, y se pueden usar tanto betabloqueadores no selectivos, como ligadura endoscópica. El manejo agudo de un cuadro de hemorragia variceal incluye una adecuada corrección de la hipovolemia, el uso de antibióticos, la utilización de drogas vasoactivas (Terlipresina, Octreótide) y la realización de Ligadura Endoscópica. Otras alternativas incluyen TIPS, *Shunts* quirúrgicos o el uso de nuevas terapias, como *stents* esofágicos. Después de un episodio de sangrado variceal, todo paciente debe recibir profilaxis secundaria, con betabloqueadores no selectivos más ligadura endoscópica, como primera línea. Las várices gástricas requieren un manejo en fase aguda distinto al de várices esofágicas, ya que en estos casos se recomienda el uso de Cianoacrilato como primera línea.

Definición

Las várices esofágicas (VE) son vasos colaterales portosistémicos, formados como consecuencia de hipertensión portal. Constituyen una conexión paralela entre los sistemas venosos portal y sistémico, se desarrollan producto del aumento de resistencia del circuito vena porta-sinusoides hepáticos-vena suprahepática. Así, su formación constituye un mecanismo compensatorio que establece una comunicación alternativa entre la circulación portal y sistémica reduciendo la hipertensión portal. Las várices se producen con mayor frecuencia en esófago distal, estómago y recto; aunque pueden aparecer a lo largo de todo el tubo digestivo –desde el esófago hasta el recto–. Si bien se localizan a un nivel profundo en la submucosa en el esófago medio, se van haciendo progresivamente más superficiales hacia la unión esofagogástrica. Una de las principales complicaciones de la hipertensión portal es la rotura de estos vasos, ocasionando una hemorragia digestiva alta (HDA) –que, al estar en contexto de várices esofágicas, se denomina variceal o asociada a hipertensión portal–, cuadro que tiene una alta letalidad y un mal pronóstico, de no realizar las intervenciones adecuadas.

Epidemiología e historia natural

Se estima que las várices esofágicas están presentes en un 30-50 % de los pacientes con cirrosis hepática al momento del diagnóstico –30% en casos de cirrosis compensada y 60-70% en descompensada–; sin embargo, se desarrollan en hasta en el 90% de los pacientes cirróticos, al cabo de 10 años independiente de su etiología. Anualmente, se estima que un 7% (5-8%) de los pacientes cirróticos desarrolla várices, aunque sólo en 1-2% de los casos van a ser várices grandes, con riesgo de sangrado.

Existe, asimismo, una correlación entre la presencia de várices y la severidad del daño hepático crónico (DHC), siendo mayor la probabilidad de encontrarlas en pacientes con daño DHC Child B o C (clasificación Child-Turcotte-Pugh, que se detallará más adelante, dentro de este capítulo). Se estima que un 40% de los pacientes con DHC Child A tiene várices, mientras que hasta un 85% de los pacientes con Child C.

Con respecto a la frecuencia de hemorragia variceal, ésta ocurre en un 25-40% de todos los cirróticos. Asimismo, las várices tienen, globalmente, un 12% anual de riesgo de sangrado, aunque esta probailidad varía dependiendo de su tamaño (5-15%).

Los episodios de hemorragia variceal tienen una alta letalidad y recurrencia. Se estima que un episodio aislado de hemorragia variceal tiene un 15-20% de mortalidad a 6 semanas, variando mucho de acuerdo a la severidad del DHC subyacente. Pacientes con Child A tienen 0-10 % de mortalidad, mientras que pacientes con Child C tienen entre 30-70% de mortalidad. Un 40% de los cirróticos muere a consecuencia de un episodio de hemorragia variceal activa.

En lo referente a la historia natural de este cuadro, se sabe que a diferencia de la hemorragia no variceal que se detienen en forma espontánea en al 90% de los casos, el sangrado cede espontáneamente sólo en el 40-50% de los casos. Más aún, hasta

un 25% de los pacientes fallece antes de su ingreso al hospital. Si bien la fase aguda de la hemorragia tiene una alta mortalidad, una gran parte de las muertes se produce por recurrencias del sangrado, o complicaciones derivada de la hemorragia misma, o del tratamiento. Un 30-50% de los pacientes pueden experimentar una recidiva hemorrágica precoz dentro de los 10 primeros días de la hemorragia índice, siendo mayor el riesgo en las primeras 48 a 72 horas. El riesgo de resangrado y mortalidad se mantiene hasta las 6 semanas, siendo después de este período parecido a un paciente que no ha experimentado hemorragia.

Etiopatogenia y fisiopatología

La presión portal es el producto de dos factores: el flujo esplácnico, que determinará –en condiciones normales– el flujo por la vena porta; y la resistencia al paso de la sangre por el sistema portal. En la cirrosis hepática, existe un aumento de ambos factores, lo que condiciona una elevación de la presión portal, que finalmente ocasionará el desarrollo de vasos colaterales portosistémicos (figura 1).

Se conoce que cuando la diferencia de presión entre la vena porta y suprahepática (o gradiente de presión portal, HPVG) sobrepasa un cierto límite, que se ha estimado en 12 mmHg, se desarrollan colaterales portosistémicos (figura 1). Estudios de seguimiento han mostrado que bajo esos valores de HPVG no se desarrollan várices esofágicas. La importancia de esto radica en que la medición clínica de HPVG se ha planteado en algunos centros para guiar las intervenciones de profilaxis, o incluso de terapia de hemorragia variceal. La figura 2 muestra un resumen de la fisiopatología de la hemorragia variceal.

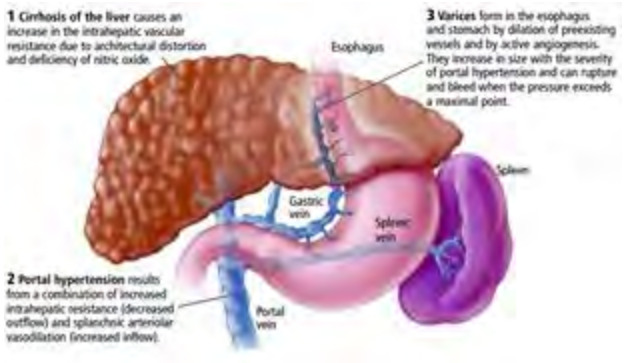


Figura 1. Patogenia de la hipertensión portal y várices esofágicas. Extraído de: Khaderi, S., & Barnes, D. (2008). Preventing a first episode of esophageal variceal hemorrhage. *Cleveland Clinic journal of medicine*, *75*(3), 235-244.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de hemorragia variceal son variadas; no sólo debe considerarse este diagnóstico ante un cuadro de hematemesis y/o *shock* hipovolémico, sino que se debe tener un bajo umbral de sospecha, ante la presencia de cualquier descompensación de daño hepático crónico.

Diagnóstico

Con respecto al diagnóstico de várices esofágicas, la endoscopía digestiva alta (EDA) juega un rol fundamental, considerándose como *gold standard* para el diagnóstico de várices esofágicas. Ante la sospecha de un cuadro de hemorragia variceal, debe realizarse una EDA dentro de las primeras 12 horas posterior a su ingreso, luego de haber logrado una estabilización hemodinámica.

Manejo

El manejo de un paciente con várices esofágicas debe incluir tres pilares:

1. Realizar una adecuada estratificación del riesgo de hemorragia en todos los pacientes cirróticos, al momento del diagnóstico; asociado a intervenciones oportunas de profilaxis primaria.
2. Un claro algoritmo diagnóstico y terapéutico para el manejo de la hemorragia variceal, en su fase aguda.
3. Realizar intervenciones de profilaxis secundaria a todos los pacientes con uno o más episodios de hemorragia variceal.

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria de hemorragia variceal se define como el conjunto de intervenciones destinadas a prevenir el primer episodio de sangrado variceal, en un paciente que ya tiene várices esofágicas. Asimismo, se ha usado el término profilaxis pre-primaria para referirse a todas aquellas intervenciones que buscan prevenir el desarrollo de várices esofágicas, en pacientes que ya tienen hipertensión portal.

Debido a la alta letalidad y recurrencia que tiene un episodio de hemorragia variceal, es de suma importancia evitar el primer sangrado variceal en pacientes cirróticos. Es importante realizar una **estratificación del riesgo de hemorragia en todos los pacientes cirróticos**, la cual se basa en dos componentes: una estratificación del DHC del paciente; sumado una estratificación

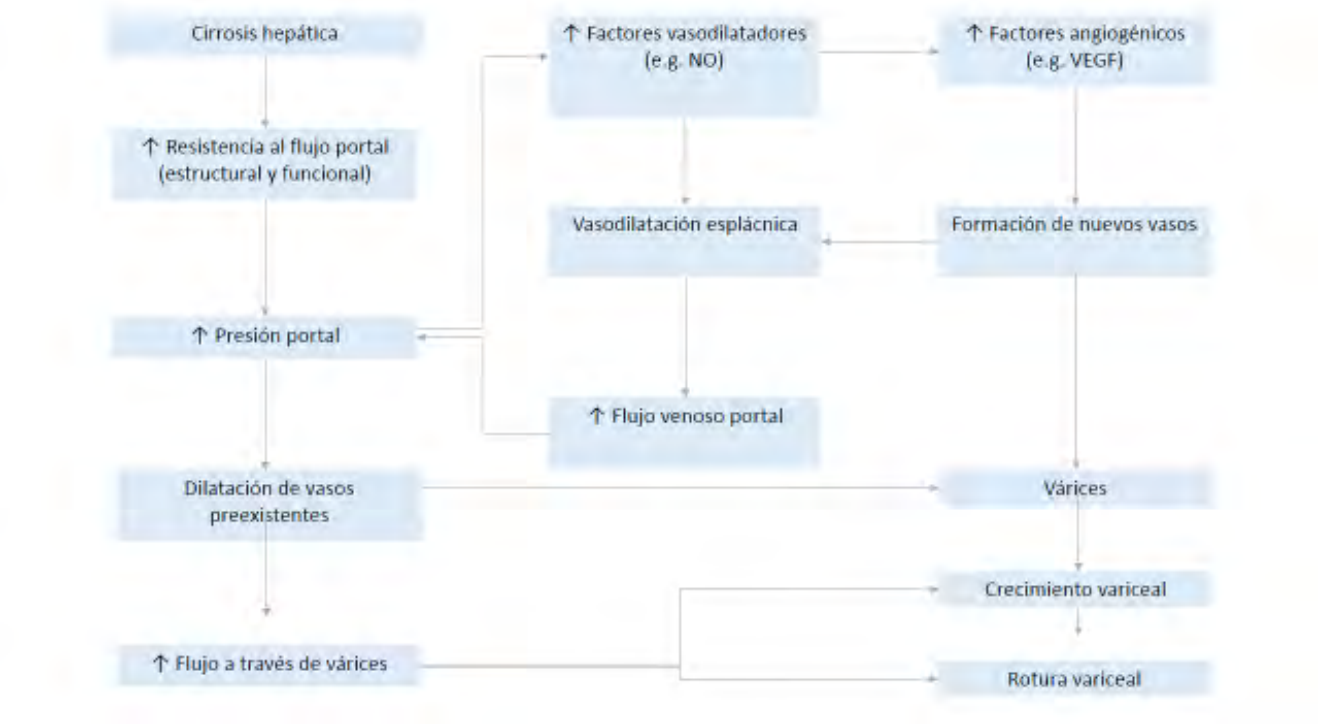


Figura 2. Fisiopatología de las várices esofágicas (NO: óxido nítrico; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial). Adaptado de: Garcia-Tsao, G., & Bosch, J. (2010). Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine, 362*(9), 823-832.

endoscópica, según las características de las várices, determinada por su tamaño y/o la presencia de signos rojos –término usado para describir la visión de la pared variceal, debido a una exposición muy superficial del vaso, a nivel del epitelio de la mucosa esofágica, con alto riesgo de rotura–. Para estratificar el primer riesgo, la clasificación de Child-Turcotte-Pugh es ampliamente utilizada; mezclando variables clínicas y bioquímicas, este score permite categorizar la severidad del DHC. Existen otros métodos para estratificar el riesgo de hemorragia variceal, entre los que se incluyen la medición no invasiva de la presión variceal, no usado en nuestro país; y la relación entre el recuento de plaquetas y el diámetro del bazo – no recomendado, pues no permite descartar la presencia de várices esofágicas. Por otro lado, debido a la importancia de una estratificación endoscópica, se debe realizar una endoscopía digestiva alta (EDA) todo cirrótico, al momento del diagnóstico.

Las recomendaciones actuales sugieren el inicio de profilaxis primaria en várices con alto riesgo de rotura y hemorragia subsecuente, las cuales serían: várices medianas o grandes, independiente de la severidad del DHC del paciente; o bien, várices pequeñas que tengan *signos rojos*, o bien várices pequeñas en un paciente con DHC Child B o C. De lo anterior se desprende que la profilaxis no estaría indicada sólo en un escenario –el de un paciente Child A con várices pequeñas, sin signos rojos–, lo que refuerza la importancia del «*bajo umbral*» que se debe tener para indicar profilaxis primaria. Este grupo de pacientes sólo requiere el seguimiento endoscópico habitual, que se detallará en los párrafos posteriores.

Respecto de los agentes con los cuales realizar la profilaxis, pueden dividirse en farmacológicos y no farmacológicos. Dentro de los primeros, los más ampliamente estudiados y recomendados son los betabloqueadores no selectivos; dentro de los segundos, los más ampliamente estudiados son la ligadura endoscópica de várices (EBL, *Endoscopic Band Ligation*; o EVL *Endoscopic Variceal Ligation*) y la escleroterapia (ES, *Endoscopic Sclerotherapy*).

En lo referente a profilaxis pre-primaria, la evidencia existente no ha demostrado beneficio en el uso de betabloqueadores no selectivos, no habiendo diferencias con placebo en desarrollo de várices, hemorragia variceal ni muerte; por ende sólo se recomienda el tratamiento de la enfermedad hepática de base.

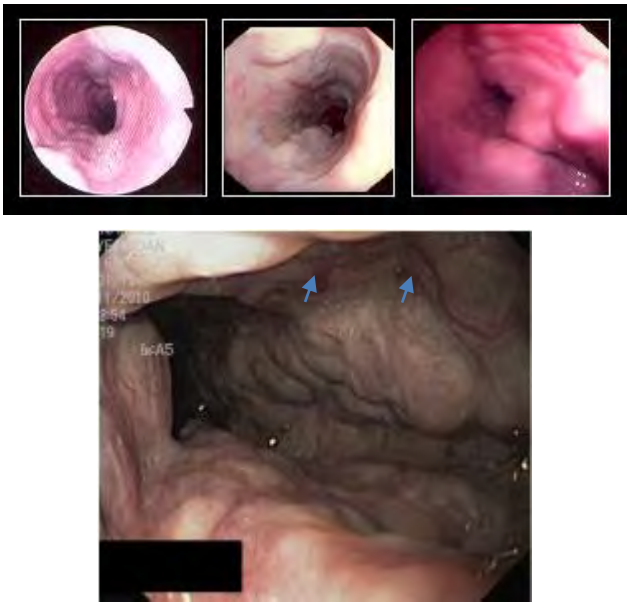


Figura 3. Várices esofágicas vistas en endoscopía. Superior, de izquierda a derecha: várices pequeñas, en crecimiento y grandes. Inferior: Várices grandes, con "signos rojos". Extraído de: *UpToDate* y Cárdenas et al (2014).

1. Intervenciones farmacológicas

Como ya fue mencionado, el uso de betabloqueadores no selectivos es un pilar en la profilaxis primaria de hemorragia variceal. Por medio del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos, disminuyen la vasodilatación y el flujo esplácnico, al predominar actividad alfa adrenérgica. Han demostrado disminuir el riesgo de hemorragia y la mortalidad por hemorragia, de forma significativa. Asimismo, una tendencia (i.e. disminución no significativa) en la disminución de la mortalidad por cualquier causa. Por tales razones, se consideran la primera línea de tratamiento farmacológico, y algunos autores los recomiendan como primera elección en pacientes con várices pequeñas que requieran profilaxis, puesto que tiene menos riesgos que los procedimientos endoscópicos y podrían reducir el riesgo de progresión a várices grandes. Los más usados son nadolol y propranolol. En nuestro medio se usa, con mayor frecuencia, propranolol; se inicia a dosis bajas, de 20 mg/día dividida en dos dosis, salvo en pacientes con PAM < 85 mmHg, en quienes se debería utilizar una menor dosis de inicio, o bien considerar otra alternativa terapéutica.

Tabla 1. Clasificación Child-Turcotte-Pugh de Daño Hepático Crónico. Child A: 5-6 puntos; Child B: 7-9; Child C: puntos. Adaptado de: Garcia-Tsao, G., & Bosch, J. (2010). Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, *362*(9), 823-832.

Criterios clínicos y bioquímicos	Puntaje		
	1	2	3
Encefalopatía hepática	Ausente	Leve a moderada (grado 1 o 2)	Severa (grado 3 o 4)
Ascitis	Ausente	Leve a moderada	Severa y/o refractaria a diuréticos
Bilirrubinemia (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albuminemia (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de Protrombina			
Tiempo de prolongación (seg)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Existen dos métodos para aproximarse a la dosis adecuada de betabloqueadores a administrar: el primero –utilizado en nuestro país– consiste en monitorizar la presencia de efectos adversos no tolerados por el paciente, así como su frecuencia cardíaca de reposo; según este método, se administra la dosis máxima tolerada de betabloqueadores, o bien la dosis para lograr una frecuencia cardíaca de reposo de 55-60 lpm –que, en general, representa la dosis máxima tolerada–. El otro método, utilizado en los centros en donde está disponible la medición de HPVG de rutina, consiste en la monitorización de HPVG, buscando una disminución de ≤12 mmHg, lo que prácticamente elimina el riesgo de sangrado variceal.

Con respecto a los efectos adversos del betabloqueo no selectivo en estos pacientes, se describe que son frecuentes, aunque no revisten mayor gravedad a largo plazo, en términos generales. Éstos incluyen broncoconstricción, síntomas de insuficiencia cardíaca, entre otros.

El uso de betabloqueadores en estos pacientes requiere de una monitorización periódica de la función renal; de la misma manera, debe ajustarse su dosis de acuerdo a la función renal. De no lograrse los objetivos de reducción de HPVG, o de no tolerar los betabloqueadores, la primera alternativa es realizar una ligadura endoscópica.

Otra alternativa farmacológica que ha mostrado resultados promisorios es carvedilol (betabloqueador no selectivo con leve actividad anti-α1), el cual ha demostrado ser más efectivo en reducción de HPVG que propranolol; incluso mostró, en dos estudios en los cuales se comparó con ligadura endoscópica, no tener diferencias con este procedimiento, con respecto a mortalidad general o mortalidad por sangrado. Sin embargo, su uso carece de suficiente evidencia para recomendarlo como alternativa a las intervenciones actuales; por otro lado, algunos autores plantean que podría ser menos tolerado por pacientes cirróticos, dado un mayor efecto hipotensor en comparación con los betabloqueadores usados actualmente.

Otras intervenciones farmacológicas estudiadas relevantes de mencionar, incluyen la simvastatina, que podría ser beneficiosa; nitratos, cuyo uso no se recomienda, dada la existencia de evidencia inconsistente a favor de su uso, con posibles efectos deletéreos; antagonistas del receptor de angiotensina II; betabloqueadores selectivos –cuyo efecto sería más discreto que los no selectivos– , entre otros.

2. Intervenciones endoscópicas

Como fue comentado, la ligadura endoscópica de várices y la escleroterapia se han planteado como alternativas a la terapia farmacológica en profilaxis primaria de hemorragia variceal. De éstas, actualmente se recomienda ampliamente la primera, dado su menor número de complicaciones. Estudios han demostrado que EBL reduce de forma significativa, comparado con placebo, riesgo de hemorragia, mortalidad relacionada a sangrado y mortalidad por cualquier causa. La ligadura endoscópica de várices se basa en la introducción de bandas elásticas en la base de la várice, logrando su estrangulamiento, posterior desprendimiento de la mucosa con cicatrización y fibrosis. Para realizarla se utiliza un dispositivo anclado al endoscopio, que toma la variz mediante aspiración, y permite la introducción de la banda en la base de esta de ésta. Por otro lado, la escleroterapia se basa en la inyección de un agente esclerosante sobre la varice, que provocará necrosis del tejido y una posterior cicatriz.

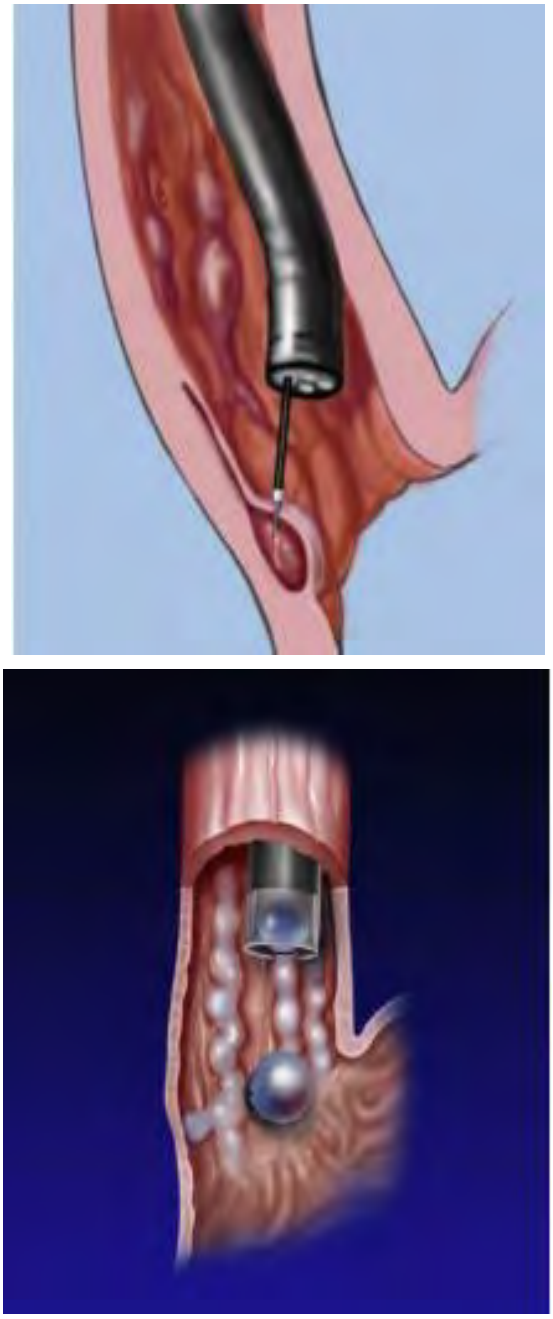


Figura 4. Terapias endoscópicas de la hemorragia variceal. Superior: escleroterapia. Inferior: ligadura endoscópica de várices. Adaptado de: Cárdenas et al (2014).

Se ha planteado la pregunta acerca de cuál de los dos tipos de intervención –farmacológica o endoscópica– sería más efectivo para profilaxis primaria. Un meta-análisis de Li et al. (Can J Gastroenterol. 2011) encontró que no había diferencias con respecto a mortalidad por cualquier causa, mortalidad por hemorragia ni sangrado variceal. Algunos autores plantean que podría haber un beneficio de la ligadura en casos de várices

grandes, por lo que recomiendan su uso como primera línea en várices medianas y grandes.

Respecto del beneficio de combinar betabloqueadores con ligadura, como intervención de profilaxis primaria, no hay evidencia que apoye una terapia combinada.

Existen otras alternativas para el manejo de hemorragia variceal, que serán detalladas en la sección *Manejo de la hemorragia variceal en fase aguda*: TIPS, Shunt Quirúrgicos, entre otros. Sin embargo, no se recomiendan como intervención de profilaxis primaria.

3. Seguimiento

Como fue mencionado, en todo cirrótico, al momento del diagnóstico, se realiza una EDA. En pacientes sin hallazgos, se repite la endoscopía en 2 a 3 años; en pacientes con várices pequeñas de bajo riesgo de sangrado, se repite el estudio en 1 a 2 años, si es que no tiene DHC descompensado; de lo contrario, se repite de forma anual, o bien en la primera descompensación.

Las sesiones de ligadura deben repetirse cada 3 a 4 semanas, hasta la obliteración de todas las várices. Después de la última obliteración, debe realizarse un control endoscópico en 1 a 3 meses; con controles posteriores, cada 6 a 12 meses.

Los pacientes en profilaxis con betabloqueadores no requieren de seguimiento endoscópico, según las recomendaciones actuales; sin embargo, se ha descrito que puede haber crecimiento variceal en pacientes con betabloqueo profiláctico, vistas en endoscopías realizadas por otro motivo. Por esta razón, algunos autores plantean el realizar una EDA en pacientes con betabloqueo profiláctico (por várices pequeñas) cada 1 a 2 años, ligando las várices que hayan crecido. Ahora bien, si el paciente recibe betabloqueo por várices medianas o grandes, no sería necesario el control endoscópico, si es que no hay evidencia de hemorragia.

Manejo de la hemorragia variceal en fase aguda

El manejo de un episodio de hemorragia variceal, en su fase aguda, debe contemplar tres objetivos esenciales; cuyo cumplimiento, desarrollado simultáneamente y por medio de un equipo multidisciplinario, va a traducirse en mejores resultados en este grupo de pacientes:

- Estabilización hemodinámica y corrección cauta de la hipovolemia, con expansores de volumen y/o hemoderivados.
- Diagnóstico diligente de hemorragia variceal y detención del sangrado activo.
- Prevención y/o tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas al episodio, sean o no derivadas directamente del sangrado o de su terapia.

Para efectos pedagógicos, se disecarán las conductas de manejo en generales –destinadas al manejo hemodinámico y corrección de la hipovolemia, así como a la prevención de complicaciones– y específicas –destinadas, esencialmente, a detener el sangrado–.

Manejo general

1. Estabilización hemodinámica y corrección de la hipovolemia

Como en todo paciente con riesgo elevado de *shock* hipovolémico –y, por ende, con riesgo vital– el manejo debe iniciarse con una evaluación de la integridad de la función cardiorrespiratoria, así como de la indemnidad de la vía aérea; y la realización de intervenciones de reanimación cardiopulmonar (RCP), en caso de ser necesarias (ABC). Asimismo, resulta importante conocer los principales antecedentes del paciente (responder a la pregunta: «¿*Quién sangró*?»), que van a permitir estratificar su riesgo de resangrado y muerte; cuantificar clínicamente el sangrado (responder a la pregunta: «¿*Cuánto sangró*?»), para poder realizar una adecuada reposición de volumen; y tener en cuenta que, tal como se explicó previamente en este capítulo, no todo sangrado digestivo alto en pacientes cirróticos es causado por rotura de várices esofágicas (la clínica y la endoscopía deben ayudar a responder las preguntas: «¿*Qué lesión sangró*?, ¿*continuará sangrando*?»). Sin perjuicio de lo anterior, dada la gravedad inherente a un cuadro de hemorragia variceal, cualquier sangrado digestivo alto –en pacientes cirróticos– que provoque alteración de la hemodinamia debería considerarse variceal en su origen, hasta que se demuestre lo contrario; en adición, estos pacientes deberían hospitalizarse en una unidad de paciente crítico (UPC).

Debe iniciarse una reposición agresiva de volumen, por medio de la instalación de sendas vías venosas periféricas gruesas (14-18 G), o bien de una vía venosa central. Algunos autores han planteado que coloides son mejores que cristaloides (NaCl 0,9%, Ringer lactato) y que unidades de glóbulos rojos (UGR) para lograr los objetivos hemodinámicos y de transporte de oxígeno, basándose en estudios de la década de los 80. Para esclarecer este beneficio, a través *outcomes* clínicos, se han hecho trabajos que comparan la administración de coloides versus cristaloides en pacientes críticos con *shock* hipovolémico; sin embargo, en casos de *shock* hipovolémico por cualquier causa, no sólo secundario a hemorragia. Una revisión sistemática reciente de estos estudios concluyó que no existen diferencias en mortalidad. Por esta razón, sumada al alto costo de los coloides, así como un mayor

número de efectos adversos asociado a su uso, la administración de cristaloides es la intervención recomendada para el manejo inicial en casos de *shock* hipovolémico. Respecto del *shock* hipovolémico secundario a hemorragia, la recomendación es la misma; coloides pueden considerarse cuando no existe disponibilidad inmediata de hemoderivados, en adición a cristaloides. Un estudio randomizado reciente, ha mostrado un posible beneficio de coloides en *shock* hipovolémico por causa no-hemorrágica en mortalidad a 90 días, días libres de ventilación mecánica y terapia vasopresora. Sin embargo, son aún resultados preliminares y son difícilmente aplicables al escenario de *shock* secundario a hemorragia variceal. La reposición de volumen se de forma personalizada, considerando las pérdidas estimadas –pasadas y futuras– y la condición basal del paciente: en pacientes con *shock*, se estima en 2000 cc, los cuales deben reponerse en un 50 % en los primeros 20 a 30 minutos, aunque la velocidad de infusión también debe modificarse según sea el caso. La monitorización se incluye de regla en estos casos, aunque se considerar monitorización invasiva –presión venosa central (PVC), presión de capilar pulmonar (PCP)– en casos de pacientes muy añosos, con cardiopatía de base, reposición masiva de volumen o bien según su daño hepático (*para una descripción del manejo general a llevar a cabo frente a un episodio hemorragia digestiva alta sin causa conocidas, así como para una visión complementaria de este tópico, referir al capítulo Hemorragia Digestiva*). Es importante hacer notar que, dada la fisiopatología de la hemorragia variceal, la «sobrerreposición» de volumen puede provocar un aumento de la hipertensión portal, aumentando el sangrado variceal y/o su recurrencia.

Una intervención esencial para un óptimo manejo hemodinámico es lograr concentraciones de hemoglobina (Hb) adecuadas en la sangre, por medio de la transfusión de glóbulos rojos (GR). Cabe destacar que un estudio reciente comparó una conducta «liberal» de transfusión –indicando transfusión de GR con valores de hemoglobina < 9 g/dL–, versus una conducta «restrictiva» –transfundiendo con valores < 9 g/dL– en pacientes con HDA (no sólo cirróticos, ni necesariamente hemorragia variceal): interesantemente, los resultados mostraron que esta última se asociaba a menor mortalidad, resangrado o complicaciones; en adición, dentro de los pacientes cirróticos también se encontró menor tasa de resangrado y muerte, en pacientes con DHC Child A o B. En pacientes con Child C, no hubo diferencias entre ambas intervenciones. Más aun, se vio que HPVG –dentro de los cinco primeros días posteriores al episodio– era significativamente mayor en el primer grupo. En suma, se recomienda iniciar la transfusión de GR en pacientes con valores < 7 g/dL, si es que no tienen comorbilidad significativa. En pacientes con cardiopatía coronaria, o con un sangrado muy abundante, se recomienda tener un umbral más bajo para transfundir, realizando esta intervención en pacientes con valores de Hb < 9 g/dL. Se debe evitar transfundir con Hb > 10 g/dL.

En lo referente a la transfusión de otros hemoderivados, como plaquetas o plasma fresco congelado (PFC), no hay recomendaciones basadas en estudios clínicos, sino más bien en recomendaciones derivadas de consensos de expertos. Los valores de plaquetas pueden bajar en las primeras 48 horas del cuadro, y sólo se recomiendan transfusiones cuando éstas alcanzan valores < 50.000 /uL, asociado a sangrado activo; o bien, en pacientes con tales valores de plaquetas de forma previa a un procedimiento endoscópico. Se ha estudiado el aporte de Factor VII recombinante, sin demostrar un beneficio claro aún; razón por la cual tampoco se usa de rutina.

2. Acerca del manejo de la vía aérea

Con respecto al manejo profiláctico de la vía aérea en pacientes con hemorragia variceal, no existe evidencia consistente que apoye tal intervención: algunos autores plantean que podría disminuir el riesgo de aspiración masiva, mientras que un estudio retrospectivo concluyó que puede aumentar el riesgo de neumonía aspirativa; por otro lado, algunos autores sostienen que la intubación orotraqueal podría facilitar un procedimiento endoscópico ulterior. En suma, esta conducta se recomienda –previa a la endoscopía– en pacientes con encefalopatía hepática, hematemesis activa, o sangrado masivo. De forma homóloga, sin evidencia disponible, se plantea que el uso de una sonda nasogástrica con el consiguiente vaciamiento gástrico, podría facilitar la terapia endoscópica.

3. Prevención de complicaciones

Pese a que, dadas las terapias endoscópicas actuales, se logra la hemostasia en la gran mayoría de los casos, la letalidad de un cuadro de hemorragia variceal está determinada en buena medida por las complicaciones asociadas al episodio, que en muchos casos se presentan de forma simultánea. Por ende, se deben monitorizar, prevenir y tratar adecuadamente todas ellas, para lo cual cobra importancia que exista en cada centro un protocolo establecido que guíe las intervenciones en todos los casos de sangrado variceal, de acuerdo a las recomendaciones actuales.

La insuficiencia renal, secundaria a *shock* hipovolémico, es una complicación que se asocia a aumento significativo de la mortalidad en estos cuadros; para su prevención, resulta esencial el logro de las metas hemodinámicas ya expuestas –frecuencia cardíaca y presión arterial– en la reanimación del paciente.

También se recomienda evitar nefrotóxicos, así como incompatibilidades de grupo sanguíneo.

La presencia de infecciones bacterianas, asociadas a un episodio de hemorragia variceal, es un signo de mal pronóstico, pues aumenta la mortalidad. Es una complicación frecuente, llegando a estar presentes hasta en un 20 % de los pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva; más aún, hasta un 50% de estos pacientes desarrollará una infección durante su hospitalización. Dentro de las infecciones más comunes, se incluyen la infección del tracto urinario (ITU, 12-29 %); peritonitis bacteriana espontánea (PBE, 7-23 %); infecciones respiratorias (6-10 %) y bacteriemia primaria (4-11 %).

Existe evidencia consistente que apoya el uso de antibióticos profiláctico en pacientes cirróticos hospitalizados por sangrado digestivo: una revisión sistemática encontró beneficios en mortalidad, muerte por infecciones bacterianas, incidencia de infecciones bacterianas y días de hospitalización. La disminución de incidencia ha sido significativa para ITU, PBE, neumonía y bacteriemia.

Se sugiere, en general, iniciar los antibióticos antes de realizar procedimientos endoscópicos, aunque igualmente habría un beneficio al administrarse después. Asimismo, se cree que el beneficio sería mayor en pacientes Child B o C; no obstante, se recomienda iniciar profilaxis antibiótica en todos los pacientes cirróticos con sangrado digestivo alto.

Respecto a los agentes utilizados, son variables a lo largo de los diferentes estudios; lo mismo sucede con las dosis. Los antibióticos que han sido mayormente estudiados son quinolonas –norfloxacino, ciprofloxacino, entre otros– y cefalosporinas de tercera generación –ceftriaxona–. La Ceftriaxona endovenosa (1 g/día) ha demostrado en algunos estudios ser más efectiva, por lo que debe ser la elección en pacientes con shock hipovolémico, ascitis, malnutrición, bilirrubinemia > 3 mg/dL o encefalopatía hepática. Pese a que no hay evidencia clara, se sugiere mantener la antibioterapia por 7 días, completando el tratamiento con una quinolona (e.g. Norfloxacino 400 mg c/12 horas). Se debe destacar la importancia de considerar la resistencia local a las quinolonas, especialmente en pacientes que ya las reciben (e.g. como profilaxis de PBE).

Otra complicación importante de prevenir es la encefalopatía hepática, la cual debe ser abordada de inmediato, buscando factores causales. El manejo de esta complicación excede los contenidos de este capítulo; en general, su manejo incluye el uso de lactulosa, así como la prevención y tratamiento adecuados de hipokalemia y alcalosis metabólica.

Otras medidas generales incluyen el uso de tiamina en pacientes con DHC secundario a OH, la monitorización de problemas como la hipokalemia e hipofosfatemia, especialmente en pacientes malnutridos. Asimismo, resulta importante prevenir la aspiración, considerando el manejo de la vía aérea en ciertos casos (tratado previamente dentro de éste capítulo).

Manejo específico

El manejo específico de un episodio de hemorragia variceal debe basarse tanto en terapias farmacológicas, como en endoscópicas; ambas dos han demostrado un beneficio consistente en la literatura. Asimismo, en casos especiales pueden considerarse otras terapias –detalladas a continuación–, que han mostrado beneficio en tales escenarios.

1. Intervenciones farmacológicas

El primer paso en el manejo específico en fase aguda de un cuadro de hemorragia variceal, debe basarse en el uso de fármacos; asimismo, éste no debe retrasarse por el diagnóstico de várices, bastando para su uso sólo la sospecha clínica. Dentro de éste grupo, las drogas vasoactivas han demostrado un beneficio como grupo, avalado por la evidencia, en logro de hemostasia, mortalidad a 7 días, requerimiento de transfusión de GR, días de hospitalización. Asimismo, facilitarían un procedimiento endoscópico ulterior, ayudando a un diagnóstico y terapia oportunos, por lo que deben administrarse de forma previa, idealmente. En general, como se mencionó dentro de este capítulo, se usan dos familias de drogas: derivados de vasopresina (terlipresina), y derivados de somatostatina (octreótide, vapreótide). Ahora bien, como agente aislado, sólo terlipresina ha mostrado un beneficio en mortalidad, comparado contra placebo; sin embargo, no ha mostrado beneficio comparada contra somatostatina u octreótide, aunque algunos estudios sugieren que terlipresina tendría un efecto más sostenido en la presión y flujo portal, comparado con este octreótide. Debido a su efecto vasoconstrictor, el uso de terlipresina debe ser monitorizado, con especial cuidado con pesquisa de eventos isquémicos (infartos, enfermedad vascular periférica, isquemia mesentérica) y arritmias. La vasopresina no se recomienda; pues, a pesar de ayudar en la hemostasia, tiene escaso y nulo beneficio en resangrado y mortalidad, respectivamente. Esto último, debido a un posible aumento de mortalidad por hipoperfusión de otros órganos. De llegar a usarse, debe ser en conjunto con nitroglicerina, para potenciar su efecto sobre el flujo esplácnico y disminuir sus efectos adversos, al requerir una menor dosis. Las drogas vasoactivas, en globo, no deben usarse por menos de 48 horas; debiendo utilizarse idealmente por 5 días. La dosis y vía de administración se describen en la Tabla 2.

2. Intervenciones endoscópicas

Actualmente, las terapias endoscópicas –ligadura endoscópica de várices (EVL) y escleroterapia (ES)– son un pilar clave en el manejo en fase aguda de la hemorragia variceal (figura 4): se recomienda su inicio dentro de las primeras 12 horas desde el ingreso, aunque deben realizarse posterior a la estabilización hemodinámica, en caso de que el paciente esté con hematemesis activa. Ya habiendo explicado en qué consisten cada una (ver sección «*bases fisiopatológicas de la terapia*», dentro de este capítulo), se procederá a comentar sus beneficios, en términos de la evidencia disponible, así como sus principales complicaciones.

Respecto a ES, cabe mencionar que fue la primera alternativa endoscópica planteada para el tratamiento de la hemorragia variceal; por otro lado, EVL se desarrolló como una alternativa. Ambas han demostrado ser exitosas en el logro de la hemostasia inicial, llegando hasta el 90 % (70-100%) de los casos, sin un beneficio de una por sobre la otra en este aspecto. Sin embargo, sí existen diferencias con respecto a resangrado, muerte y estenosis esofágica, con un beneficio significativo a favor de la segunda; asimismo, ésta podría tener un mejor efecto a largo plazo, y una tasa de efectos adversos significativamente menor, especialmente en estenosis esofágica –debe considerarse, sin embargo, que los estudios que han comparado estas técnicas en término de sus complicaciones, no han sido *específicamente* en *setting* de hemorragia variceal en fase aguda–. Esto puede explicarse, en parte, dado el hecho de que un elástico colocado sobre mucosa sana no provoca mayor daño; a diferencia del agente esclerosante, que sólo debe colocarse sobre várices, siendo muy perjudicial si se aplica sobre mucosa sana.

Respecto a las principales complicaciones de estas terapias, se sabe que ambas pueden provocar desarrollo de várices gástricas, pudiendo ser ésta una causa de resangrado. Puede haber algunos efectos adversos, locales o sistémicos, en los cuales se incluyen fiebre, disfagia, dolor retroesternal, efusiones pleurales. Respecto a sus complicaciones, éstas pueden dividirse en locales –úlceras, las cuales son frecuentes, sangrando en hasta 1 de cada 5 pacientes; dismotilidad y la ya mencionada estenosis esofágica–; regionales –perforación esofágica, mediastinitis, pericarditis, quilotórax– y sistémicas –bacteriemia, que puede ocurrir hasta en 35% de los pacientes; PBE, abscesos distales, aspiración, sepsis, distress respiratorio–. EVL, por su parte, puede asociarse también a dolor torácico, disfagia transitoria. En general, se pueden formar úlceras en el sitio de la ligadura, que rara vez sangran; la perforación esofágica, estenosis y dismotilidad también se describen, aunque son infrecuentes.

Dado todo lo anterior, actualmente EVL es la terapia de elección para el manejo de la hemorragia variceal, en fase aguda. La escleroterapia puede considerarse ante un fracaso de la ligadura, siempre y cuando sea seguro. Después de realizar una ligadura, es recomendable realimentar progresivamente, con líquidos durante 12 horas; administrar analgésicos en caso de dolor; asimismo, se recomienda el uso de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) después de la terapia endoscópica, lo que podría disminuir el riesgo de úlceras. Es importante considerar que pese a que se utilice ES durante el manejo en fase aguda, se recomienda realizar EVL en las sesiones sucesivas.

Tabla 2. Dosis y vía de administración de las principales drogas vasoactivas utilizadas en el manejo de la hemorragia variceal, en su fase aguda. Deben ser administradas por un mínimo de 2 días, hasta por 5 días. Adaptado de: Cárdenas et al (2014).

Droga	Dosis
Terlipresina	Bolo EV 2 mg c/4 h por 24-48 h, luego 1 mg c/4 h.
Somatostatina	Bolo EV 250 µg seguido por infusión 250-500 µg/h.
Octreótide	Bolo EV 50-100 µg seguido por infusión 50 µg/h.
Vapreótide	Bolo EV 50 µg seguido por infusión 50 µg/h.

3. Otras intervenciones

Se sabe que, en un 15-20% de los casos, la terapia específica inicial –farmacológica, asociada a un procedimiento endoscópico– no logrará controlar el sangrado, o bien ocurrirá una recidiva del cuadro dentro de los primeros 5 días. Se sabe, asimismo, que estos pacientes tienen una alta mortalidad –de 30 a 50%– y que hasta el 90% de las muertes por hemorragia variceal se da en este grupo de pacientes, que no responde a la terapia inicial. Se han establecido, por medio de consensos, algunas definiciones para objetivar el fracaso a la terapia inicial; el cual se define como la muerte del paciente, o bien: hematemesis fresca o la aspiración de ≥100 mL de sangre fresca ≥2 horas después del inicio de una droga específica o terapia endoscópica; la presencia de *shock* hipovolémico; o una caída de Hb ≥3 g/dL o hematocrito ≥9% en un período de 24 horas sin haber recibido transfusión de GR. Sin embargo, se recomienda que al analizar la falla de tratamiento se considere siempre el cuadro clínico, más que el cumplimiento exquisito de las definiciones. La importancia de definir el fracaso al tratamiento radica en la implicancia de la necesidad de intervenir prontamente, considerando un cambio de terapia.

En general, tal como lo muestra la figura 5, ante una recurrencia o falla para controlar el sangrado se recomienda un segundo intento de terapia endoscópica; en este punto, algunos autores plantean que sería razonable intentar la modalidad endoscópica que no fue utilizada en un principio, aunque no es una recomendación generalizada.

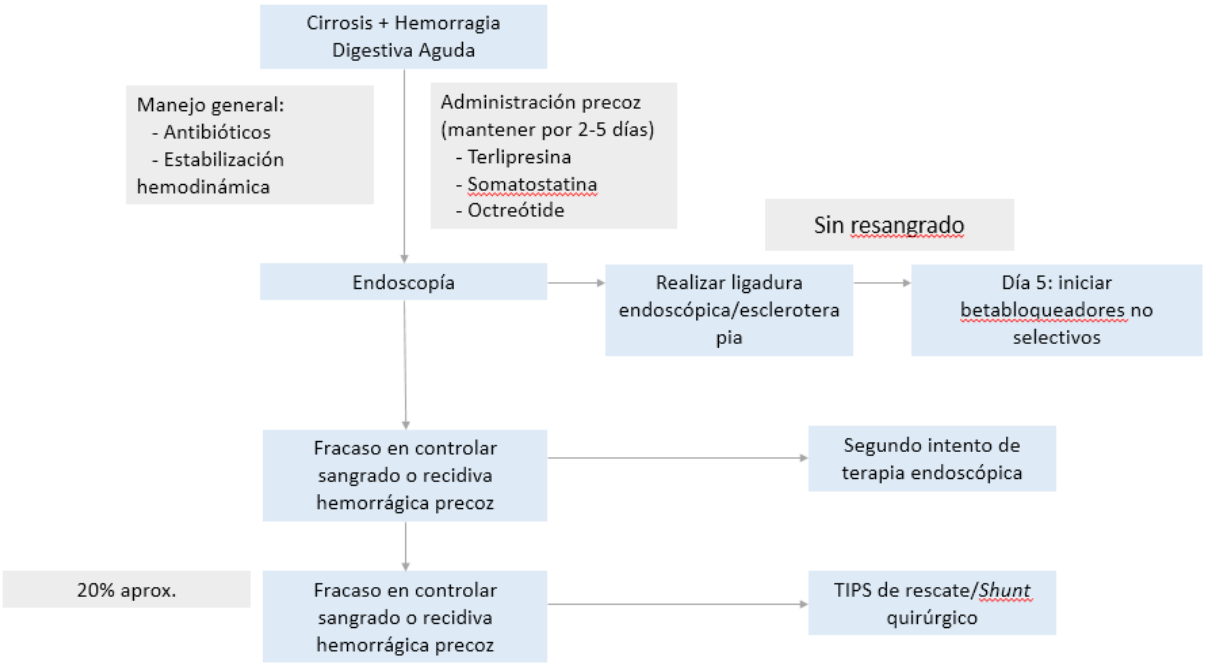


Figura 5. Manejo de la hemorragia variceal, refractaria a terapia de primera línea. UGI: Upper Gastrointestinal; EBL: Endoscopic Band ligation; EIS: Endoscopic Sclerotheraphy; Rx: Therapy. Adaptado de: D'Amico J. C et al. (2010).

Sin embargo, si ya es la segunda recurrencia; o bien, si no se ha logrado detener el sangrado por medio de la endoscopía, deben considerarse otros procedimientos para lograr la hemostasia –algunos de los cuales podrían considerarse antes, inclusive, en algunos escenarios. La primera alternativa es el *Shunt* Portosistémico Intrahepático Transyugular (TIPS), procedimiento endovascular destinado a crear una comunicación artificial entre ramas de la vena porta y afluentes de la vena suprahepática. Este procedimiento, si bien se ha asociado a un posible aumento de la encefalopatía hepática, es de elección en casos de sangrados que no responden a las intervenciones de primera línea. Un estudio randomizado (García-Pagán et al., N Engl J Med 2010; 362: 2370-9) demostró que los sujetos que recibían precozmente terapia con TIPS presentaban una menor mortalidad por resangrado variceal).

En caso de no contar con esta alternativa pueden intentarse otros métodos como el Balón de Sengstaken-Blakemore –recomendado sólo de salvataje, dado su alto riesgo de resangrado posterior a su retiro–. Cabe destacar que han aparecido nuevas técnicas endoscópicas, en las cuales se incluyen la utilización de *Hemospray*– un tipo de polvo hemostático– y la colocación de *stents* esofágicos.

Otros procedimientos, utilizados más en tercera línea, son *shunt* quirúrgicos (shunt de Warren), o cirugía de esófago, procedimentos muy efectivos para lograr hemostasia, pero asociados a una alta mortalidad cuando se realizan como salvataje, en casos de urgencia.

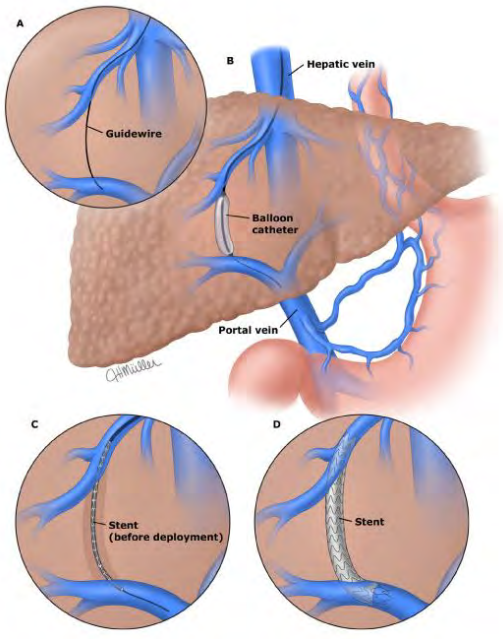


Figura 6. Shunt Portosistémico Intrahepático Transyugular (TIPS). Extraído de: Sanyal, A.J. (2015).

Profilaxis secundaria

El término profilaxis secundaria engloba a todas aquellas intervenciones destinadas a prevenir la recurrencia de hemorragia variceal, luego de haber sufrido uno o más episodios de sangrado variceal.

Tras un episodio de hemorragia variceal, todo paciente debe recibir profilaxis. Respecto de las intervenciones con mayor evidencia disponible se encuentran el uso de betabloqueadores no selectivos y las terapias endoscópicas.

De forma interesante, se ha visto que el uso de betabloqueadores no selectivos, asociado a ligadura endoscópica de várices es mejor que cada intervención por separado. El uso de betabloqueadores se inicia, en general, unos 5 días después del alta del paciente. La monitorización de la terapia es la misma que la utilizada en profilaxis primaria, al igual que lo es el seguimiento endoscópico. En casos refractarios, puede considerse TIPS o cirugía, realizados de forma electiva.

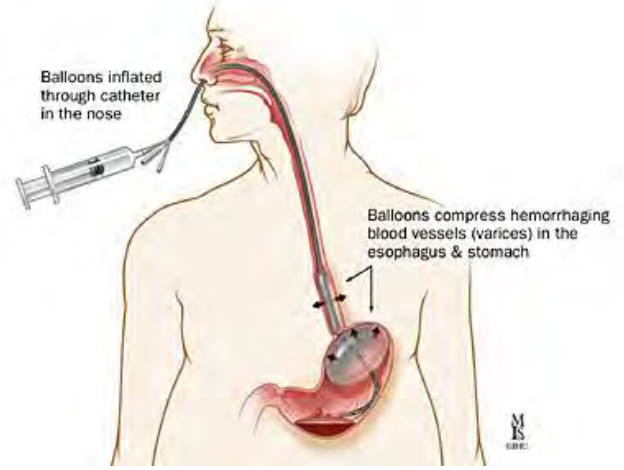


Figura 7. Balón de Sengstaken-Blakemore. Extraído de: Johns Hopkins Medicine, Gastroenterology & Hepatology. Alcoholic liver disease.

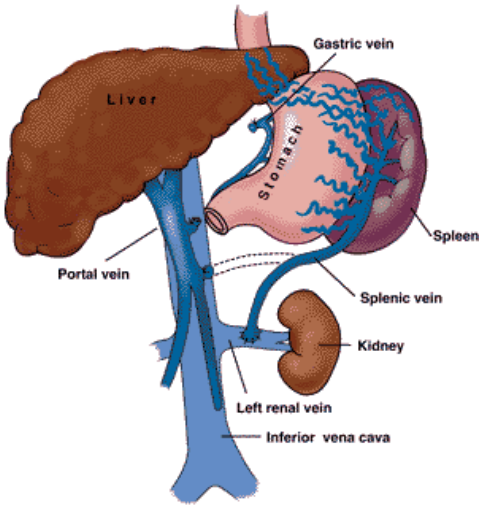


Figura 9. *Shunt* esplenorrenal distal, una de las alternativas quirúrgicas para el manejo de la hemorragia variceal. Extraído de: Cleveland clinic, Distal Splenorrenal Shunt. Disponible en: http://my.clevelandclinic.org/health/medicaldevices/hic_Distal_Splenorenal_Shunt_Procedure.

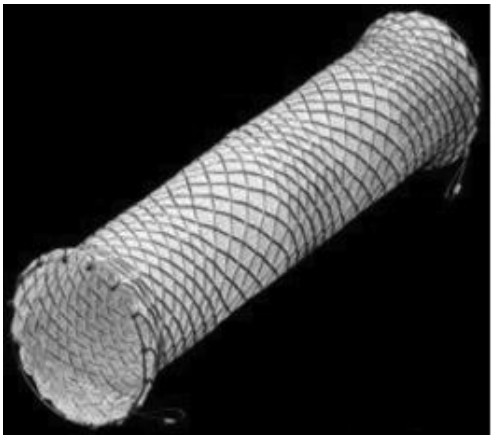


Figura 8. *Stent* esofágico. Extraído de: Cárdenas, A et al (2014).

Várices gástricas

Mención especial requieren las várices gástricas, las cuales tienen una clasificación y manejo distintos. Se estima que están presentes en un 17% de los pacientes con DHC, aunque se desconoce la real magnitud. De acuerdo a su localización en el estómago, es ampliamente utilizada la Clasifiación de Sarin, que las divide en Gastroesofágicas (GOV; *Gastroesophageal varices*) y Gástricas aisladas (IGV; *isolated gastric varices*). A su vez, se denomina GOV1 a várices que se extienden desde el esófago hasta la curvatura menor; GOV2, a las que se extienden hasta el fondo; IGV1, localizadas sólo en el fondo gástrico; e IGV2, várices ectópicas que se desarrollan en cualquier parte del estómago. Esta clasificación tiene importancia en el pronóstico y manejo, ya que GOV1 se manejarán y responderán de forma similar a várices esofágicas, mientras que para IGV1 y GOV2 (várices "cardiofúndicas") se recomiendan otras conductas. Respecto de IGV2, existe escasos datos acerca de su manejo específico.

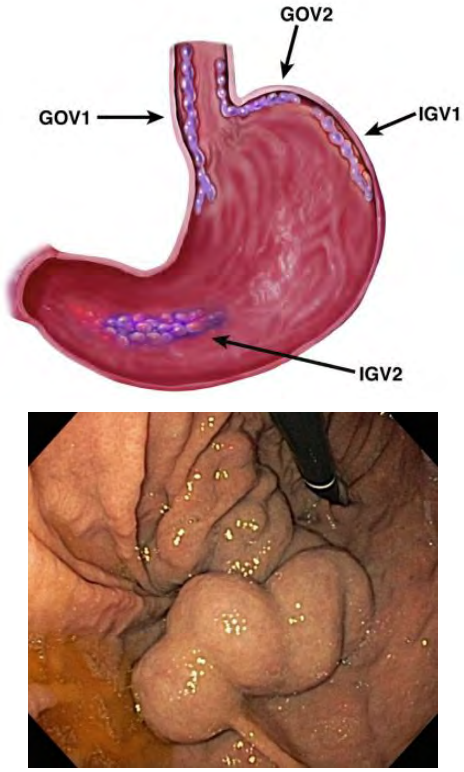


Figura 10. Várices gástricas. Superior: Clasificación de Sarin. Inferior: IGV1 grande con "signos rojos". Extraído de: Garcia-Pagán, J. C et al (2014). Inferior: Visión endoscópica de várice gástrica. Gentileza de Dr. Alberto Espino.

El manejo general de las várices gástricas es similar al de las várices esofágicas; sin embargo, con respecto al manejo específico, se ha visto que la inyección de adhesivos, como Cianoacrilato, es igual o mejor que la ligadura endoscópica y que la escleroterapia, y que es mejor que ambos para prevención de recurrencias. Por otro lado, si bien no existe evidencia específica a favor de esta conducta, se recomienda también el uso de drogas vasoactivas (como en los casos de hemorragia por várices esofágicas), que muchas veces se inician previo a la endoscopía.

Con respecto a la profilaxis primaria en casos de várices gástricas, existen escasos estudios que permitan hacer una recomendación. Se ha visto que Cianoacrilato podría tener un rol; sin embargo, la recomendación actual es no realizar profilaxis primaria, o bien la utilización de betabloqueadores no selectivos, intervención que tampoco cuenta con evidencia amplia a su favor.

Respecto de la profilaxis secundaria en sangrado por várices gástricas, se recomienda el uso de adhesivos tisulares, como Cianoacrilato. Es discutido el uso de betabloqueadores como profilaxis secundaria en adición a la terapia endoscópica en estos pacientes; sin embargo, dados los beneficios que ha demostrado en profilaxis secudnaria de várices esofágicas, y la ausencia de estudios de seguimiento a largo plazo en pacientes que tienen sólo várices gástricas, aún se recomienda su uso.

Referencias consultadas

1. Dite, P., Labrecque, D., Fried, M., Gangl, A., Khan, A. G., Bjorkman, D, & Le Mair, A. (2014). Esophageal varices. *World Gastroenterology Organisation practice guideline: January.*
2. Tripathi, D., Stanley, A. J., Hayes, P. C., Patch, D., Millson, C., Mehrzad, H, & Christie, J. M. (2015). UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*, gutjnl-2015.
3. Garcia-Tsao, G., & Bosch, J. (2010). Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, *362*(9), 823-832.
4. Cárdenas, A., Baiges, A., Hernandez-Gea, V., & Garcia-Pagan, J. C. (2014). Endoscopic Hemostasis in Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Gastroenterology Clinics of North America*, *43*(4), 795-806.
5. Garcia-Pagán, J. C., Barrufet, M., Cardenas, A., & Escorsell, À. (2014). Management of gastric varices. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*,*12*(6), 919-928.
6. Sanyal, A.J. (2015). General principles of the management of variceal hemorrhage. In D.S. Basow (Ed.), *UpToDate.* Retrieved from http://www.uptodate.com/home/index.html
7. Sanyal, A.J., Bajaj, J.S. (2015). Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. In D.S. Basow (Ed.), *UpToDate.* Retrieved from http://www.uptodate.com/home/index.html
8. Sanyal, A.J. (2015). Primary and pre-primary prophylaxis against variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. In D.S. Basow (Ed.), *UpToDate.* Retrieved from http://www.uptodate.com/home/index.html
9. Bajaj, J.S., Sanyal, A.J. (2015). Methods to achieve hemostasis in patients with acute variceal hemorrhage. In D.S. Basow (Ed.), *UpToDate.* Retrieved from http://www.uptodate.com/home/index.html
10. Sanyal, A.J., Bajaj, J.S. (2015). Prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. In D.S. Basow (Ed.), *UpToDate.* Retrieved from http://www.uptodate.com/home/index.html.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES

James Campbell Wagemann

Francisco Barrera Martínez

Resumen

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son una causa importante de daño hepático crónico. Entre ellas se encuentran la cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la hepatitis autoinmune (HAI). La CBP afecta a la vía biliar intrahepática pequeña; su presentación habitual es una paciente de 40-60 años con prurito e ictericia, asociado a colestasia y presencia de anticuerpos antimitocondriales. Su tratamiento es el ácido ursodeoxicólico. La CEP produce inflamación y destrucción de la vía biliar intra y extrahepática lo que genera colestasia, y se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal. El diagnóstico se confirma con un estudio radiológico de la vía biliar. Ningún tratamiento ha demostrado mejorar la sobrevida libre de trasplante. La HAI afecta a los hepatocitos produciendo necrosis hepatocelular. El cuadro clínico clásico corresponde a fatiga, ictericia y hepatomegalia. En el laboratorio es posible hallar un patrón hepatítico, hipergammaglobulinemia de predominio IgG y autoanticuerpos. El tratamiento se basa en el uso de esteroides con o sin azatioprina. Por último, todas estas enfermedades pueden progresar a cirrosis y eventualmente requerir trasplante hepático.

Introducción

Las causas de daño hepático crónico (DHC) son múltiples, y suelen ser agrupadas según su naturaleza en infecciosas, metabólicas, hereditarias, autoinmunes, inducidas por drogas y criptogénicas. La autoinmunidad como mecanismo es una causa importante y frecuente de DHC.

En términos generales, las enfermedades autoinmunes ocurren por pérdida de la tolerancia hacia uno o varios antígenos propios. Para que esto ocurra, se plantea que debe existir una susceptibilidad genética sobre la que actúan diversos gatillantes ambientales (Figura 1). Habitualmente estas enfermedades se asocian a manifestaciones autoinmunes en otros órganos.

Dentro de las enfermedades hepáticas autoinmunes se encuentran la cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la hepatitis autoinmune (HAI). Por un lado, la CBP afecta a los conductos biliares intrahepáticos pequeños, mientras que la CEP afecta a los conductos biliares medianos y grandes intra y extrahepáticos; ambas producen colestasia. Por otro lado, la HAI afecta fundamentalmente a los hepatocitos. También existen síndromes de sobreposición que combinan aspectos clínicopatológicos de estas enfermedades.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes afectan de forma significativa la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes, pudiendo llevar a cirrosis, falla hepática y muerte. En algunos casos existen tratamientos que han demostrado cambiar la historia natural de la enfermedad, mientras que en otros la única opción capaz de modificar la sobrevida es el trasplante hepático.

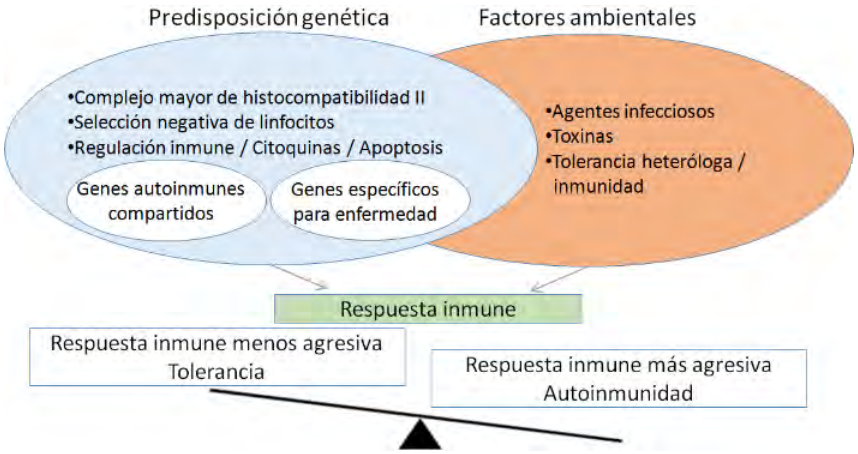


Figura 1. Factores que participan en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes

I.- CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Definición

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica lentamente progresiva caracterizada por la destrucción inmunomediada de la vía biliar intrahepática de pequeño calibre, específicamente de los conductos biliares interlobulillares, e inflamación portal. La disminución de los ductos biliares provoca colestasia, y sin tratamiento puede conducir en un período variable de tiempo a fibrosis, cirrosis biliar y falla hepática.

Epidemiología

La CBP afecta principalmente al sexo femenino, con una razón mujeres: hombres de 9: 1. La edad típica de presentación es entre los 40 y 60 años, siendo muy rara en menores de 25 años. Su prevalencia aproximada es de 5 casos por 100.000 habitantes, mientras que su incidencia se estima en 6 casos nuevos por millón de habitantes/año. Ambas cifras han ido aumentando. Como en otras enfermedades autoinmunes, se ha descrito asociación genética, ya que la prevalencia en familias con 1 individuo afectado es 100 a 1000 veces mayor que en la población general. La CBP da cuenta de un 0,6 a 2% de las muertes por cirrosis.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Si bien la etiología de la CBP es desconocida, se cree que se debe a una combinación de predisposición genética y gatillos ambientales. En cuanto a la primera, se han descrito variaciones alélicas en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II y en múltiples componentes del sistema inmune. Respecto al factor ambiental, existe asociación con infecciones del tracto urinario, tabaquismo y xenobióticos. También se han estudiado microorganismos como posibles fuentes de mímica molecular, como por ejemplo, la bacteria *Novosphingobium aromaticivorans*.

En cuanto a la fisiopatología, la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), muy específicos de esta enfermedad, la asociación con enfermedades autoinmunes, la destrucción de conductillos biliares por citotoxicidad mediada por linfocitos T y otros defectos en la regulación inmunológica sugieren un proceso autoinmune. Los AMA, presentes en el 90-95% de los pacientes, reaccionan contra el fragmento E2 del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDC-E2) localizado en la membrana mitocondrial interna. Los anticuerpos inducen la apoptosis de las células epiteliales de los conductos biliares pequeños. Luego, ocurre infiltración por linfocitos T y B específicos para el PDC-E2 en la tríada portal, con la consiguiente destrucción de hepatocitos; posterior a esto, la inflamación se va extendiendo. En forma paralela se produce colestasia, la cual va aumentando con la desaparición de los ductos biliares. Luego, la inflamación lleva a fibrosis, avanzando finalmente a cirrosis y falla hepática.

Histología

En la histología se observa destrucción asimétrica de los conductos biliares en las tríadas portales. La lesión patognomónica es la lesión biliar florida, caracterizada por degeneración del epitelio con formación de un granuloma. Se describen 4 etapas histológicas según la clasificación de Ludwig-Scheuer: 1 (inflamación en las tríadas portales), 2 (inflamación periportal y ductopenia); 3 (fibrosis) y 4 (cirrosis). Ver Figura 2.

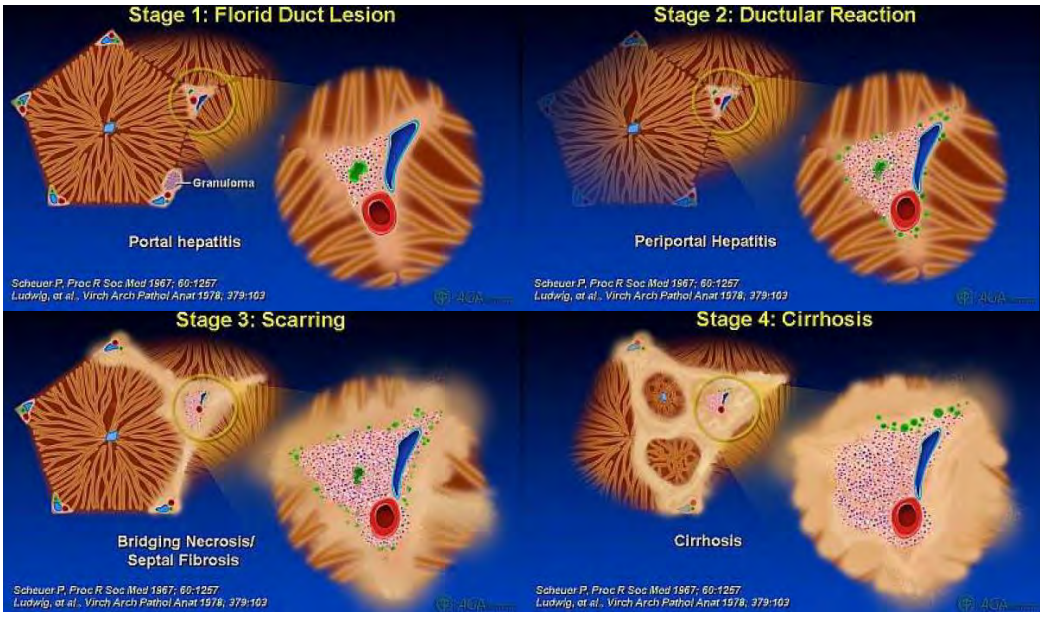


Figura 2. Etapas histológicas de la CBP. Adaptado de Scheuer P y Ludwig J et al.

Historia natural

Se estima que un 0,5% de la población tiene AMA (+). De ellos, menos del 10% desarrollará CBP. El tiempo promedio que transcurre entre la detección de AMA y la alteración de las pruebas hepáticas en pacientes asintomáticos es de 6 años. Por otra parte, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CBP en estos pacientes hasta la aparición de síntomas varía entre 2 y 4 años.

Sin tratamiento, la enfermedad demora aproximadamente 1,5 años en progresar una etapa histológica. Así, a los 4 años, 50% de los pacientes tendrá cirrosis.

Se han descrito factores que afectan la sobrevida libre de trasplante, entre ellos: edad, bilirrubina (el más importante), albúmina, tiempo de protrombina, retención hídrica y etapa histológica. Ni la presencia ni los títulos de AMA tienen un valor pronóstico.

Los pacientes diagnosticados en etapa precoz que no son tratados tienen menor sobrevida que la población general sana, con una sobrevida promedio entre 5 a 8 años desde el inicio de los síntomas. Por último, los pacientes con CBP tienen más riesgo de hepatocarcinoma que la población general cuando se encuentran en etapa de cirrosis, con un riesgo relativo de 19.

Manifestaciones clínicas

La CBP puede sospecharse ante la presencia de síntomas característicos o a través de hallazgos de laboratorio.

Enfermedad asintomática. Entre un 30 y un 50% de los pacientes con CBP se diagnostican en etapa asintomática, por hallazgo de alteraciones de laboratorio al realizar exámenes por otros motivos. En estos casos, el examen físico es normal.

Enfermedad sintomática. El cuadro clínico clásico es una mujer en edad media de la vida con:

-Astenia o fatiga: Presente en 70% de los pacientes, es inespecífica. Se cree que se asocia a neuropatía autonómica. Altera significativamente la calidad de vida y en general es constante en el tiempo. No se correlaciona con severidad, histología ni duración de la enfermedad.

-Prurito: Referido por 69% de los pacientes, es relativamente específico. Se cree que tiene relación con opioides endógenos o componentes de la bilis. En general es peor de noche, en zonas de presión y con piel seca. Desde su inicio suele ir disminuyendo con el paso del tiempo, pero rara vez desaparece.

También pueden presentar:

-En cualquier fase: Hiperpigmentación de la piel por depósito de melanina (55% de los pacientes), hepatomegalia (50%), xantelasmas (20%), osteoporosis, síntomas de otras enfermedades autoinmunes (Tabla 1).

-En fase tardía: Ictericia (30%), signo de mal pronóstico que suele aparecer meses o años posterior al prurito; signos de hipertensión portal, esplenomegalia; deficiencias de vitaminas liposolubles.

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes asociadas a CBP.

Enfermedad	Prevalencia
Queratoconjuntivitis sicca / Síndrome de Sjögren	72-100%
Acidosis tubular renal (proximal o distal)	50-60%
Artritis / Artropatía	4-42%
Esclerodermia y variantes	15-20%
Tiroiditis de Hashimoto	15-20%
Enfermedades de la piel (liquen plano, lupus discoide, penfigoide)	11%
Enfermedad de Raynaud	8%
Fibrosis pulmonar	Infrecuente
Enfermedad celíaca	Infrecuente

Laboratorio

Exámenes bioquímicos. Es característico encontrar una elevación persistente de fosfatasas alcalinas (FA) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), con transaminasas normales o levemente elevadas. La bilirrubina se encuentra inicialmente normal y luego se eleva. Existe además hiperlipidemia, con un gran aumento de HDL y lipoproteína X pero sólo un aumento leve de LDL, por lo que no aumenta el riesgo aterogénico.

Exámenes inmunológicos. Presencia de AMA, con una sensibilidad de 90-95% y especificidad de 96-98%. Es frecuente la hipergammaglobulinemia, fundamentalmente de predominio IgM. También pueden encontrarse anticuerpos antinucleares (ANA), presentes en 50-70% de los casos, los que pueden tener un efecto sobre el pronóstico de la enfermedad.

Exámenes imagenológicos. Suelen resultar normales salvo en etapa de cirrosis. En el caso de realizarse estudio colangiográfico, será normal o mostrará ductos biliares de calibre disminuido.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de CBP en pacientes con prurito inexplicado, fatiga y/o evidencia bioquímica de colestasia, es preciso descartar otras causas, por lo que se debe realizar un examen imagenológico (ultrasonido en primera instancia) para evaluar una eventual obstrucción biliar. Paralelo a esto, solicitar AMA. La elevación de las FA >1,5 veces junto a la presencia de AMA hacen que la probabilidad de CBP sea muy alta (98%). Por esto, la solicitud rutinaria de biopsia hepática para el diagnóstico es discutible, pero si se realiza permite etapificar y descartar diagnósticos diferenciales. Considerarla especialmente ante transaminasas elevadas >5 veces o AMA (-).

Los criterios diagnósticos de CBP son: Evidencia bioquímica de colestasia por 6 meses; AMA (+); y evidencia histológica de colangitis destructiva no supurada con destrucción de ductos biliares interlobulillares y septales. El diagnóstico es probable con 2 criterios y definitivo con los 3.

El diagnóstico diferencial incluye: HAI, CEP, daño hepático inducido por drogas como fenotiazinas o cotrimoxazol; sarcoidosis, obstrucción de la vía biliar.

Tratamiento

El manejo de pacientes con CBP puede dividirse en 2 pilares:

Tratamiento y prevención de las complicaciones derivadas de la colestasia. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Manejo general complicaciones del síndrome colestásico

Complicación	Manejo
Prurito	Colestiramina como primera línea. Alternativas: rifampicina, naltrexona, sertralina, antihistamínicos. Plasmaféresis en casos refractarios.
Fatiga	Modafinilo muestra cierto beneficio. Múltiples alternativas sin efectividad.
Síndrome sicca	Lágrimas artificiales, pilocarpina, higiene dental, lubricantes.
Osteoporosis	Prevención: Calcio + vitamina D. Tratamiento: Agregar bisfosfonatos.
Hipercolesterolemia	En general no requiere tratamiento, pero estatinas son seguras.
Malabsorción	Restricción de grasas, triglicéridos de cadena mediana.
Déficit de vitaminas liposolubles	Monitorizar vitaminas A, D y K anualmente en pacientes con ictericia y suplementar de ser necesario.
Hipertensión portal	Manejo habitual. Puede ocurrir incluso antes de que exista cirrosis.

Supresión del proceso patogénico subyacente. El fármaco de primera línea para el tratamiento de la CBP es el ácido ursodeoxicólico (UDCA), el cual ha mejorado notablemente el pronóstico de esta enfermedad en las últimas 2 décadas. El UDCA es un epímero del ácido quenodeoxicólico que actúa como agente anti-colestásico por múltiples mecanismos. En dosis de 13-15 mg/kg/día tiene los siguientes efectos:

-Mejoría bioquímica: disminuye niveles de bilirrubina, FA, GGT, transaminasas GOT y GPT, colesterol LDL, IgM.

-Retarda progresión histológica, especialmente si es iniciado en fase precoz.

-Retrasa desarrollo de várices esofágicas.

-Mejora la sobrevida libre de trasplante: 84% a 10 años. En estudios observacionales, los pacientes tratados con UDCA en etapa 1 o 2 tuvieron una sobrevida similar a la población control por más de 10 años. Los pacientes que tienen una buena respuesta bioquímica con el UDCA logran una tasa de sobrevida libre de trasplante de 90% a 10 años, versus 51% los que no la tienen. Además, en cualquier etapa, la sobrevida global con el tratamiento es mejor que la esperada con modelos matemáticos.

El UDCA es altamente efectivo en 25-30% de los pacientes. 20% normalizan las pruebas hepáticas a los 2 años, y otro 15-35% lo hacen a los 5 años. Un 40% tiene respuesta subóptima. En estos casos existen múltiples reportes de la utilidad de fibratos y budesonida para lograr mejoría bioquímica. Este último fármaco aún no tiene estudios concluyentes respecto a su utilidad y puede aumentar el riesgo de osteoporosis, por lo que debe usarse con precaución. Además, estudios recientes han señalado que el uso de ácido obeticólico, un derivado de ácido quenodeoxicólico con 100 veces mayor afinidad por el receptor nuclear farnesoide X (FXR), sería de utilidad en casos refractarios.

Por último, el trasplante hepático está indicado en casos de cirrosis avanzada, prurito intratable e hiperbilirrubinemia marcada. La tasa de trasplante por CBP se ha reducido en los últimos años. Los resultados son buenos, con sobrevida de 90% al año y 80-85% a los 5 años. Un 30% recurre en el órgano trasplantado a los 10 años. Nuevos puntajes pronósticos no invasivos basados en la edad, bilirrubinemia, presencia de ascitis y tiempo de protrombina han demostrado ser útiles predictores y permiten seleccionar pacientes que requieran trasplante hepático (*Mayo Clinic Score*, disponible en http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/).

II.- COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Definición

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica y progresiva. Se caracteriza por la destrucción inflamatoria y fibrosante de los conductos biliares medianos y grandes, intra y/o extrahepáticos, con la formación de constricciones y obliteraciones multifocales. Se encuentra muy frecuentemente asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. A largo plazo evoluciona a cirrosis biliar, además de asociarse a múltiples complicaciones.

Epidemiología

La CEP afecta en mayor proporción al sexo masculino, con una razón hombres: mujeres de 2: 1. La edad promedio al diagnóstico es de 40 años, pero se han descrito casos en todas las edades. Su prevalencia estimada es de 0,2-20 casos por 100.000 habitantes. La incidencia se estima en 0,5-1 por 100.000 personas/año. Existe agrupación familiar, siendo 0,7% la prevalencia en familiares de primer grado de un individuo afectado. Entre un 70 y un 90% de los pacientes con CEP tienen además enfermedad inflamatoria intestinal (EII); de ellos, un 87% corresponde a colitis ulcerosa (CU). Por otra parte, un 2,5-7,5% de los pacientes con CU y un 3,4% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen CEP.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La etiología de la CEP es desconocida, pero se cree que participan múltiples mecanismos que causan daño recurrente a los ductos biliares, produciendo fibrosis obliterativa, desarrollándose la enfermedad. En primer lugar, existiría predisposición genética ya que ocurre agrupación familiar y se ha demostrado susceptibilidad aumentada con la presencia de alelos HLA B8, DR3 y DRw52a, siendo éste último y el HLA DR4 marcadores de progresión más rápida.

En segundo lugar, habría un mecanismo de autoinmunidad. Se encuentra hipergammaglobulinemia en hasta el 50% de los pacientes, además de una gran variedad de anticuerpos no específicos. Los anticuerpos más frecuentemente encontrados (80%) son los anti citoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear (p-ANCA) atípicos, ya que están dirigidos contra una proteína nuclear distinta a su antígeno habitual. Además, en hasta un 75% se hallan ANA y anti músculo liso (ASMA). Habitualmente no hay AMA. También se observan células T autoreactivas contra los ductos biliares, alteraciones del sistema del complemento y aumento de complejos inmunes circulantes. Todo esto, sumado a la asociación con EII, tiroiditis y diabetes mellitus 1, sugiere un mecanismo autoinmune. Sin embargo, se desconoce cuál es el antígeno que genera esta respuesta y cómo la activación inmune lleva a la expresión clínica de la enfermedad.

Por otra parte, dada la asociación con EII, se han propuesto como mecanismos patogénicos de CEP la bacteriemia portal y el efecto de ácidos o toxinas producidas por bacterias intestinales, pero no ha sido posible demostrarlos. Además, hay argumentos en contra de estas hipótesis, ya que la CEP puede existir sin EII o muy alejada de ella en el tiempo, y su evolución no es modificada por el uso de antibióticos ni por la realización de una colectomía en los pacientes que la requieren. Otros mecanismos patogénicos planteados son infecciones virales crónicas, daño isquémico y mutaciones del gen CFTR (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*).

Histología

En la histología, la lesión patognomónica, aunque poco frecuente, es la colangiopatía fibro-obliterativa con lesiones en tela de cebolla que rodean los conductillos biliares (Figura 3). También se observa ductopenia, colangitis, inflamación y fibrosis. Al igual que en la CBP, se describen 4 estadíos, siendo el último de ellos la cirrosis.

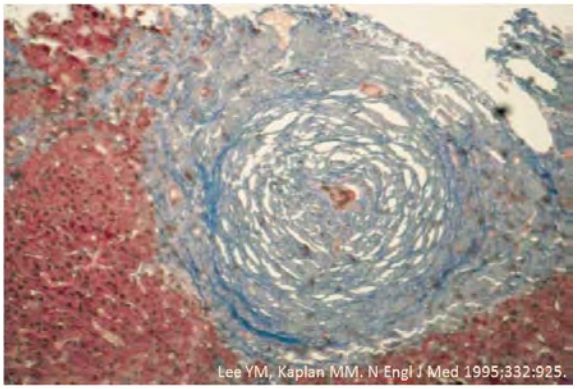


Figura 3. Colangiopatía fibro-obliterativa. Lesión en tela de cebolla rodeando a ducto biliar necrótico. Adaptado de Lee et al.

Historia natural

La CEP es una enfermedad lentamente progresiva que durante su evolución se manifiesta con complicaciones de la colestasia y posteriormente lleva a cirrosis y falla hepática. Su historia natural es menos conocida que en el caso de la CBP. La sobrevida promedio sin trasplante hepático es de 10-12 años posterior al diagnóstico. Otros datos indican que la sobrevida a los 10 años es de 65%. Ésta es peor en pacientes sintomáticos al momento del diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Enfermedad asintomática. Al igual que en la CBP, hasta un 50% de los pacientes son diagnosticados en etapa asintomática, con un patrón colestásico en las pruebas hepáticas. Su examen físico es normal. Pese a ello, un 20% de estos pacientes se encuentran en etapa avanzada de la enfermedad.

Enfermedad sintomática. La clínica es variable, pudiendo ser derivada de:

-*Manifestaciones típicas de la colestasia o sus complicaciones*: prurito, fatiga, ictericia, hepatomegalia; malabsorción, baja de peso, deficiencia de vitaminas liposolubles, osteoporosis.

-*Complicaciones secundarias a fenómenos obstructivos e inflamatorios propios de la CEP*: Un 10 a 15% de los pacientes se presentan con episodios recurrentes de fiebre, dolor e ictericia, compatibles con colangitis agudas. Así también, está aumentada la frecuencia de litiasis biliar. Hasta un 60% de los pacientes desarrollan durante su evolución una constricción biliar dominante (estenosis severa, con diámetro <1,5 mm en el ducto biliar común o <1 mm en ductos hepáticos), que se manifiesta con ictericia, prurito y colangitis recurrente. Por otra parte, el riesgo de colangiocarcinoma en pacientes con CEP es de 10-15% durante la vida, siendo de muy mal pronóstico, con sobrevida de 10% a 2 años. También existe un aumento del riesgo de cáncer de vesícula biliar.

-*Enfermedades asociadas*: Fundamentalmente EII, y en especial CU. Los pacientes con EII y CEP tienen un fenotipo especial, siendo más frecuente la pancolitis, el fenómeno de *"backwash ileitis"* y un menor compromiso rectal. Como es habitual en EII, existe mayor riesgo de cáncer de colon.

-*Hipertensión portal y sus complicaciones*, incluyendo riesgo elevado de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis.

Laboratorio

Exámenes bioquímicos. En las pruebas hepáticas es posible encontrar FA y GGT elevadas compatible con colestasia, la cual puede ser fluctuante. Las transaminasas pueden estar normales o levemente elevadas. La bilirrubina se encuentra inicialmente normal, y luego se eleva progresivamente.

Exámenes inmunológicos. Existe hipergammaglobulinemia en un 30% de los casos, en general con mayor elevación de IgM. Son detectables múltiples autoanticuerpos. Así, 81% de los pacientes tienen al menos 3 positivos. El más frecuente es p-ANCA; pueden ser positivos también ANA o ASMA. Pero ningún autoanticuerpo se correlaciona con la actividad de la enfermedad y, al no ser específicos, no se requieren para el diagnóstico.

Exámenes imagenológicos. Lo más característico de la CEP son las alteraciones de la vía biliar. Si bien la colangiopancreatrografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el *gold standard* para su diagnóstico, por sus riesgos se suele reservar para tratamiento, siendo más utilizada para diagnóstico la colangioresonancia (CRNM), con sensibilidad 86% y especificidad 94%. Se observa típicamente fibrosis y esclerosis del árbol biliar, con constricciones anulares cortas multifocales alternadas con segmentos normales o levemente dilatados, resultando en un patrón arrosariado (con aspecto de cuentas de rosario, apreciable en la Figura 4) de la vía biliar intra y extrahepática. La colangiografía percutánea rara vez es utilizada por su invasividad. La ecografía en general es normal, pero en ocasiones se pueden observar engrosamientos o dilataciones focales de la vía biliar, o alteraciones en la vesícula biliar.

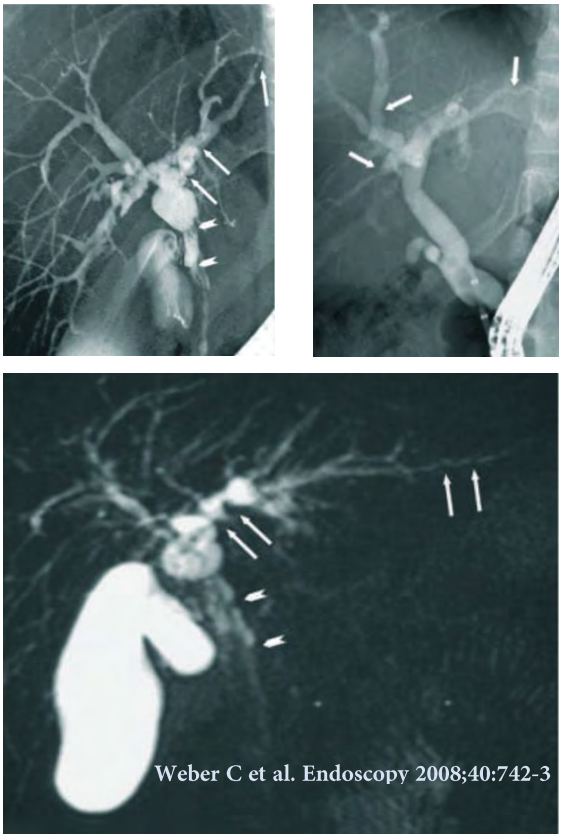


Figura 4. Diagnóstico de CEP por CPRE (arriba) y CRNM (abajo). Obsérvense las constricciones en la vía biliar y zonas en aspecto de cuentas de rosario. Adaptado de Weber C et al.

Diagnóstico

El diagnóstico de CEP debe ser considerado en pacientes con un patrón colestásico crónico, especialmente si además tienen EII. Posterior a ello en general se realiza ecografía y medición de AMA, que suelen ser negativos. El diagnóstico se realiza a través de la evidencia colangiográfica de los cambios característicos en los ductos biliares (Figura 4); siendo además necesario excluir otras causas de colangiopatía estenosante. La biopsia hepática puede apoyar el diagnóstico pero rara vez es concluyente, aunque permite conocer la etapa de la enfermedad y es útil para el diagnóstico diferencial; en general no se requiere si el examen colangiográfico es característico de CEP.

Existe una variante conocida como CEP de ductos pequeños, la cual posee bioquímica e histología compatibles con CEP pero colangiografía normal. En estos casos la biopsia hepática adquiere mayor importancia diagnóstica, ya que permite evaluar los conductos biliares pequeños. Suele tener mejor pronóstico.

Son causas secundarias de colangiopatía estenosante: colangitis bacteriana crónica, daño ductal isquémico, colangiopatías asociadas a SIDA, cirugía biliar previa, alteraciones congénitas del árbol biliar, colangiocarcinoma, colangiopatía oriental, entre otras. Éstas deben ser descartadas para configurar el diagnóstico de CEP, lo cual en general es posible con la historia clínica, estudio imagenológico y en ocasiones citología o biopsias. Por otra parte, son diagnósticos diferenciales: síndrome de sobreposición con HAI; colangiopatía autoinmune asociada a IgG4 y pancreatitis autoinmune, una entidad distinta que responde a glucocorticoides.

Tratamiento

A diferencia de la CBP, en la actualidad no existe ningún tratamiento específico que haya demostrado detener la progresión de la CEP ni mejorar la sobrevida. Los pilares del manejo son:

Tratamiento médico. El UDCA ha sido el fármaco más estudiado. Éste ha mostrado eficacia en mejoría bioquímica y en ocasiones reducción de la progresión histológica, pero no se ha demostrado beneficio en síntomas, desarrollo de complicaciones, sobrevida ni disminución de la necesidad de trasplante hepático. El rol en detener la progresión de la enfermedad no es claro e incluso en altas dosis podría ser dañino. Por este motivo, actualmente no se recomienda su uso de rutina, si bien es utilizado en algunos casos particulares. Otras drogas que han mostrado efectos sobre la bioquímica pero no sobre otros resultados son metotrexato, ciclosporina y tacrolimus. Por su carácter inmunosupresor y los efectos adversos asociados, estos medicamentos no son recomendados en la actualidad para el tratamiento de la CEP.

Además, dentro del manejo médico, pacientes con colangitis recurrente se benefician del uso de antibióticos profilácticos. Por otra parte, el tratamiento de las complicaciones derivadas de la colestasia no difiere del expuesto previamente en CBP.

Tratamiento endoscópico. El tratamiento endoscópico de constricciones biliares dominantes se realiza en pacientes sintomáticos. A través de CPRE, se dilata el conducto biliar afectado con o sin implante de un stent biliar. Con estas intervenciones se ha visto mejoría clínica, bioquímica y colangiográfica, así como reducción del riesgo de colangitis recurrente, pero no se ha demostrado un beneficio en sobrevida libre de trasplante. La endoscopía tiene además un rol relevante para confirmar el diagnóstico de colangiocarcinoma.

Tratamiento quirúrgico. Existen 3 posibles intervenciones. En primer lugar, la cirugía de reconstrucción biliar tiene resultados favorables en cuanto a disminución de la ictericia y de la colangitis recurrente, pero implica una morbimortalidad significativa y no mejora la sobrevida, por lo que en la actualidad no se recomienda salvo casos particulares. En segundo lugar, la colectomía sólo debe ser realizada si está indicada por la actividad de la EII concomitante, ya que no reporta beneficios en cuanto a la actividad de la CEP. Por último, el trasplante hepático es el único tratamiento efectivo en enfermedad avanzada. Tiene buenos resultados, con sobrevida de 85% a los 5 años y 70-80% a los 10. Las indicaciones son similares a otros casos de cirrosis. La recurrencia de CEP en el órgano trasplantado es de 20% a los 10 años, por lo que en general se realiza una derivación biliodigestiva asociada al trasplante para prevenir la recurrencia de la enfermedad en la vía biliar nativa.

Seguimiento y detección precoz de cáncer. Se recomienda ecografía abdominal anual y colecistectomía en caso de sospecharse cáncer de vesícula. En cuanto al riesgo de colangiocarcinoma, se sugiere realizar búsqueda dirigida en caso de deterioro sintomático o bioquímico; algunos autores recomiendan además el seguimiento con ecografía o CRNM anual o cada 6 meses, especialmente en presencia de estenosis dominantes. Por otra parte, es fundamental la realización de colonoscopía cada 1 o 2 años en los pacientes con EII. Finalmente, en los pacientes que se encuentran en etapa de cirrosis se debe realizar la búsqueda periódica de hepatocarcinoma con ecografía cada 6 meses, como es habitual.

III.- HEPATITIS AUTOINMUNE

Definición

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria crónica y progresiva. Se caracteriza por evidencia de necrosis hepatocelular e hipergammaglobulinemia asociada a la presencia de autoanticuerpos, en ausencia de otras causas conocidas de hepatitis. Si bien es una enfermedad crónica, puede presentarse como un proceso agudo e incluso fulminante. Sin tratamiento puede llevar en tiempo variable a cirrosis, insuficiencia hepática y la muerte.

Epidemiología

La HAI afecta preferentemente al sexo femenino, con una razón mujeres: hombres de 3,6: 1. Se puede presentar en cualquier edad, existiendo un aumento de la incidencia en la adolescencia y entre los 40-50 años. Su prevalencia estimada es de 10-25 casos por 100.000 habitantes, mientras que su incidencia es de 1-2 casos nuevos por 100.000 habitantes cada año. Al menos un 40% de los pacientes con HAI tienen historia familiar de alguna enfermedad autoinmune.

Tradicionalmente se identifican dos tipos de HAI. Ambas son clínicamente similares diferenciándose principalmente por los autoanticuerpos encontrados y su pronóstico. La tipo 1 es más frecuente, correspondiendo al 80-95% de los casos, tanto en adolescentes como adultos. En cambio, la tipo 2 suele estar presente en niñas y mujeres jóvenes, con un curso más agresivo en general.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La HAI es una enfermedad de etiología desconocida. Al igual que las enfermedades anteriores, se plantea que existe susceptibilidad genética sobre la cual actúan ciertos gatillantes.

En cuanto a la predisposición genética, en el caso de la HAI tipo 1 se ha visto asociación con los alelos HLA-DR3 y DR4; en el caso de la HAI tipo 2, HLA-DRB1 y DQB1. También se han estudiado polimorfismos en distintos genes del sistema inmune. Respecto a los gatillantes, el inicio de la HAI ha sido relacionado con infecciones por virus hepatitis A, hepatitis E, citomegalovirus y Epstein Barr; o con drogas, tales como minociclina, nitrofurantoína, estatinas e infliximab.

Independiente de la causa, ocurre una falla de los mecanismos de tolerancia inmune hacia antígenos hepáticos, con necrosis hepatocelular y perpetuación de la enfermedad al ser presentada una mayor cantidad de antígenos. Esto lleva a un proceso necroinflamatorio y fibrótico progresivo.

Histología

En la histología se observa inicialmente un infiltrado linfoplasmacítico portal. Luego, ocurre disrupción de la lámina limitante, con invasión leucocitaria y destrucción de los hepatocitos que rodean la tríada portal, lo que se conoce como hepatitis de interfase o necrosis en sacabocado. Esta entidad es un fenómeno característico de HAI, aunque no específico (Figura 5). La necrosis hepatocelular periportal puede ser extensa, pudiendo observarse en ocasiones formaciones en roseta. En general el árbol biliar es respetado. Progresivamente se va produciendo fibrosis, la cual va avanzando hasta conectar las áreas portal y central (formación de "puentes"), y finalmente se llega a cirrosis.

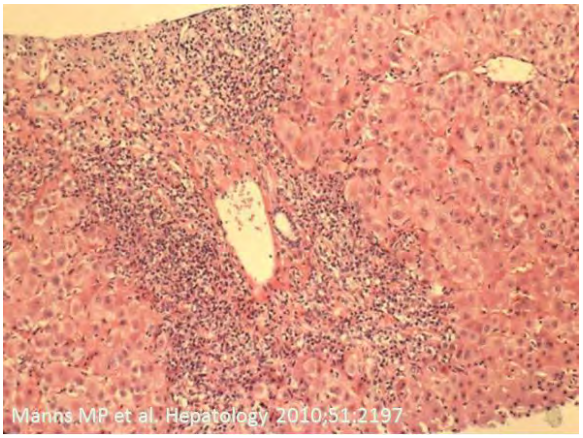


Figura 5. Hepatitis de interfase. Inflamación y necrosis de hepatocitos que rodean tríada portal. Adaptado de Manns et al.

Historia natural

Los datos disponibles previo al uso de agentes inmunosupresores para el tratamiento de la HAI reportaban que hasta un 40% de los pacientes con enfermedad severa morían a los 6 meses desde el diagnóstico, y que si sobrevivían desarrollaban cirrosis.

Por otro lado, el pronóstico es mejor en los pacientes asintomáticos con alteraciones mínimas en el laboratorio y la histología. La sobrevida en pacientes asintomáticos sin tratamiento globalmente es de 67% a 10 años, y en ausencia de cirrosis es mayor a 80%. Aún más, hasta un 12% de pacientes con enfermedad leve pueden presentar resolución espontánea de las alteraciones de laboratorio e histológicas.

Un 30% de los pacientes tiene cirrosis al momento del diagnóstico, y otro 30-50% la desarrollará durante el seguimiento; por otra parte, un 5% desarrollará hepatocarcinoma cuando se encuentren en fase de cirrosis.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la HAI es variable, heterogénea y fluctuante en el tiempo.

Presentación asintomática. Ocurre hasta en un 25% de los casos. Pueden ser detectados por alteraciones de laboratorio, o por hallazgo de cirrosis en imágenes o cirugías intrabdominales.

Presentación insidiosa. Síntomas fluctuantes en el tiempo como fatiga, compromiso del estado general, náuseas, dolor abdominal, baja de peso, prurito, artralgias de pequeñas articulaciones. También puede haber fiebre prolongada. Al examen físico es posible encontrar hepatoesplenomegalia, ictericia, y en ocasiones un exantema máculo-papular.

Presentación aguda. En un 20-40% de los casos la presentación es un cuadro de hepatitis aguda con anorexia, náuseas, mialgias e ictericia, con transaminasas elevadas a niveles de varios miles; rara vez, la presentación puede ser incluso una hepatitis fulminante.

Manifestaciones extrahepáticas. Un 30-50% de los pacientes con HAI presenta manifestaciones de otras enfermedades autoinmunes, siendo la más frecuente la tiroiditis crónica con hipotiroidismo; otras son el síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, artritis, esclerodermia, vasculitis, púrpura trombocitopénico inmune, diabetes mellitus 1, enfermedad celíaca y EII.

Cirrosis y complicaciones de hipertensión portal. 30% de los pacientes con HAI se presentan en etapa de cirrosis, incluso algunos que no presentaban síntomas. El hepatocarcinoma es una complicación posible en esta fase, pero menos frecuente que en los casos de cirrosis por hepatitis crónica viral.

Laboratorio

Exámenes bioquímicos. Es característica la elevación de transaminasas en un patrón hepatítico (con predominio leve de GPT), pudiendo llegar a valores de varios miles en los casos de presentación aguda. También puede haber elevación de la bilirrubina en la presentación aguda o en etapa tardía. El patrón colestásico es poco frecuente y su presencia debe hacer sospechar síndrome de sobreposición. Dentro de los exámenes generales, la VHS suele estar elevada.

Exámenes inmunológicos. La hipergammaglobulinemia dada por elevación de IgG también es característica de HAI. Existen múltiples autoanticuerpos que pueden ser detectados y que han llevado a la clasificación de esta enfermedad en 2 tipos. En la HAI tipo 1 se encuentran anticuerpos antinucleares (ANA), anti músculo liso (ASMA), antiactina (que en general no se mide), anti antígeno soluble hepático/pancreático (anti SLA/LP, altamente específico, útil para el diagnóstico en casos con ANA y ASMA negativos), p-ANCA atípicos y, en algunos casos, AMA. En la HAI tipo 2 se encuentran los anticuerpos anti microsomal hígado-riñón (anti LKM-1 y 3) o anti citosol hepático 1 (anti LC-1).

Diagnóstico

El diagnóstico de HAI se basa en hallazgos serológicos e histológicos característicos, además de la exclusión de otras formas de enfermedad hepática crónica. Dentro del estudio es necesario realizar una historia clínica completa incluyendo antecedentes médicos, consumo de alcohol, fármacos y exposición a virus de hepatitis; en el laboratorio solicitar pruebas hepáticas, niveles de IgG y anticuerpos (ANA, ASMA, anti LKM-1, AMA), además de realizar un estudio no invasivo completo de otras causas de hepatitis (viral, metabólico y colestásico, fundamentalmente). En el caso de que los anticuerpos resulten negativos y persista la sospecha clínica, se pueden solicitar anticuerpos adicionales, como ANCA y anti SLA/LP. La biopsia hepática se recomienda en todos los casos salvo contraindicación.

Con el paso de los años se han desarrollado criterios con sistemas de puntuación para facilitar el diagnóstico. En la actualidad, los más aceptados son los criterios simplificados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, año 2008. (Tabla 3). En casos de diagnóstico probable se puede intentar una prueba de tratamiento esteroidal con prednisona y si hay respuesta significativa en descenso de transaminasas, ésto apoya el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Son diagnósticos diferenciales de HAI: hepatitis virales; esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis, enfermedad de Wilson; hepatitis por drogas; CBP, CEP (se recomienda estudio colangiográfico en niños, en pacientes con HAI y EII, o refractariedad a corticoides), sobreposición con CBP o CEP.

Tabla 3. Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI. Adaptado de Hennes EM et al.

Parámetro	Resultado o valor	Puntaje
Niveles de IgG	>16 g/L >18 g/L	1 2
Autoanticuerpos	ANA, ASMA o anti LKM >1:40 ANA, ASMA o anti LKM >1:80, o anti SLA/LP (+)	1 2
Histología	Compatible con HAI Típica de HAI	1 2
Marcadores de hepatitis viral	Ausentes	2
		HAI probable: 6. *HAI definitiva*: ≥7

Tratamiento

El tratamiento de la HAI se basa en el uso de corticoides (prednisona o prednisolona, 0,5-1 mg/kg/día) con o sin azatioprina (1-2 mg/kg/día), con una fase de inducción en todos los pacientes y una fase de mantención en el caso de ser requerida, la que puede ser con corticoides en bajas dosis y/o azatioprina. El tratamiento de segunda línea, de estar indicado, puede realizarse con micofenolato mofetil, tacrolimus o ciclosporina, con respuesta variable.

Indicaciones de tratamiento. Existen guías que definen los pacientes que deben ser tratados, siendo las de la Sociedad Americana de Enfermedades Hepáticas y de la Sociedad Británica de Gastroenterología las más citadas, con algunas diferencias entre ambas. En términos generales, tienen indicación absoluta de tratamiento los pacientes con síntomas incapacitantes, elevaciones importantes de transaminasas o IgG, y con evidencia histológica de necrosis en puente. Por otro lado, no tienen indicación de tratamiento los pacientes sin evidencia bioquímica ni histológica de actividad, especialmente si se encuentran asintomáticos. Sin embargo, estos pacientes deben ser seguidos en el tiempo y, de existir cambios, ofrecer tratamiento. También es razonable tratar a los pacientes jóvenes, independiente de lo anterior. Los pacientes con cirrosis deben ser tratados, salvo aquellos en los que no existe evidencia bioquímica ni histológica de actividad.

Respuesta al tratamiento. En general, un 65% logra remisión a los 18 meses y un 80% a los 3 años, siendo ésta definida como resolución de síntomas, normalización de bioquímica y mejoría histológica. Un 13% de los pacientes presenta respuesta incompleta, y un 10% presenta falla del tratamiento con progresión de la enfermedad. En los pacientes que alcanzan la remisión puede intentarse la suspensión de los fármacos; sin embargo, un 50-90% recae en un año, siendo necesario en ellos reiniciar el tratamiento de inducción y luego de mantención. En el caso de la respuesta incompleta se suele mantener el tratamiento de forma indefinida, mientras que en la falla del tratamiento se intentan opciones de segunda línea o en caso de no haber respuesta favorable se realiza trasplante hepático.

Efecto sobre el pronóstico. El pronóstico de la HAI ha mejorado notablemente con la aplicación del tratamiento inmunosupresor, logrando control sintomático, mejoría de las alteraciones de laboratorio y modificación de la historia natural de la enfermedad. Así, hasta un 90% de los pacientes tendrá cierta mejoría clínica desde las 2 semanas. La sobrevida global de los pacientes tratados es de 90% a los 10 años y de 80% a los 20 años; en el caso de pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico, es igualmente 90% a los 10 años, pero disminuye a 40% a los 20.

Trasplante hepático. Un 10-20% de los pacientes con HAI requerirá trasplante hepático en algún momento de su evolución. Las indicaciones son similares a otros casos. Suele tener buenos resultados, con sobrevida de 80-90% a 5 años. La recurrencia de HAI en el órgano trasplantado es de hasta 50% a los 10 años.

Referencias consultadas

1. Brahm J (2008). Hepatitis crónica. En Weitz JC, Berger Z, Sabah S, Silva H (Ed.) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas, Sociedad Chilena de Gastroenterología (269-275). Santiago, Chile.
2. Arrese M (2008). Colestasis. En Weitz JC, Berger Z, Sabah S, Silva H (Ed.) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas, Sociedad Chilena de Gastroenterología (250-258). Santiago, Chile.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-267.
4. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50:291-308.
5. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 2010;52:745-758.
6. Scheuer, P. Primary biliary Cirrhosis. Proc R Soc Med 1967;60:1257-1260.
7. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangigits (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virch Arch Pathol Anat 1978;379:103-112.
8. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2010;51:660-678.
9. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995;332:924-933.
10. Weber C et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 2008;40:739-745.
11. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol publicación en línea, 14 de Abril de 2015; doi: 10.1038/ajg.2015.112.
12. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. J Gastroenterol 2012;47:498-503.
13. Hennes EM et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2008;48:169-176.
14. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: AASLD practice guidelines. Hepatology 2010;51:2193-2213.
15. Gleeson D, Heneghan MA. BSG guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60:1611-1629.

HEPATITIS VIRAL CRÓNICA

Camila Robles García
Gonzalo Pérez Díaz
Alejandro Soza Ried

Resumen

La hepatitis crónica se refiere a un proceso de necroinflamación mayor a 6 meses. Entre sus causas principales encontramos a los virus de hepatitis C y B. El VHC es un problema de alto impacto mundial. Tiende a la cronicidad, pudiendo evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma. Las transfusiones y uso de drogas endovenosas son los principales factores de riesgo de infección, aunque en un alto porcentaje de pacientes no se logra identificar una causa. En general todos los pacientes infectados debieran recibir tratamiento, para el que se están probando nuevos fármacos, con los objetivos de disminuir la carga viral, evitando la progresión a cirrosis y carcinoma. El VHB es un virus DNA. En el mundo las zonas más pobres tienen una mayor endemia. La infección se adquiere principalmente por contacto con sangre o fluidos, siendo la vía sexual un factor de riesgo frecuente. Su paso a la cronicidad depende de la edad del paciente y de la presencia de coinfecciones como VIH. Su tratamiento es de resorde del subespecialista. Cerca de un 30% de los pacientes con infección crónica por VHB desarrollará cirrosis. El desarrollo de hepatocarcinoma en estos pacientes puede ocurrir aún en ausencia de cirrosis.

Definición

Se define como hepatitis crónica aquel proceso necroinflamatorio del paréquima hepático cuya duración es mayor a 6 meses y que presenta alteraciones histológicas características. Éstas corresponden a inflamación, necrosis hepatocelular y desarrollo progresivo de fibrosis.

El diagnóstico diferencial abarca las hepatitis crónicas por infecciones virales (virus hepatitis C y virus hepatitis B, entre otros), drogas (ej: nitrofurantoína, alfa-metildopa), hepatitis crónica autoinmune y otras hepatopatías crónicas (hemocromatosis, déficit de alfa-uno antitripsina y enfermedad de Wilson).

En este capítulo se describirán las características de las infecciones virales crónicas más importantes, hepatitis C y hepatitis B.

I. Hepatitis por virus hepatitis C

La hepatitis C se produce por el virus hepatitis C (VHC). Es un virus RNA de la familia *Flaviviridae*, encapsulado, con una longitud de 9369 nucleótidos. Reconocido como hepatotropo y linfotropo. Se ha demostrado la existencia de distintos genotipos de VHC (1-6) y múltiples subtipos, lo que podría explicar la variada respuesta a tratamiento y la dificultad en generar una vacuna efectiva. El genotipo más común en Chile es el genotipo 1b (80%).

El reservorio del VHC lo componen los seres humanos infectados, ya sea de manera aguda o crónica. Tiene un período de incubación entre 2 semanas a 6 meses (más común entre sexta y novena semana). La transmisión se da durante el cuadro clínico agudo e indefinidamente en los infectados crónicos, pero el riesgo es nulo en el individuo no virémico.

Los mecanismos de transmisión son múltiples:

1. Transmisión parenteral:
   - Uso de drogas endovenosas.
   - Uso de hemoderivados: esta vía prácticamente ha desaparecido luego de 1996 (en que se inició tamizaje obligatorio en bancos de sangre en Chile). Actualmente la probabilidad de contagio es de 1 por cada 100.000 U transfundidas.
   - Hemodiálisis: En descenso.
   - Trasplante de órganos: Especialmente antes de 1996.
   - Tatuajes y *piercings*.
   - Accidente cortopunzante: Raro: 1.8% con exposición de mucosa-sangre.
2. Transmisión sexual: Riesgo bajo, mayor en pacientes con múltiples parejas sexuales, relaciones sexuales sin protección, co-infección con VIH u otras infecciones de transmisión sexual.
3. Transmisión vertical o perinatal: Riesgo cercano al 5%.
4. Se ha descrito la hospitalización como un factor de riesgo para contagio de VHC.
5. Se ha demostrado que los familiares de pacientes con anticuerpos anti-VHC son a menudo anti-VHC positivos, siendo el mecanismo de transmisión en estos casos desconocido.
6. Existe hasta un **41%** de casos los que no se identifica una fuente de infección.

En Chile, el factor de riesgo más importante es la transfusión sanguínea (50%).

Epidemiología

La infección crónica por VHC es actualmente la causa de enfermedad hepática de mayor importancia a escala mundial, siendo la primera causa de morbilidad hepática en occidente, estimándose una cifra aproximada de **185 millones** de personas infectadas en el mundo, con una prevalencia de **2.8%**, por lo que la OMS la ha definido como un problema de salud pública global. Es más frecuente en hombres (2:1) y entre los 40 y 60 años.

En Chile, la hepatitis C es considerada como de baja endemia. Según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 la prevalencia de VHC fue de **0,01%** (sólo casos confirmados, no se entrega seroprevalencia por ELISA). En un estudio en la comuna de la Florida, Santiago, con una muestra representativa de 959 personas, se obtuvo una seroprevalencia por ELISA de tercera generación del **1.15%**.

Actualmente es la primera causa de trasplante hepático en adultos en nuestro país (1 de cada 5 están infectados de VHC).

Debido a su alto impacto, en julio de 2010 la hepatitis C fue incorporada como patología GES, asegurándose así el acceso, oportunidad, protección financiera y calidad de la atención de esta enfermedad.

Etiopatogenia y fisiopatología

Inicialmente ocurre la infección del hepatocito por el VHC, que si bien no se incorpora a su genoma, genera una alta tasa de replicación viral en su interior. Hay una respuesta por el sistema inmune innato y adquirido, con producción de mediadores inflamatorios (IFN, TNF y citoquinas), inflamación y apoptosis de los hepatocitos. Este daño inicial genera a su vez activación de células estrelladas, otros mediadores inflamatorios (TGF-B), depósito de colágeno, distorsión de la arquitectura y alteraciones vasculares, produciendo una respuesta estereotipada, que lleva finalmente a daño hepatocelular crónico, fibrosis y riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular.

Morfología e histología

La característica histológica más relevante es un aumento de la celularidad del espacio porta por infiltración de mononucleares, que se puede expandir hacia el tejido hepático provocando una erosión de la placa limitante del espacio porta. En esta zona, hay gran actividad con necrosis de hepatocitos e inflamación (*piecemeal necrosis*). La fibrosis puede extenderse desde los espacios porta hacia otros espacios porta o venas centrales (*bridging necrosis*) pudiendo determinar en el largo plazo una cirrosis hepática.

Manifestaciones clínicas

La historia natural y el cuadro clínico es variable. En general, la hepatitis C aguda suele pasar inadvertida, evolucionando a hepatitis fulminante en muy raras ocasiones. El 10 a 15% de los pacientes eliminará la infección. Entre un 50 a 80% generará hepatitis crónica, de los cuáles el 14 a 45% de los que no reciben tratamiento, generarán cirrosis en un período de 20 años y el 3-5% un carcinoma hepatocelular a los 40 años de infección (20% luego de cirrosis).

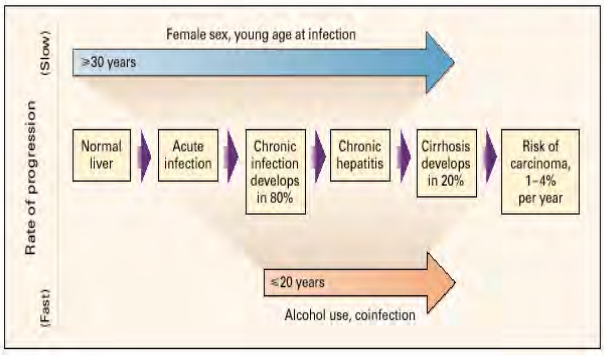


Figura 1. Historia natural de la infección por VHC.

En 80% aprox de los casos los pacientes con hepatitis crónica por VHC son asintomáticos (por 15-30 años) o presentan síntomas inespecíficos como astenia, adinamia o anorexia.

El examen físico suele ser normal, o es posible pesquisar un hígado levemente aumentado de tamaño. Cuando se ha producido cirrosis es posible encontrar estigmas de daño hepático crónico.

Las principales consecuencias de la hepatitis crónica por VHC son el hepatocarcinoma, la cirrosis hepática y sus consecuencias (ascitis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorrenal, várices esofágicas, etc.) y enfermedades extrahepáticas menos comunes como crioglobulinemia (vasculitis, neuropatía y glomerulonefritis), liquen plano, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis membranoproliferativa y linfoma no Hodgkin. El VHC es causa del 27% de la cirrosis hepática y el 25% del carcinoma hepatocelular

Figura 2. Lesiones vasculíticas.

En el laboratorio es posible encontrar:

- Trombocitopenia cuando hay cirrosis hepática e hipertensión portal.
- Hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia, que sugieren enfermedad hepática avanzada.
- Elevación de aminotransaminasas en general de 1-3 veces los valores normales.
- Fosfatasas alcalinas normales.
- Cuantificación de inmunoglobulinas normales, ocasionalmente elevación de IgG leve.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante:

1. Detección de **anticuerpos anti VHC mediante ELISA** (utilizado para tamizaje), con sensibilidad de 97% y especificidad 99%. Se detectan anticuerpos entre las 4-10 semanas post infección. No discrimina entre infección aguda, crónica o resuelta.

Debe realizarse en:

- Personas mayores de 50 años (tamizaje universal por edad).
- Todo paciente con elevación de transaminasas.
- Usuarios de drogas endovenosas.
- Antecedente de transfusión sanguínea o trasplante de órganos previo a 1996.
- Hijos de madres infectadas.
- Accidentes laborales con exposición de mucosas.
- Pacientes en diálisis.
- Infectados con VIH.

2. Detección de **ARN viral de VHC** (examen confirmatorio), mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR). Positivo desde las 2 semanas post- infección. Su sensibilidad es mayor al 95%.

La determinación de genotipo viral y carga viral (PCR cuantitativa) se realiza en pacientes en que se considera inicio de tratamiento antiviral.

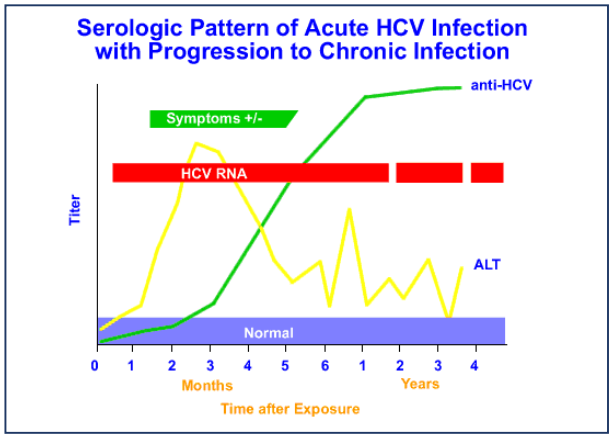


Figura 3. Patrón serológico infección por VHC.

Luego de realizado el diagnóstico, es importante realizar una evaluación acuciosa para determinar el grado de enfermedad y la existencia de complicaciones y manifestaciones extrahepáticas, lo que incluye:

- Historia y examen físico completos
- Laboratorio general: hemograma, albúmina y protrombina (función de síntesis hepática), bilirrubina (excreción), transaminasas (evaluación grado de inflamación).
- Biopsia hepática: permitirá evaluar grado de inflamación, nivel de fibrosis (etapa) y controlar efectividad de tratamiento.
- Métodos no invasivos de evaluación de fibrosis hepática: La elastografía hepática (Fibroscan) es un método que permite medir la elasticidad del hígado en forma simple y no invasiva mediante la medición de la velocidad de transmisión de una onda mecánica a través del hígado. Actualmente está reemplazando la biopsia hepática en muchos casos. Otra metodología es mediante marcadores serológicos que permiten estimar la cantidad de fibrosis hepática.

Tratamiento y complicaciones

Las medidas generales incluyen evitar hepatotóxicos (como alcohol) y ajustar fármacos según metabolismo hepático, sin indicaciones específicas de reposo ni cambios en el régimen.

Todo paciente infectado con VHC es candidato potencial a tratamiento. El tratamiento específico de la hepatitis crónica por VHC es de resorte del subespecialista y se basa en la combinación *peginterferón* 2 alfa o 2 beta (inyección subcutánea semanal) y *ribavarina* (cápsula oral diaria, a dosis ajustada por peso), por un período variable dependiendo del genotipo viral (24 semanas en genotipo 2 y 3; y 48 semanas en genotipo 1) Este tratamiento tiene frecuentes efectos adversos y una efectividad

(tasa de respuesta virológica sostenida) de sólo un 40 a 70% dependiendo del genotipo viral y la presencia de cirrosis.

El objetivo de la terapia es la erradicación del virus, logrando una respuesta viral sostenida, que se define como RNA indetectable luego de 12 semanas de finalizado el tratamiento.

Tabla 1. Interpretación de resultados laboratorio

Anticuerpos anti VHC	RNA VHC	Interpretación
Positivo	Positivo	Infección aguda o crónica, interpretar según contexto clínico
Positivo	Negativo	Resolución de VHC; Infección aguda en período de carga viral baja
Negativo	Positivo	Infección aguda; Infección crónica en inmunosuprimido
Negativo	Negativo	Ausencia de infección

En los últimos años se han aprobado una serie de medicamentos antivirales directos dirigidos principalmente a 3 blancos virales: La proteasa, la polimerasa y una proteína que participa en la replicación del RNA llamada NS5A. Ejemplos de inhibidores de proteasa son el paritaprevir y el telaprevir, de inhibidores de polimerasa el sofosbuvir y el dasabuvir y de inhibidores de N5SA el daclatasvir y el ledipasvir. Las principales características de estos nuevos tratamientos son:

1. Regímenes orales, muy bien tolerados.
2. Efectividad (respuesta viral sostenida) muy alta (aproximadamente 95%).
3. Estos antivirales deben usarse en forma combinada (2 a 3 antivirales dirigidos a blancos virales) para evitar la selección de mutantes resistentes.
4. Pueden haber interacciones con medicamentos.
5. Medicamentos de muy alto precio actualmente, requiriendo priorización en su uso.

Su uso ha permitido dejar atrás el uso de interferón, responsable de la mayoría de los efectos adversos de la terapia.

Pronóstico

El pronóstico dependerá de la etapa de la enfermedad, de la aparición de complicaciones y de la respuesta a tratamiento. El principal hito que se asocia a peor pronóstico es el desarrollo de cirrosis hepática, que puede ser asintomática inicialmente. Una vez que hay cirrosis, aparece el riesgo de carcinoma hepatocelular (1 a 4% al año), riesgo de descompensación de la cirrosis, necesidad de trasplante hepático y mortalidad. Otro factor que no se debe olvidar son las manifestaciones extrahepáticas como crioglobulinemia, fatigabilidad, aumento de riesgo de ciertas neoplasias (linfoma, cáncer de tiroides) que pueden ser causa de morbilidad incluso en ausencia de cirrosis.

El hecho de erradicar el virus (respuesta virológica sostenida) se traduce en disminución de la mortalidad hepática, necesidad de trasplante hepático, desarrollo de hepatocarcinoma y reducción de la mortalidad general.

En forma global, la sobrevida de los pacientes infectados con VHC es inferior a los no infectados, especialmente en aquellos que han desarrollado cirrosis (la expectativa de vida se reduce en 7-10 años).

II. Hepatitis por virus hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus DNA que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, hepatotrópo, cuyo único reservorio es el hombre. Está compuesto por una doble cápsula: una cubierta proteica (antígeno de superficie del virus B; **HBsAg**) y una nucleocápside interna, que cubre el DNA y que contiene el antígeno central o core del virus (**HBcAg**) y el antígeno e soluble (**HBeAg**). El período de incubación es de 6 semanas a 6 meses, con un promedio de 2-3 meses

Se reconocen 8 genotipos distintos (A-H), el C es el más agresivo, F y H se encuentran en población indígena de América y en Chile.

El VHB se transmite a través del contacto con sangre o fluidos corporales contaminados.

Algunas de las vías de transmisión son:

- Relaciones sexuales: la forma más frecuente en países de baja endemia, como Chile.
- Transfusiones sanguíneas: actualmente en descenso, por la determinación del HBsAg obligatoria en los bancos de sangre de nuestro país.
- Trasmisión perinatal: principal vía de contagio en países de alta prevalencia.
- Drogas inyectables.
- Tatuajes o *piercings*.
- Procedimientos médicos.

- Los grupos de mayor riesgo son:
- Hijos de madres HBsAg (+) con alta carga viral.
- Contacto intrafamiliar o cercano a portador.
- Múltiples parejas sexuales.
- Trabajadoras sexuales.
- Personal de salud o relacionados.
- Drogadictos endovenosos.
- Politransfundidos.
- Diálisis crónica.
- Poblaciones cautivas (cárceles, hogares).
- Viajeros a zonas de alta endemia, en especial si la estadía es mayor a 6 meses.

Epidemiología

Es una enfermedad que afecta a aproximadamente 2.000 millones de personas, de los cuáles cerca de 240 millones presentan una enfermedad crónica. Se estima que es causa de más de 1 millón de muertes al año en el mundo por cirrosis o cáncer hepático.

El tercer mundo representa el área de máxima endemicidad, con una tasa de portadores crónicos del VHB que oscila entre 5 y 20%.

Los países de endemicidad media, como los mediterráneos, presentan tasas de portadores crónicos entre 1 y 5%. Finalmente, en países con baja endemicidad, que corresponden a los de mayor nivel de desarrollo (Estados Unidos y norte de Europa), la tasa de portadores crónicos es inferior al 0,5%. En nuestro país la endemicidad es considerada baja, afectando al 0,15% de la población, según datos de la última Encuesta Nacional de Salud, con un riesgo de infección durante la vida menor al 20%. La seroprevalencia en la población sana de nuestro país se estima en alrededor del 0.3%, con un mayor riesgo en hombres de 25-35 años.

La tasa de mortalidad por VHB presenta un curso oscilante entre 0,04 y 0,18 muertes por cien mil habs. en el periodo 1997-2011. Durante los años 2009 y 2010, se presenta la tasa de mortalidad más baja del periodo (0,04 por cien mil habs.)

La vigilancia epidemiológica es de tipo universal y la notificación es obligatoria. En 1991, la OMS recomendó la inclusión de la vacuna frente al VHB en todos los programas de inmunización. En Chile, en 1990, se inició la vacunación al personal de salud y a partir de abril de 2005 se incluyó en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI).

Etiopatogenia y fisiopatología

El daño hepatocelular se profuce fundamentalmente por la activación del sistema inmune celular (linfocitos T), en respuesta a los antígenos virales que se encuentran en la superficie de los hepatocitos, produciendo la destrucción de estos. La intensidad de la respuesta inmune va a determinar la gravedad de la enfermedad y su cronicidad. Una respuesta inmune importante puede llevar a una hepatitis fulminante o eliminación del virus, en cambio una respuesta leve puede transformar al sujeto en un portador. El virus se hace directamente citopático en estados de inmunosupresión severa.

Morfología e histología

En hepatitis crónica persistente se observa infiltración predominantemente linfocitaria limitada a los espacios porta. No se observan lesiones destructivas ni infiltrado inflamatorio lobulillar. Por su parte, la hepatitis crónica activa se caracteriza por infiltración linfocitaria o linfoplasmocitaria portal y periportal con necrosis en sacabocado, que puede avanzar a necrosis en puente, fibrosis periportal progresiva, fibrosis en puente porto-portal y porto-central y finalmente cirrosis. Cuando la necrosis en puente se hace confluente, la enfermedad tiene una mortalidad de 50% a los 5 años. Es posible confirmar el diagnóstico mediante tinciones inmunohistoquímicas contra HBsAg y antígeno core en tejido hepático.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables. En general, tras el contagio inicial, 65% tienen infección asintomática, 35% presentan hepatitis ictérica y aproximadamente 0,5% puede desarrollar hepatitis fulminante.

La probabilidad de adquirir enfermedad crónica depende de la edad a la que se adquiere la infección y también del estado inmunitario. La cronicidad en edad neonatal es del 90%, en menores de 5 años es del 25-50%, en adultos 5% y en pacientes coinfectados con VIH 30%.

La infección crónica por VHB es generalmente asintomática o pueden existir síntomas inespecíficos como astenia y anorexia. Un 10-20% pueden tener manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad como poliarteritis nodosa, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa.

De los adultos que adquieren una enfermedad crónica, un 15 a 40% desarrollará complicaciones, tras años de evolución. Entre las más importantes se encuentran:

- Cirrosis hepática: mayor riesgo aquellos pacientes con gravedad histológica.
- Hepatocarcinoma: 200 veces más riesgo, por lo que se debe mantener una alta sospecha y seguimiento. Los factores asociados a progresión son una carga DNA-VHB elevada, transaminasas elevadas y HbeAg (+).

Existen 3 fases de la infección crónica:

1. Inmunotolerancia: Adquisición de infección en edad perinatal o en los primeros años. Generalmente asintomático. HBsAg (+), anti-HB core (+), DNA-VHB muy elevado, transaminasas sin elevación y biopsia con inflamación mínima o nula.
2. Inmunoreactiva: Infección horizontal durante adolescencia o adultos. Hepatitis histológica, reactivaciones agudas y transaminasas elevadas. HBsAg (+) por más de 6 meses, DNA-HBV elevada y biopsia hepática con actividad necroinflamatoria significativa.
3. Estado de portación de HBsAg o portadores inactivos: Ausencia de síntomas cínicos. Transaminasas normales, HBsAg (+) por más de 6 meses, HBeAg (-), anti-HBeAg (+) y DNA-VHB cuantitativo en sangre no detectable o mínimo. Biopsia sin inflamación crónica.

Diagnóstico

Las pruebas hepáticas pueden ser normales o levemente alteradas.

El primer marcador del virus que aparece en el suero es el **HBsAg** (marcador de infección viral), que persiste por 1-2 meses, y luego el **HBeAg**, marcador de replicación, que predice altos niveles de DNA VHB en sangre.

La primera evidencia de respuesta inmune es la aparición del anticuerpo contra el antígeno central del virus (**anti-HBc**) o anti-core, que está presente en el período sintomático y es marcador de exposición remota (IgG), infección aguda (IgM por 4 a 6 meses) y crónica (IgG, que persiste a lo largo de la vida).

La aparición de los anticuerpos contra HBeAg (**anti- HBe**), significa que terminó de replicarse el virus.

El anticuerpo para el HBsAg (**anti-HBs**) es un marcador de inmunidad natural o por vacuna y se desarrolla en el 90% de los pacientes que tienen una hepatitis aguda, durante el período de convalescencia de la enfermedad.

En la práctica clínica habitual el diagnóstico de hepatitis crónica por VHB se define por la presencia de un **HBsAg positivo por más de 6 meses** (screening).

Se documenta por los siguientes marcadores:

- Anti-core (Anti-HBc) IgG (+).
- Anti-core (Anti-HBc) IgM (-).
- Antígeno e (HBeAg) (+).
- DNA del virus de la hepatitis B (+).
- HBsAg (+), por más de 6 meses.

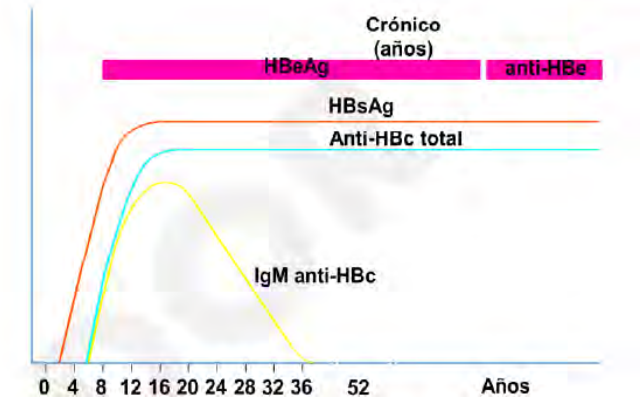


Figura 4. Perfil de serologías VHB crónico

El tamizaje debe realizarse a los grupos de riesgo, zonas de de endemia alta e intermedia, transaminasas elevadas en embarazadas, inmunodeprimidos, pacientes con inmunosupresores, coinfección con VHC y VIH, personas con contacto sexual por VHB.

Luego de realizado el diagnóstico, debe realizarse:

- Control con pruebas hepáticas.
- Marcadores de replicación del virus (HBeAg y DNA VHB).
- Búsqueda de coinfecciones:

Virus hepatitis D (VHD). Virus RNA, que requiere del VHB para su replicación y se encuentra en un 5%. Puede ocurrir un contagio simultáneo (coinfección primaria) o sobreinfectar a un portador crónico. Se debe sospechar ante la descompensación de un paciente con hepatitis crónica por VHB; hepatitis severa y en enfermedad activa con HBeAg indetectable o bajos niveles de DNA VHB. Para el diagnóstico, se solicita HDAg, **Anti-HD** (IgG+IgM), RNA VHD o inmunohistoquímica e inmunofluorescencia en biopsia hepática.

Virus Hepatitis C (VHC). Hasta 10-15% de coinfección, especialmente en usuarios de drogas endovenosas. Mayor riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta 10% tienen VHB. Se asocia a enfermedad más severa, mayor cronicidad y mortalidad.

- Tamizaje para hepatocarcinoma: Se recomienda ecotomografía abdominal cada 6 meses y alfa-fetoproteína sérica en pacientes con infección crónica por VHB por más de 10 años.
- Biopsia hepática: indicada en pacientes en que la decisión de tratar dependa del grado de necroinflamación o duda diagnóstica.

Tratamiento y complicaciones

El manejo de los pacientes con hepatitis crónica por VHB es de resorte del subespecialista.

El objetivo de la terapia es suprimir la replicación viral (eliminar HbeAg, con o sin Anti HbeAg), normalizar transaminasas, lograr DNA VHB indetectable y mejorar histología hepática.

Para indicación de tratamiento, se debe considerar:

- Edad del paciente.
- Nivel de replicación viral: Se usa HBeAg y DNA VHB. Existe controversia sobre el valor de corte adecuado.
- Enfermedad hepática: elevación de GPT, fibrosis o inflamación en biopsia, imágenes que demuestren cirrosis en imágenes.

El 25% - 40% de los pacientes tratados logran eliminar totalmente el virus con la terapia.

Se recomienda tratar a:

- Pacientes con replicación viral (>20.000 UI/mL), elevación de transaminasas y actividad en biopsia.
- VHB con DHC descompensado
- VHB que recibirán quimioterapia o inmunosupresión

La elección de la terapia es individualizada. Como alternativas terapéuticas está el uso de interferón (con bajas tasas de efectividad) y el uso de inhibidores de la polimerasa viral. En la actualidad, los que más se usan son el tenofovir y el entecavir, que logran altas tasas de supresión viral y son muy bien tolerados (con una dosis diaria), pero que requieren cursos de tratamiento prolongados (varios años). En algunos casos, puede suspenderse luego de un año de lograda la seroconversión HBeAg si la carga viral se mantiene indetectable.

Prevención

Actualmente la vacuna en uso es una recombinante del VHB. Está indicada en trabajadores del área de la salud, pacientes en hemodiálisis, parejas sexuales de portadores de VHB, drogadictos intravenosos y viajeros a áreas endémicas. Se deben colocar 3 dosis IM en el deltoides al 0, 1 y 6 meses. Su efectividad es del 90% produciendo anticuerpos protectores contra el virus (anti-HBs).

Profilaxis post exposición

Aquellos pacientes que han sido expuestos al virus (ej: pinchazos accidentales con material infectado, hijos de madres portadoras HbsAg positivo) deben recibir además de la vacunación, gamaglobulina hiperinmune para la hepatitis B en las primeras 24 horas postexposición.

Pronóstico

De los pacientes con infección crónica por VHB, cerca de un 30% desarrollará cirrosis. El riesgo de presentar hepatocarcinoma es independiente de la presencia de cirrosis.

Referencias consultadas

1. Soza A, Arrese M, González R, Álvarez M, Pérez RM, Cortés P, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. Ann Hepatol 2004; 3: 146-51.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013; 57:1333.
3. González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Álvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. Ann Hepatol 2005; 4: 127-30.
4. Boletín Epidemiológico Trimestral, Volumen 111, nº 1, año 2015. http://epi.minsal.cl/epi/html/AtlasInteractivos/AtlasBET/2015/ABET_01/HEPC_BET1_2015.pdf).
5. Soza A, López-Lastra M. Hepatitis C en Chile: Magnitud del problema. Rev Med Chile 2006; 134: 777-88.
6. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36: S35-46.
7. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology 2002; 36. S47-56.
8. Seeff LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. Hepatology 2002; 36: S35-46. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C: 2002; Hepatology 2002; 36: S1-2.
9. Perz JF, Armstrong JL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus inection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006; 45: 529-38.

10. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L,Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1878-87.
11. Ly KN, Xing J, Klevens RM, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. Ann Intern Med 2012; 156:271.
12. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Liver Dis 2007; 11: 685-706.
13. Ministerio de Salud. Guía Clínica Manejo de la infección por virus de hepatitis B . Stgo, 2010.
14. Zunino E. Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. Rev Chil Infec 2002; 19: 140-55. Pereira A, Valenzuela MT, Mora J, Vera L. Situación actual de la Hepatitis B en Chile. Rev Med Chile 2008; 136: 725-32.
15. Boletín Epidemiológico Trimestral, Volumen 111, nº 1, año 2015. Gastroenterol. Latinoam 2010; Vol 21, Nº 2: 89-147.

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Javier Ortiz Orrego
Juan Pablo Arab Verdugo
Marco Arrese Jiménez

Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) corresponde a una entidad clínico-patológica caracterizada por un aumento de la acumulación de lípidos de forma macrovesicular en más de un 5% de los hepatocitos, asociado o no a inflamación y/o fibrosis hepática. Se distinguen la esteatosis hepática y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), siendo patente en la segunda la inflamación y daño hepatocelular que le da un mayor riesgo de progresión a cirrosis y peor pronóstico. El HGNA está fuertemente asociado al síndrome metabólico, siendo de especial preocupación los pacientes diabéticos, ocupando un rol central en su fisiopatología la resistencia a la insulina. El acúmulo lipídico es tóxico para el hepatocito, pudiendo desencadenar inflamación y daño hepatocelular. Es una condición en general asintomática, aunque en caso de progresar a cirrosis se aprecian las manifestaciones típicas de ésta. El *gold standard* para su diagnóstico es la biopsia hepática, cuya indicación se hace en pacientes con alto riesgo EHNA en base a marcadores clínicos o el *NAFLD fibrosis Score*. Su tratamiento es aún materia de controversia. Actualmente se recomiendan baja de peso significativa y gradual en base a dieta y ejercicios, y en cuanto a fármacos han mostrado evidencia favorable la pioglitazona y vitamina E. Además de ello se deben manejar los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes ya que son su principal causa de mortalidad.

Definición

Corresponde a una entidad clínico-patológica caracterizada por un aumento de acumulación de lípidos (especialmente triglicéridos) de forma macrovesicular en más de un 5% de los hepatocitos, asociado o no a cambios inflamatorios y/o fibrosis pericelular y/o sinusoidal en las zonas centrolobulillares del acino hepático. Para establecer el diagnóstico de esta condición se debe descartar otras causas de hígado graso como el consumo exagerado de alcohol (mayor a 20 g/día en mujeres y mayor a 30 g/día en hombres), infección viral hepática, enfermedades hepáticas hereditarias, drogas (como el tamoxifeno, corticoides, amiodarona, etc.), nutrición parenteral total y malnutrición severa.

En el espectro del hígado graso no alcohólico se distinguen:

Esteatosis hepática. Corresponde al depósito macrovesicular de lípidos en los hepatocitos mayor al 5% que no está asociado a inflamación ni fibrosis. Tiene buen pronóstico hepático en general, sin embargo aproximadamente un 30% progresa a esteatohepatitis no alcohólica.

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH; non alcoholic steatohepatitis). Esteatosis a la cual se agrega inflamación con daño celular (balonamiento) y/o fibrosis.

Epidemiología

El hígado graso no alcohólico es la causa más frecuente de alteración asintomática de pruebas bioquímicas de función hepática y actualmente se considera la enfermedad hepática más común en países occidentales, aumentando su prevalencia en paralelo a la epidemia de diabetes mellitus y obesidad.

A nivel global la prevalencia es variable entre un 6-33%, con una media de 20% en la población general, variable según la población estudiada y el método de estudio (imágenes, histología). En Chile un estudio con ultrasonografía reportó una prevalencia estimada de hígado graso no alcohólico de 23%.

En cuanto a la presencia de EHNA, su prevalencia estimada es de un 3 a 5%. Estimaciones en base a series de casos indican que un tercio de los pacientes con HGNA pueden ser portadores de EHNA.

Es de importancia hacer notar que la EHNA es una condición que tiene posibilidad de progresión; se estima que un 3-20% desarrollará cirrosis y complicaciones asociadas en 10 o más años, siendo considerada por algunos autores una de las principales causas de cirrosis hepática en la actualidad, aumentando el riesgo de hepatocarcinoma (Figura 1).

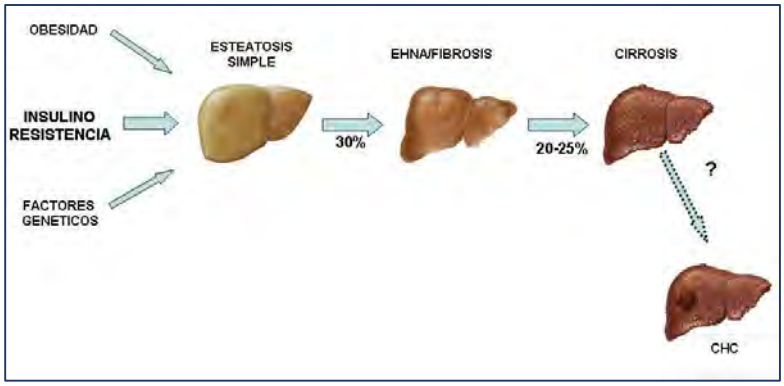


Figura 1. Espectro y progresión del hígado graso no alcohólico. (*Adaptado de Ramirez C. et al.*).

El hígado graso no alcohólico está asociado a síndrome metabólico y resistencia a la insulina. El factor de riesgo más importante descrito es la obesidad, especialmente la obesidad central (50-70% de prevalencia en obesos). Otros factores de riesgo relevantes son la diabetes mellitus 2 y los componentes del síndrome metabólico. Vale la pena destacar a la población de pacientes diabéticos, donde la prevalencia es aún mayor (un estudio con ultrasonido describió una prevalencia de 69% de HGNA), desarrollan más enfermedad hepática avanzada y tienen más riesgo de hepatocarcinoma. En resumen, el HGNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.

Otros factores de riesgo incluyen:

- Edad: Se ha visto que la prevalencia de HGNA aumenta con la edad, así como también el riesgo de fibrosis y mortalidad.
- Sexo masculino.
- Etnia hispánica.
- Antecedentes familiares debido a la presencia de factores genéticos y ambientales, dado que miembros de una misma familia pueden compartir un estilo de vida sedentario.
- Asociaciones emergentes incluyen al síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, infección por VIH y su tratamiento y apnea obstructiva del sueño.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La resistencia insulínica se refiere a la condición en la cual se requieren niveles anormalmente altos de insulina para lograr la euglicemia. Esta condición juega un rol central en la patogenia del acúmulo lipídico en los hepatocitos que caracteriza al HGNA. Los pacientes con HGNA presentan resistencia insulínica a nivel muscular, adipocitario y hepático.

A nivel muscular se genera una resistencia de hasta 50% en la utilización de glucosa. Por su parte, a nivel adipocitario, principalmente en el tejido adiposo visceral, se observa un defecto en la supresión de la lipólisis a cargo de la insulina, por lo que aumenta la producción e influjo hacia el hígado de ácidos grasos libres. A nivel hepático se aprecia un aumento de la síntesis de ácidos grasos asociado a una disminución de su beta-oxidación secundario a la hiperglicemia e hiperinsulinemia.

Se cree además que la resistencia insulínica contribuye a disminuir la oxidación hepática de ácidos grasos y genera alteraciones en la exportación de VLDL.

Como se ha visto, son múltiples las formas como la resistencia a la insulina contribuye al HGNA. No existe consenso actual respecto a dónde es el primer sitio de acción de la resistencia insulínica en la patogenia de esta condición. El origen de la acción de la resistencia insulínica podría ser el adipocito, donde el exceso de acumulación de triglicéridos sobrepasa su capacidad de almacenar ácidos grasos, lo cual sumado a la resistencia a la supresión de la lipólisis aumenta la exportación de ácidos grasos (Figura 2), o el hepatocito, el cual aumenta la neoglucogénesis, lo cual genera un aumento de la insulinemia y un aumento de la producción de ácidos grasos libres desde el adipocito. En estudios se ha visto que la condición recurre posterior al trasplante hepático, lo cual sugiere que la resistencia periférica es un hecho primario.

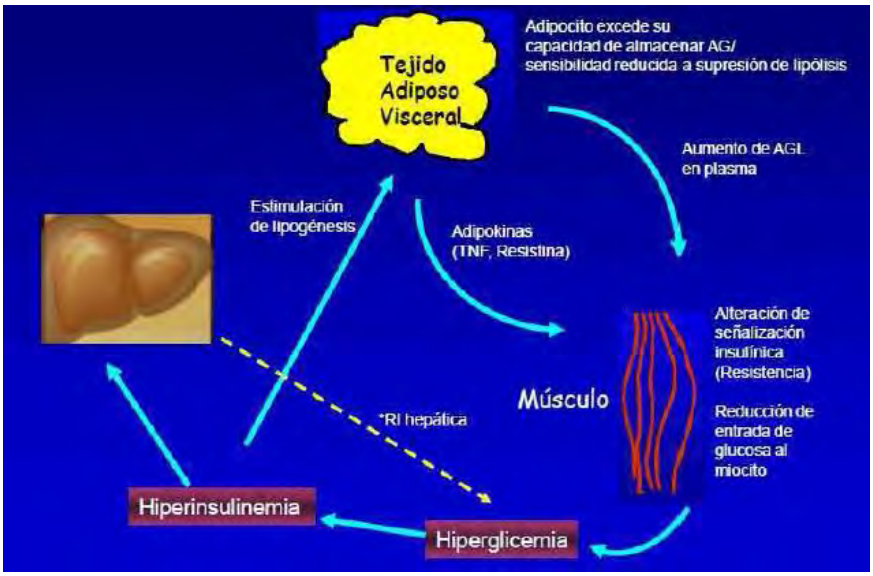


Figura 2. Fisiopatología del HGNA; rol central de la resistencia insulínica a nivel adiposo, visceral y muscular. (*Adaptado de Arrese M. et al*).

Independientemente de ello, la resistencia insulínica finalmente lleva al acúmulo lipídico en los hepatocitos, lo cual termina dañándolos, fenómeno conocido como lipotoxicidad. Los ácidos grasos determinan activación de vías de apoptosis, aumento del estrés oxidativo, aumento de la sensibilidad a citoquinas y endotoxinas, desregulación de células de Küpffer, alteraciones en la señalización celular, aumento en la producción de TNF-alfa, inducción del citocromo P450-2E1 y posible estrés del retículo sarcoplásmico, eventos que llevan a muerte celular e inflamación (Figura 3).

Ahora bien, como se ha mencionado, no todos los sujetos expuestos que desarrollan HGNA desarrollan inflamación y fibrosis. En base a ello se han descrito 2 fenotipos distintos de pacientes; los "buenos almacenadores de lípidos", quienes tienen mayor capacidad de almacenamiento lipídico sin generar inflamación ni fibrosis y los "malos almacenadores de lípidos", cuya capacidad de almacenamiento de ácidos grasos es menor y desarrollan EHNA por lipotoxicidad directa. Se cree estas diferencias se explicarían por diferencias genéticas que modulen la inflamación, resistencia a la insulina, fibrosis y/o estrés oxidativo.

La esteatosis hepática es un estado vulnerable debido a depleción de antioxidantes, alteraciones mitocondriales e inmunológicas y fenómenos colestásicos, que ante nuevas injurias (citoquinas inflamatorias, endotoxinas, drogas, virus, etc) o la acción sostenida del estrés oxidativo y resistencia insulínica puede progresar a EHNA al aumentar el daño mitocondrial, la producción de ROS y activación de células de Küpffer que llevan a un círculo vicioso de daño y muerte celular.

Otro elemento fisiopatológico relevante son las hormonas y citoquinas secretadas por el tejido adiposo e hígado y su relación al desarrollo de EHNA. Contribuyen al acúmulo de lípidos hepáticos una disminución de los niveles de adiponectinas, aumento del TNF-alfa y resistencia a la leptina.

El TNF-alfa y la adiponectina tienen roles opuestos; por un lado, el TNF-alfa es una citoquina proinflamatoria, cuya producción hepática es estimulada por el acúmulo de ácidos grasos libres en el hígado. Tiene una acción proapoptótica, aumenta el estrés oxidativo, aumenta la resistencia a la insulina y genera disminución de la actividad de la adiponectina, aumentando por tanto el desarrollo de NASH.

Por otro lado la adiponectina es una hormona originada en el adipocito que actúa a través de PPAR-alfa; es antiinflamatoria, disminuye la captación y aumenta la oxidación de ácidos grasos libres, aumenta la exportación lipídica y la sensibilidad a la insulina y disminuye la síntesis de ácidos grasos. Tiene un rol protector en HGNA.

En la grasa visceral, asociada al síndrome metabólico, disminuye la producción de adiponectina y aumenta el TNF-alfa, generando un aumento de riesgo de desarrollo de HGNA y sus formas más severas.

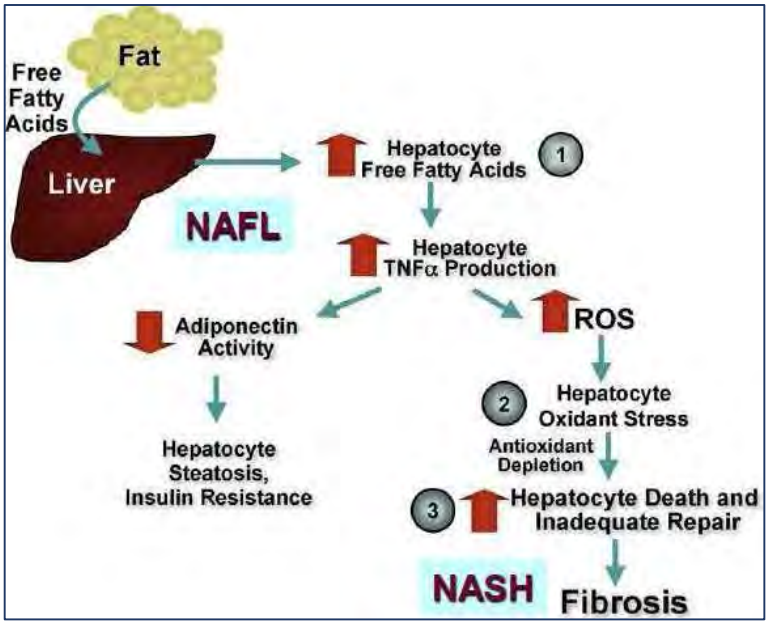


Figura 3. Fisiopatología global del HGNA y progresión a EHNA; Ácidos grasos como iniciadores de inflamación hepática, stress oxidativo, fibrogénesis y relación entre la disminución de adiponectina y aumento del estrés oxidativo y TNF-alfa. (Adaptado de Arrese M. et al).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes que padecen de enfermedad por hígado graso no alcohólico son asintomáticos. Pese a ello, como se mencionó previamente, la EHNA es una condición que puede llevar a la cirrosis, pudiendo en dicho caso manifestarse con los elementos propios de dicha condición. No existe algún síntoma o signo que permita diferenciar a la enfermedad por hígado graso no alcohólico de otras hepatopatías.

Pese a ello, existen elementos sugerentes que se deben buscar en los pacientes, como lo son la obesidad, sobretodo central, y estigmas de resistencia a la insulina, como la acantosis nigricans y la presencia de acrocordones.

Diagnóstico

El enfrentamiento diagnóstico de la enfermedad por hígado graso no alcohólico se centra en precisar el diagnóstico y la exclusión a través de la historia y pruebas de laboratorio de otras causas de hígado graso (alcohol, hepatitis virales, fármacos, nutrición parenteral, malnutrición, etc.) y de enfermedad hepática crónica.

Se debe mantener en mente, como se mencionó previamente, que en la mayoría de los casos estos pacientes son asintomáticos. No se recomienda el *screening* de esta condición en la población general, pero en grupos de alto riesgo, como los pacientes obesos, diabéticos o con hipertrigliceridemia el nivel de sospecha debe ser alto.

1. Estudio de laboratorio

Como se mencionó inicialmente, el HGNA es la principal causa a nivel mundial de alteración asintomática de las pruebas hepáticas. Al solicitar pruebas hepáticas se puede apreciar una elevación discreta de las transaminasas, mas su normalidad no descarta la presencia de esta condición.

Otros elementos aún en desarrollo son la determinación sérica de marcadores de apoptosis como CK-18 y niveles de adipoquinas (adiponectina principalmente).

2. Estudio de imágenes

La ecografía, tomografía computada y resonancia magnética tienen una sensibilidad mayor al 90% para detectar esteatosis hepática, pero no permiten precisar la presencia de EHNA.

Actualmente para suplir dicha deficiencia se están desarrollando nuevas herramientas como el *Fibroscan®*, un método no invasivo basado en elastometría (evaluación de la elasticidad hepática a través de ultrasonido) para determinar si hay fibrosis hepática. Para aplicarse de forma correcta el índice de masa corporal (IMC) del paciente debe ser menor a 28 kg/m2.

3. Biopsia hepática

La biopsia hepática es el *gold standard* para confirmar el diagnóstico, diferenciar entre esteatosis y esteatohepatitis (lo cual tiene un rol pronóstico relevante) y evaluar la presencia de fibrosis hepática. Además permite el diagnóstico de cirrosis u otras hepatopatías. Sus contras incluyen la relación costo/beneficio, riesgo, la falta de tratamiento eficaz para la enfermedad por hígado graso no alcohólico y que ésta es una patología en general de curso benigno.

Es por ello que la indicación de biopsia debe ser individualizada. Para ello se han descrito predictores clínicos de la presencia de inflamación y fibrosis a nivel hepático, en cuyo caso si es recomendable hacer una biopsia, como lo son la edad mayor a 45 años, obesidad, resistencia insulínica, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, dislipidemia (componentes del síndrome metabólico) y elevación de aminotransferasas.

En base a estos parámetros y datos clínicos se pueden elaborar scores para predecir la presencia de fibrosis hepática. Uno de ellos es el *NAFLD fibrosis score* que en base a la edad, IMC, hiperglicemia/diabetes mellitus, SGOT/SGPT, plaquetas y albúmina permite predecir la presencia de fibrosis hepática.

Además, la biopsia debe ser considerada en pacientes con HGNA en quienes no se pueden excluir otras etiologías de hígado graso o daño hepático sin ésta.

Estudio posterior al diagnóstico

Una vez hecho el diagnóstico se recomienda que todos los pacientes con HGNA sean evaluados en tres esferas:

a. Estudio de la presencia de diabetes mellitus e insulinoresistencia.

b. Riesgo cardiovascular: Determinar factores de riesgo cardiovascular, objetivar dicho riesgo y tratar los factores de riesgo.

c. Riesgo de enfermedad hepática: Como se mencionó previamente se evalúa clínicamente y determinando niveles de aminotransferasas y plaquetas, con scores como el *NAFLD fibrosis score*. Se recomienda la derivación a gastroenterólogo en caso de sospecha de EHNA, fibrosis o cirrosis para proseguir el estudio con biopsia hepática.

Tratamiento

Pese al interés creciente en la búsqueda de una terapia, aún no existe un tratamiento farmacológico universalmente aceptado para esta enfermedad. Es por ello que en base a la evidencia actualmente disponible el enfoque terapéutico es multidimensional, considerando desde cambios en estilos de vida hasta intervenciones farmacológicas y quirúrgicas, con evidencia variable para cada caso. Es un campo en constante desarrollo, por lo que es de esperarse que lo que se expondrá en estas líneas sea susceptible de cambios.

1. Cambios de estilo de vida

El objetivo de los cambios en estilo de vida; dieta, baja de peso y ejercicios, es reducir el tejido adiposo y con ello reducir la resistencia a la insulina.

Se recomienda una dieta con una reducción de 600-800 calorías de la ingesta habitual o una ingesta calórica de 25-35 kcal/kg/día del peso ideal. Además de ello la dieta debiese ser baja en carbohidratos, siendo estos preferentemente frutas y verduras (40-45% de las calorías totales, disminuye los triglicéridos hepáticos y las aminotransferasas), con una ingesta proteica de 1-1,5 g/kg/día y restricción de grasas saturadas a menos de 10% de la ingesta calórica diaria.

A ello se debe asociar una baja de peso sostenida y moderada (0,5 kg/semana), preferentemente con dieta, de al menos un 5-10% para observar beneficio clínico. Se recomienda apoyo de terapia psicológica cognitivo-conductual.

En cuanto al ejercicio, se recomiendan al menos 30 minutos de actividad física aeróbica leve-moderada al menos 3-5 veces a la semana, lo cual disminuye el riesgo de HGNA, la resistencia a la insulina y reduce la grasa hepática, independientemente de la baja de peso.

Estas 3 medidas deben ser recomendadas a todos los pacientes que sufran de HGNA, ya que mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen las alteraciones del laboratorio hepático y la inflamación histológica, sin modificar la fibrosis, además de ser útiles en el enfrentamiento del síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.

En la primera línea del tratamiento están la dieta y ejercicios, en casos de obesidad grave se puede recurrir a cirugía bariátrica (IMC>35) y fármacos como el orlistat.

La cirugía bariátrica tiene un rol en el manejo de la obesidad, permitiendo reducción de peso asociada a mejoras en el síndrome metabólico, esteatosis, inflamación e incluso fibrosis en estos pacientes. Pese a ello la evidencia es aún insuficiente para su utilidad específica en el manejo de HGNA y su indicación debe ser individualizada y siendo evitada en caso de cirrosis, especialmente si se ha desarrollado hipertensión portal.

En el caso del orlistat (inhibidor de la lipasa entérica), éste fármaco no genera un beneficio independiente del asociado a la baja de peso, razón por la cual debe ser utilizado en contexto de cambios de estilo de vida del paciente.

2. Manejo farmacológico de la resistencia a la insulina

En el caso de la pioglitazona, un insulinosensibilizante agonista de PPAR-gamma de la familia de las tiazolidinedionas, su uso en pacientes con EHNA diagnosticada con biopsia no diabéticos tiene efecto benéfico en el manejo de la esteatosis e inflamación hepática, sin efecto significativo en la fibrosis. Su uso requiere cuidado, principalmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda, dado que aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Su seguridad a largo plazo no ha sido del todo establecida. Uno de los efectos adversos a considerar es la ganancia de peso observada en estudios asociada a este fármaco.

En el caso de la metformina, estudios han mostrado carencia de efecto en pruebas hepáticas e histología, por lo que su uso no se recomienda rutinariamente en el manejo de hígado graso no alcohólico. De todas formas es el insulinosensibilizante de primera línea en la resistencia a la insulina.

3. Manejo de dislipidemias

Como se mencionó previamente, los pacientes que padecen hígado graso no alcohólico tienen mayor riesgo cardiovascular, siendo estas enfermedades su principal causa de mortalidad. Es por ello que el manejo de los factores de riesgo cardiovascular según el riesgo individual del paciente debe ser incluido en el manejo de estos pacientes.

El uso de estatinas es seguro en el HGNA, por lo que son de primera línea en el manejo de dislipidemias según su riesgo cardiovascular. En cuanto al manejo específico del HGNA, los resultados con el uso de estatinas han sido dispares, por lo que su uso no se recomienda en el manejo de rutina de ésta condición.

El ezetimibe es un hipolipemiante que actúa como inhibidor del transportador NPC1, involucrado en la absorción intestinal de colesterol y expresado además en el hígado con un aparente rol en el desarrollo de HGNA. Se ha observado que su uso mejora la sensibilidad hepática a insulina y reduce la inflamación y acumulación lipídica hepática, además de tener un efecto antioxidante. Debido a estos efectos y su buen perfil de seguridad puede ser usado en pacientes con HGNA y dislipidemia, pero teniendo en cuenta que aún faltan estudios bien diseñados que lo apoyen como una indicación global.

4. Control de la presión arterial

En pacientes hipertensos se recomienda el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II (losartán o telmisartán) como forma de controlar este factor de riesgo cardiovascular, dado que además en estudios pequeños se ha observado un beneficio bioquímico e histológico hepático agregado. Se espera más desarrollo de esta línea para futuras indicaciones.

5. Agentes antioxidantes

Considerando que previamente se expuso el rol del estrés oxidativo en la patogenia de la EHNA pareciera lógico el uso de agentes antioxidantes como citoprotectores. Pese a ello, la evidencia es variada para distintos agentes.

La vitamina E es un antioxidante cuyo uso a 800 UI/día disminuye los niveles de aminotransferasas séricas, reduce la esteatosis e inflamación hepática sin beneficio en el grado de fibrosis en pacientes no diabéticos con EHNA probada por biopsia. En vista de la regresión de los efectos tras el cese de la terapia, se recomienda que esta sea a largo plazo. Actualmente existe controversia en cuanto a los efectos adversos de esta terapia.

Agentes para cuya recomendación en el manejo de esta condición aún falta evidencia incluyen el uso de ácidos grasos omega 3 y pentoxifilina.

6. Evitar hepatotóxicos

Como es el caso del alcohol en cantidades exageradas y algunos fármacos.

7. Perspectivas futuras

A futuro se espera usar agonistas duales de PPAR (moraglitizar), tiromiméticos y el ácido obeticólico. Estas líneas se encuentran aún en desarrollo.

Pronóstico y Complicaciones

Como se ha mencionado previamente, el HGNA corresponde a un espectro de enfermedad con implicancias pronósticas variables.

La esteatosis hepática tiene un buen pronóstico hepático, mientras que la EHNA tiene una alta tasa de progresión, se estima que un 3-20% desarrollará cirrosis y complicaciones asociadas en 10 o más años y aumenta el riesgo de hepatocarcinoma.

En base a estudios de cohorte se ha visto que la mortalidad global a 10-15 años del diagnóstico es de 10-12%, siendo mayor en pacientes con EHNA comparado a esteatosis simple.

Como se mencionó previamente, el HGNA es un factor independiente de riesgo cardiovascular, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de mortalidad en estos pacientes (10%). Otras causas de mortalidad menos relevantes vistas en las cohortes previamente mencionadas son la malignidad extrahepática (5%) y complicaciones de la cirrosis (2%).

Además el HGNA es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus 2, aumentando el riesgo de esta condición en aproximadamente un 17% comparado con población sin HGNA.

Finalmente, está descrito que el HGNA puede coexistir e influenciar la historia natural de otras enfermedades hepáticas. Es así como se ha visto que al coexistir con infección por virus hepatitis C aumenta la progresión del daño hepático avanzado.

Además se ha asociado como potencial factor de progresión en casos de hemocromatosis, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune.

Algoritmo de enfrentamiento

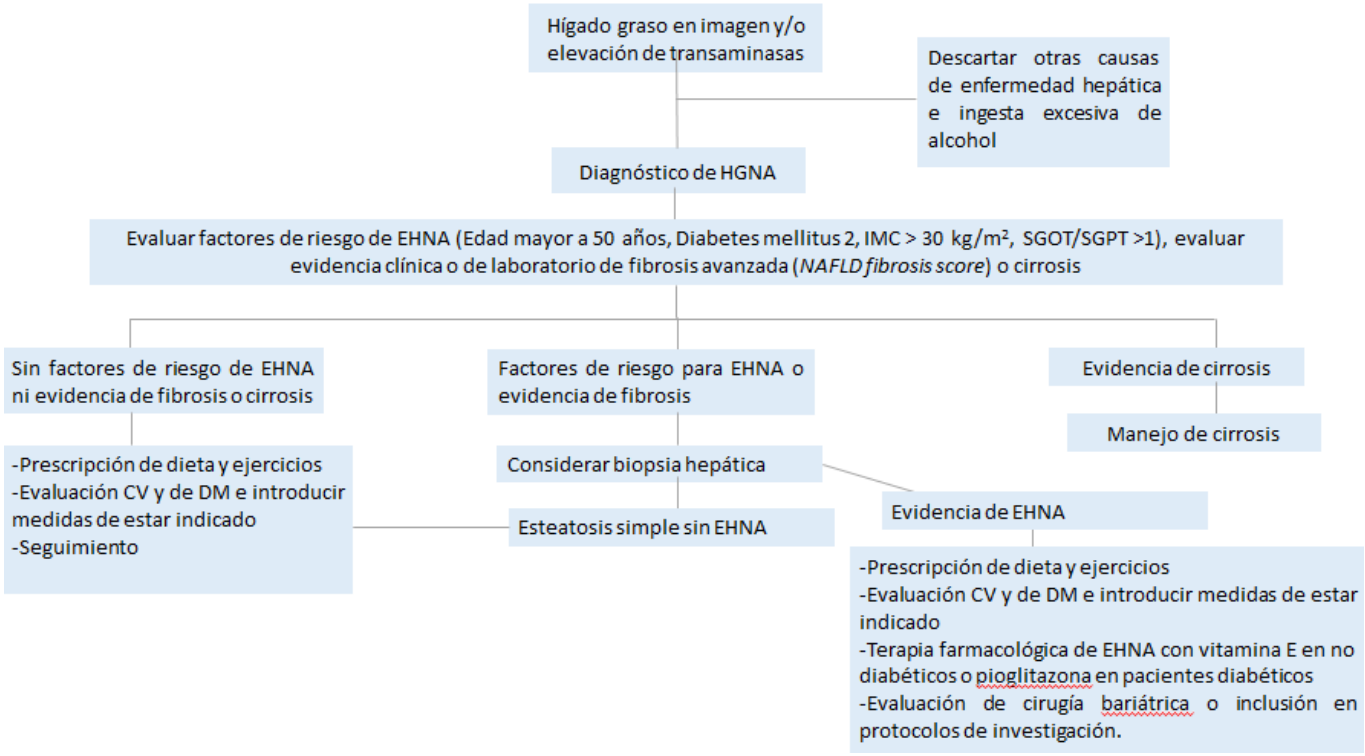


Figura 4. Algoritmo de enfrentamiento y manejo de HGNA (adaptado de Arab JP et al)

Referencias consultadas

1. Arab J, Candia R, Zapata R, Muñoz C, Arancibia J, Poniachik J, Soza A, Fuster F, Brahm J, Sanhueza E, Contreras C, Cuellar M, Arrese M, Riquelme A. Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review. WJG. 2014;20(34):12182.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012;142(7):1592-1609.
3. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso R et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. Liver International. 2009;29(1):82-88.
4. León R, Ramírez G. Enfermedad hepatica grasa no alcohólica: Epidemiología y pronóstico. En: Tagle M, Bussalleu A. Avances en Hepatología 2012. Impresiones Santa Ana SAC. Lima. 2012. P. 65-74.
5. Ramírez C, Arab JP, Riquelme A, Arrese M. Hígado graso no alcohólico: una entidad relevante para el endocrinólogo. Rev Chil Endocrinol Diabetes 2009; 2 (4): 235-240.

6. Arrese M, Arab JP, Arancibia JP, Candia R, Riquelme A, Barrera F. Liver disease: A neglected Complication of Diabetes Mellitus. In: Bachi D. Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic syndrome. Elsevier Inc.: Academic Press; 2012. P. 289-296.
7. Mendez-Sanchéz N, Carrillo-Córdoba L, Chávez-Tapia N, Uribe M. Tratamiento del hígado graso no alcohólico. En: Tagle M, Bussalleu A. Avances en Hepatología 2012. Impresiones Santa Ana SAC. Lima. 2012. P. 75-85.
8. Corrado R, Torres D, Harrison S. Review of Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medical Clinics of North America. 2014;98(1):55-72.

ENFERMEDAD HEPATICA POR ALCOHOL

Camila Robles García
Luis Antonio Díaz Piga
Carlos Benítez Gajardo

Resumen

La enfermedad hepática por alcohol (EHA) comprende un conjunto de patologías causadas por el consumo excesivo de alcohol, incluyendo la esteatosis hepática, distintos grados de fibrosis, cirrosis y la hepatitis alcohólica. Su etiopatogenia está relacionada principalmente con el metabolismo del alcohol (que produce acetaldehído), la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), activación de la cascada inflamatoria mediante la producción de citoquinas, inflamación crónica y activación de la inmunidad innata y adquirida. Las manifestaciones clínicas se observan en etapas avanzadas, donde es posible identificar síntomas constitucionales, ictericia, dolor en hipocondrio derecho y estigmas de cirrosis. No obstante, la hepatitis alcohólica puede observarse en cualquier etapa de la enfermedad. Para el diagnóstico, es esencial sospechar e identificar un consumo patológico de alcohol y evidenciar el daño hepatocelular (mediante laboratorio, imágenes o biopsia). El pilar fundamental del tratamiento es la abstinencia, que debe asociarse a medidas de soporte como suplementación nutricional y el manejo del síndrome de privación de alcohol. Adicionalmente, en el caso de la hepatitis alcohólica, se debe estratificar la gravedad y utilizar corticoides o pentoxifilina en los casos con enfermedad grave (Maddrey >32). El pronóstico de la EHA depende del estadío de la enfermedad; en etapas precoces la supervivencia es similar a la de la población general y es posible la reversibilidad con la abstinencia, mientras que en cirróticos post-trasplante, la sobrevida alcanza un 83% a 5 años.

Definición

Se denomina enfermedad hepática por alcohol (EHA) al espectro de condiciones caracterizadas por daño hepatocelular secundario al consumo excesivo de alcohol. Habitualmente, el daño se produce en forma crónica, donde se observa inicialmente esteatosis hepática y luego fibrosis, aparición de nódulos de regeneración y distorsión de la arquitectura del parénquima hepático. Tanto la enfermedad como sus complicaciones presentan una elevada morbimortalidad. Además, es posible clasificarla según su evolución temporal, gravedad y morfología.

En cuanto a la historia natural, la esteatosis hepática se observa en aproximadamente el 80-90% de los bebedores excesivos y puede revertir con la abstinencia. De los pacientes con esteatosis, un 20-40% desarrollará fibrosis y de éstos un 8-20% cirrosis. Finalmente, entre un 3 a 10% de los pacientes con cirrosis, evolucionará a largo plazo con un cáncer hepatocelular (Figura 1).

Por otro lado, la hepatitis alcohólica es la forma más severa del espectro de EHA, observada habitualmente en pacientes con daño hepatocelular de base. Ésta corresponde a un proceso necroinflamatorio, que se asociada a una rápida progresión a fibrosis y que llega a cirrosis en el 20% de los casos (Figura 1).

En este contexto, es importante saber que el alcoholismo (síndrome de dependencia de alcohol) es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos, que pueden aparecer después del consumo repetido de alcohol. Estos fenómenos típicamente incluyen deseo intenso de consumir alcohol, dificultad para controlar el consumo, persistencia del consumo a pesar de las consecuencias perjudiciales, mayor prioridad al consumo frente a otras actividades y obligaciones, aumento de la tolerancia al alcohol y abstinencia física cuando el consumo se interrumpe (OMS 2011).

El curso de la enfermedad hepática por alcohol, depende fundamentalmente de la persistencia o no de la ingesta de alcohol. Puede evolucionar lentamente, en forma asintomática (a menos de que ocurran episodios de hepatitis alcohólica), hasta la aparición de signos de cirrosis y sus consecuencias (descompensación y hepatocarcinoma), por lo que es esencial la sospecha y detección precoz.

Se han identificado diversos factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la enfermedad:

Magnitud de la ingesta. Se ha demostrado que mientras más gramos de alcohol se consuman por día, más aumenta el riesgo relativo de desarrollar daño hepático. El riesgo de cirrosis aumenta un 30% en sujetos que beben más de 40gr/día de alcohol. En hombres, el riesgo aumenta con un consumo crónico superior a 60-80gr/día y en las mujeres 20gr/día, producirían el mismo efecto (ver Tabla 1).

Sexo. Las mujeres tienen un mayor riesgo de enfermedad (hasta 2 veces), con un consumo menor de alcohol. Esto se debe a la composición corporal, cambios en absorción en el ciclo menstrual y menores niveles de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) de la mucosa gástrica, la cual tiene un rol en la metabolización del alcohol.

Persistencia de la ingesta. Hasta un 50% de los pacientes con consumo aumentado y continuo durante más de 20 años presenta cirrosis, mientras que un consumo inferior a 5 años, tiene un bajo riesgo de producir enfermedad.

Patrón de la ingesta. Aquellos pacientes que beben en forma intermitente, presentan menos riesgo que aquellos que consumen en forma continua.

Tipo de bebida. Se ha descrito que beber licores destilados o cerveza se asocia más a enfermedad hepática que consumir vino.

Susceptibilidad personal. A pesar del consumo crónico excesivo, no todos los pacientes desarrollan la enfermedad. Existen múltiples determinantes personales que hacen al sujeto susceptible de daño hepático por alcohol. Aproximadamente el 15% de los consumidores crónicos, desarrollarán enfermedad. Se han estudiado polimorfismos (PNPLA3 y promotor del gen de TNFalfa) que se han asociado a mayor riesgo de cirrosis.

Características del consumo. Beber fuera de las comidas aumenta el riesgo de EHA en 2,7 veces.

Etnicidad. Los hombres afro-americanos e hispanos tienen mayor riesgo.

Comorbilidades. Mayor riesgo en pacientes con alteraciones nutricionales (obesos, desnutridos y síndrome metabólico), enfermedad hepática (hepatitis viral crónica y hemocromatosis), y VIH.

Aunque todos los factores previamente expuestos son relevantes, la cantidad y duración de la ingesta alcohólica constituyen el factor de riesgo más importante para el desarrollo de daño hepático crónico.

Epidemiología

El consumo de alcohol implica un importante problema de salud a nivel mundial, tanto por sus consecuencias médicas como sociales, y es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica. En USA, un 4,65% cumplen criterios DSM IV para abuso de alcohol y 3,81% para dependencia alcohólica. La EHA es una de las causas más frecuentes trasplante hepático, tal que corresponde al 40% en Europa y 25% en EE.UU. Respecto a la hepatitis alcohólica, su prevalencia es desconocida, pero estudios histológicos de pacientes con EHA sugieren que podría estar presente entre un 10 a 35% de los pacientes alcohólicos hospitalizados.

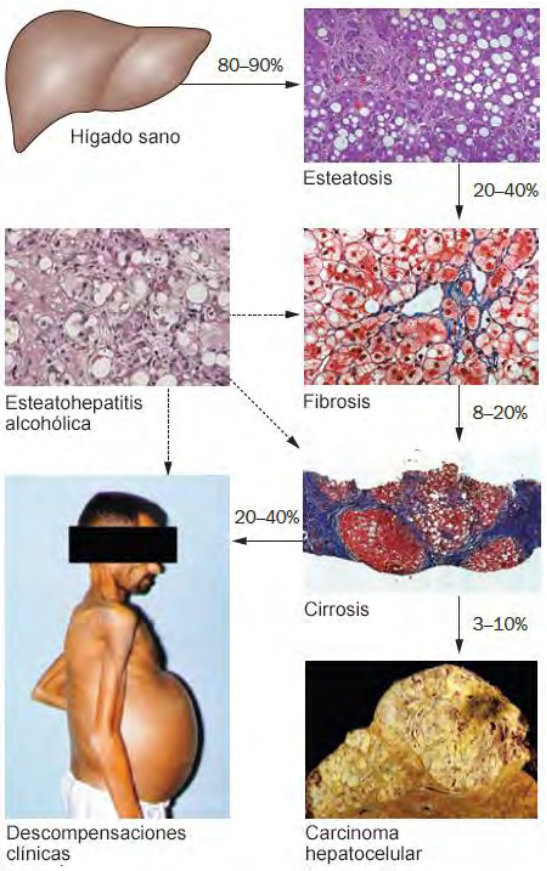


Figura 1. El espectro de enfermedad hepática por alcohol. Los porcentajes representan los pacientes que progresan de un estadío al siguiente. *Adaptado de ALD Nature 2011.*

Tabla 1. Consumo de alcohol promedio según bebida alcohólica y dosis.

Bebida alcohólica	Gramos de alcohol según dosis*
Vino tinto	15 g (150 ml)
Vino blanco	12 g (150 ml)
Cerveza	9 g (250 ml)
Whisky	16 g (50 ml)

*Cálculo en base a la fórmula: Alcohol (gramos) = grado alcohólico de la bebida x 0,8 x (volumen ingerido en ml / 100).
NOTA: el valor 0,8 corresponde a la densidad del alcohol.

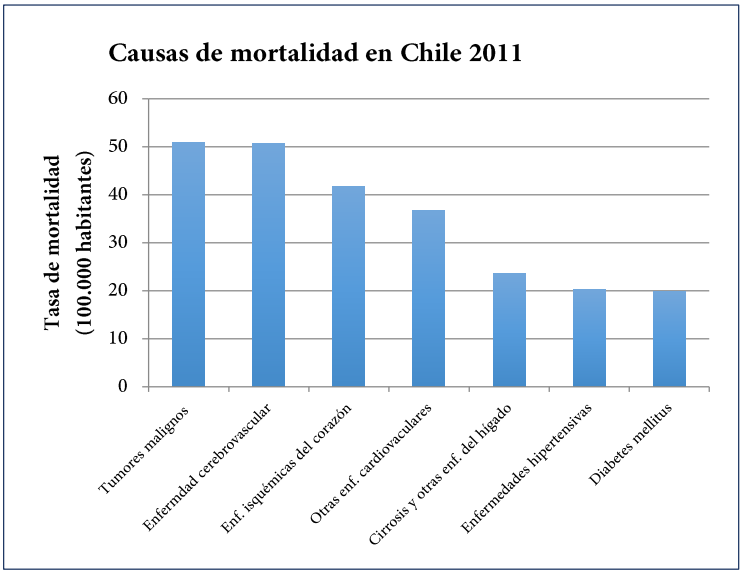


Figura 2. Mortalidad por causas. Chile 2011. Obtenido de DEIS, MINSAL. Refleja la importancia de la cirrosis y las enfermedades hepáticas a nivel nacional.

En Chile, el consumo de alcohol promedio es de 11.5 litros/persona/año. Además, según la Encuesta nacional de salud (ENS) 2010, el 83% chilenos bebe una cantidad de riesgo para daño crónico (hombres> 20g/día y mujeres> 10g/día), y el 38% de los hombres y 26% de las mujeres beben una cantidad de riesgo para daño agudo (>60g/40g OH/día al menos 1 día de la última semana). Adicionalmente, el consumo de alcohol en nuestro país, es el factor de riesgo con mayor carga por pérdida de AVISA y se estima que aproximadamente 10.450 muertes anuales ocurren por consumo de alcohol.

Etiopatogenia y Fisiopatología

El alcohol ha sido reconocido como una verdadera "hepatotoxina" y la patogenia de la EHA se debe principalmente a las consecuencias de su metabolización hepática, activación de inmunidad y a un desbalance de las funciones de las células involucradas en el proceso.

Respecto a la metabolización hepática, existen 3 vías principales: la vía de la alcohol deshidrogenasa (ADH), el sistema oxidativo microsomal (en el REL) y la vía de la catalasa en los peroxisomas.

La vía de la ADH metaboliza pequeñas cantidades de alcohol y funciona mediante la reacción NAD→NADH para la producción del acetaldehído. El exceso de NADH, produce hiperlacticidemia, hiperuricemia, aumento de síntesis de triglicéridos, cetosis y aumento de consumo de O_2 por la mitocondria. Existe también una ADH gástrica que en bebedores moderados, funciona como una barrera protectora.

El sistema oxidativo microsomal tiene capacidad adaptativa y luego de un consumo crónico se induce la CYP2E1 5-10 veces, constituyendo la principal vía de metabolismo para concentraciones altas, a pesar de ser menos afín al alcohol que la ADH. En este caso, la producción del acetaldehído se realiza mediante la reacción NADP→NADPH. Es importante recalcar, que no sólo se aumenta la metabolización del alcohol, sino que también de otras sustancias como los medicamentos, lo que podría disminuir la efectividad de éstos a dosis estándar.

La tercera vía, de las catalasas, produce H_2O_2 cuyo efecto es poco significativo.

Por lo tanto, el acetaldehído, producido por las vías antes mencionadas, en condiciones fisiológicas es metabolizado a acetato. Sin embargo, en el contexto de ingesta crónica de alcohol, este mecanismo disminuye, aumentando sus niveles. El acetaldehído es altamente reactivo, establece enlaces con las proteínas estructurales del hepatocito, induce auto-anticuerpos (activación de respuesta inmune) y junto a las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por las vías metabólicas, genera alteración de la integridad de membranas (afectan ácidos insaturados), depleción de glutatión (hace al hepatocito más susceptible a estrés oxidativo), daño mitocondrial y peroxidación lipídica.

Adicionalmente, el metabolismo del alcohol produce consumo de oxígeno, disminuyendo la disponibilidad de O_2 para hepatocitos distales (área 3 del acino) y favoreciendo la necrosis. Este efecto es potenciado por las citoquinas producidas por las células Kupffer.

Por otro lado, la ingesta de alcohol produce disbacteriosis (disbiosis), aumento de la flora intestinal y aumento de la permeabilidad intestinal, con la consecuente translocación bacteriana, de endotoxinas y LPS a la sangre, las cuáles activan las células Küpffer del hígado que generan radicales libres, citoquinas y eicosanoides, produciendo necrosis, apoptosis, inflamación y fibrosis. Además, produce aumento de anticuerpos circulantes contra los productos de la peroxidación lipídica y aumento del número de linfocitos T y B en el hígado que contribuyen a la activación de la inmunidad adaptativa.

A largo plazo, las distintas poblaciones celulares del hígado, como respuesta a la injuria, generan un aumento de matriz extracelular, que constituye la fibrosis. En este aspecto, destaca el rol de la activación de las células estrelladas y del TGF-beta1.

En resumen, el metabolismo del alcohol en el hígado (producción de acetaldehído y radicales libres), la activación de células de Küpffer (producción de radicales libres e hipoxia) y la activación de las células estrelladas (fibrogénesis), son los principales factores de la etiopatogenia de la enfermedad hepática por alcohol a través de daño estructural directo, daño oxidativo, reacciones inmunitarias, hipoxia y peroxidación de ácidos grasos de las membranas, constituyendo en forma progresiva necrosis, inflamación y fibrosis (Figura 3).

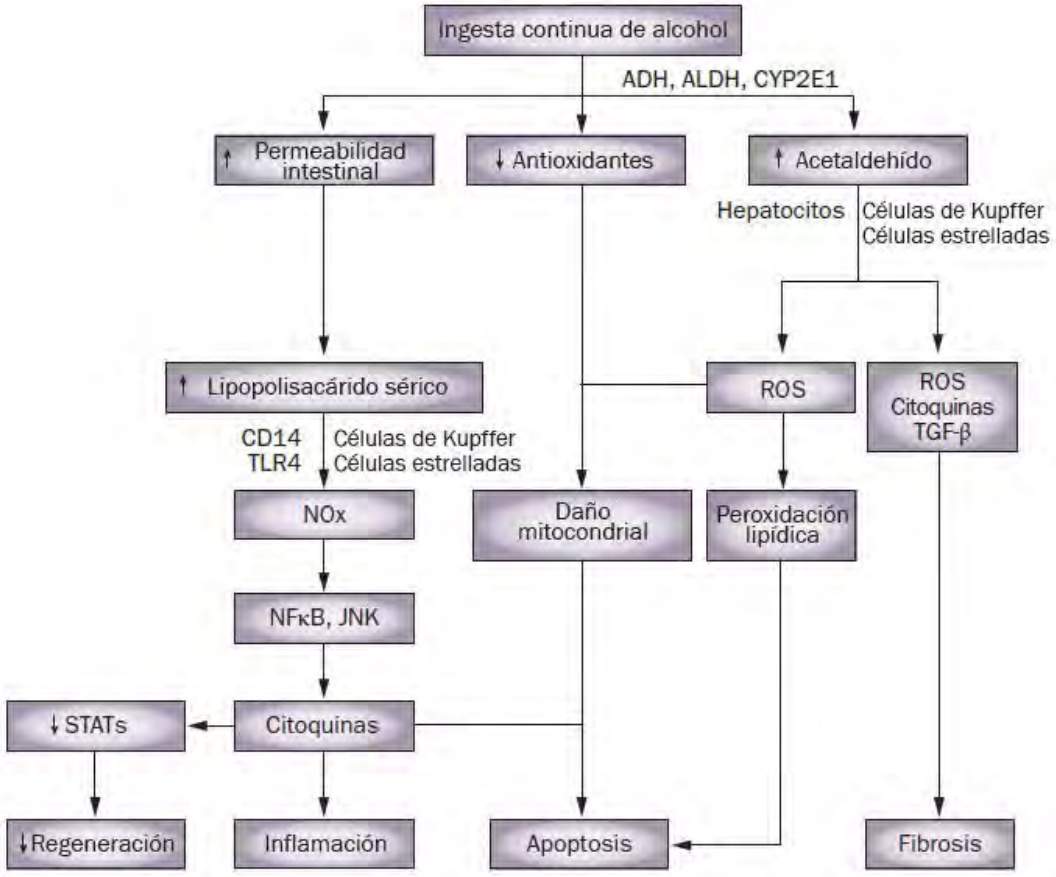


Figura 3. Mecanismos involucrados en el desarrollo de enfermedad hepática por alcohol. Abreviaciones: ADH, alcohol deshidrogenasa; ALDH, aldehído deshidrogenasa; CYP2E1, citocromo P450 2E1; JNK, c-Jun N-terminal kinasa; NFκB, factor nuclear κB; NOx, óxidos de nitrógeno; ROS, especies reactivas de oxígeno; STAT, señal transductora y activadora de transcripción; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; TLR4, Toll-like receptor 4. *Adaptado de ALD Nature 2011.*

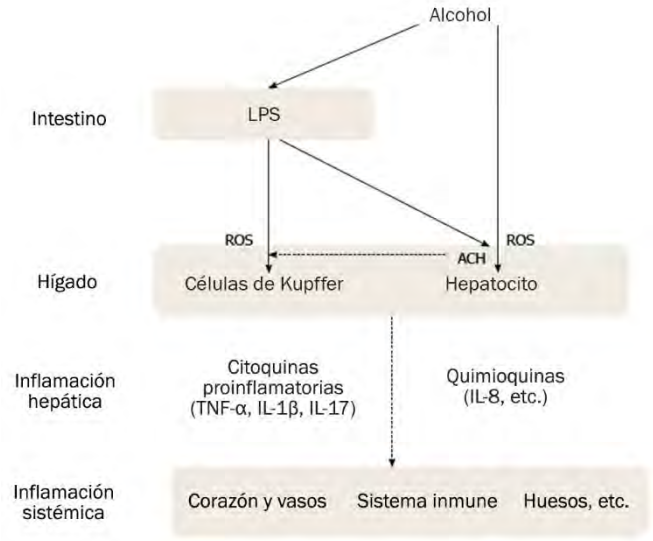
A nivel sistémico, el consumo de alcohol genera inicialmente una respuesta inflamatoria aguda. Luego, el estímulo crónico induce una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada y puede condicionar diferentes condiciones médicas (Figura 4).

Entre de las afecciones sistémicas, se han descrito:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se debe a inflamación de pared arterial, disfunción endotelial y producción de angiotensina II, secundarias a especies reactivas de oxígeno, acetaldehído y citoquinas)

Deficiencia inmune y autoinmunidad. Con mayor susceptibilidad a neumonía, sepsis, TBC, VIH y otras menos comunes (meningitis, difteria, absceso pulmonar y celulitis). Se

ha descrito la producción de auto-anticuerpos en el hígado, depósito de IgA en piel, riñón e hígado; aumento de niveles de IgE contribuyendo a alergias alimentarias y asma.



Enfermedad ósea u osteodistrofia hepática. Incluye la osteopenia, osteoporosis y osteomalacia, el mecanismo es complejo y multifactorial, pero se ha descrito la inflamación osteoclastogénica secundaria a citoquinas (IL1 y TNF alfa).

- Los ROS se han asociado también a DM2, enfermedades neurodegenerativas y carcinogénesis.

Figura 4. Esquema de la inflamación sistémica por alcohol. *Adaptado de Park BJ et al. Chronic liver inflamation.*

Histopatología y Morfología

Las lesiones observadas en la enfermedad hepática por alcohol son: la esteatosis, fibrosis/cirrosis y hepatitis alcohólica, que si bien pueden encontrarse en forma aislada, generalmente coexisten en diversas combinaciones (Figura 5).

En la esteatosis, se observa depósito de grasa neutra intracelular de tipo macrovesicular, que desplaza los núcleos de los hepatocitos, fundamentalmente en la zona centrolobulillar (zona 3 del acino) y en casos más graves puede afectar a todo el parénquima.

La cirrosis por alcohol, histológicamente es similar a la cirrosis por otras causas. La presencia de esteatosis o cuerpos de Mallory pueden sugerir la etiología alcohólica pero no son hallazgos específicos. La cirrosis, determinada por la presencia de nódulos de regeneración delimitadas por bandas de tejido colágeno, es la consecuencia de la progresión de la fibrosis originada en la zona perivenular central. En general, es posible observar engrosamiento de la membrana, alteraciones celulares y de los hepatocitos y disminución de los espacios de Disse por daño hepatocelular.

En la hepatitis alcohólica, se observa daño de hepatocitos, aumento de volumen celular, cuerpos hialinos de Mallory, presencia de megamitocondrias, esteatosis, inflamación perivenular central, infiltración de neutrófilos en el lobulillo, depósito de colágeno intrasinusoidal y pericentral, balonamiento y necrosis confluente de los hepatocitos en el área más periférica del acino. Las lesiones de la hepatitis alcohólica son las únicas lesiones propias de la EHA y al mismo tiempo, son las que tienen mayor implicancia en el pronóstico de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos de la enfermedad hepática por alcohol tienen un amplio espectro, el que va desde pacientes asintomáticos y con examen físico normal, hasta pacientes con múltiples síntomas de descompensación y estigmas de daño hepático crónico.

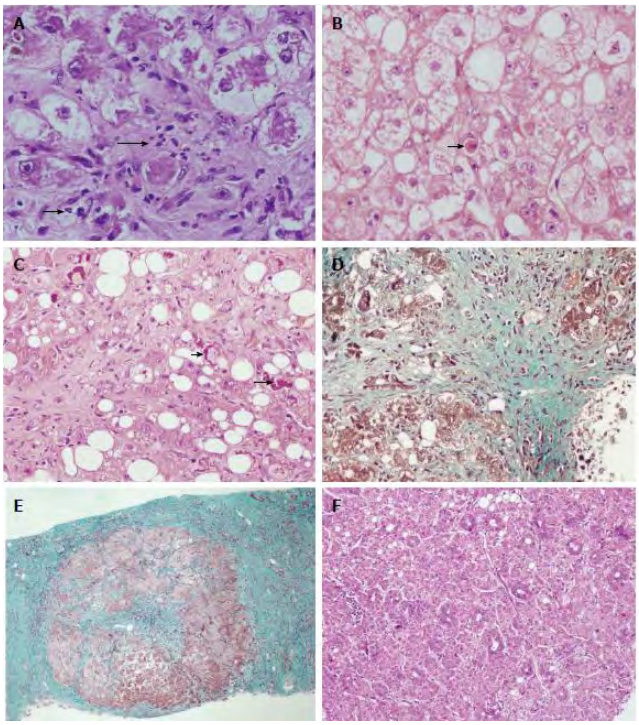


Figura 5. Imágenes histológicas. A: Inflamación neutrofílica (flecha) y balonamiento de hepatocitos en EHA; **B:** Células apoptóticas en EHA (flecha); **C:** Cuerpos hialinos de Mallory en EHA (flecha); **D:** Necrosis esclerosante hialina; **E:** Cirrosis con fibrosis pericelular asociada; **F:** Carcinoma hepatocelular con esteatosis focal.

En pacientes con consumo activo de alcohol, es posible encontrar síntomas de abstinencia, como el compromiso de conciencia, convulsiones, temblor, sudoración, ansiedad, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La presencia de estos signos nos debe alertar precozmente, con el fin de iniciar el manejo adecuado y evitar que progrese a un Delirium tremens.

Los pacientes con esteatosis (90% de los bebedores excesivos), en general son asintomáticos y son pesquisados en chequeos de salud por laboratorio alterado o ecotomografía abdominal. En el examen físico, es posible encontrar ocasionalmente hepatomegalia no dolorosa.

En pacientes con cirrosis hepática es posible encontrar síntomas y signo de la enfermedad hepática y sus complicaciones. Los pacientes pueden referir compromiso de estado general, anorexia, astenia, aumento o baja de peso, prurito, compromiso de conciencia, desorientación, inversión sueño-vigilia, dolor en hipocondrio derecho, sangrado digestivo y equímosis. En el examen físico, se puede encontrar: presión arterial disminuida, fétor hepático, hipertrofia parotídea, arañas vasculares, circulación colateral ("cabeza de madusa"), ascitis, murmullo de Cruveilhier-Baumgarten (soplo venoso en pacientes con hipertensión portal), hepatoesplenomegalia, eritema palmar, ginecomastia, disminución de vello corporal y distribución ginecoide en hombres, atrofia testicular, pérdida de masas musculares, ictericia, edema de extremidades inferiores, contractura de Dupuytren (acortamiento de la fascia palmar que causa flexión de los dedos), uñas de Terry (los 2/3 proximales de la uña son blancos y el tercio distal es rosado) y de Muehrcke (líneas blancas horizontales que separan las zonas de color), hipocratismo digital, osteoartropatía hipertrófica (periostitis de los huesos largos que causa dolor significativo), equímosis, asterixis, bradipsiquia, comportamiento inadecuado y somnolencia, entre otros. De todos los signos previamente mencionados, los más sugerentes de cirrosis por alcohol son la hipertrofia parotídea, la contractura de Dupuytren y signos de feminización. (Para más detalles, dirigirse al capítulo "Daño hepático crónico").

La hepatitis alcohólica por su parte, tiene un amplio espectro de presentación, desde enfermedad asintomática hasta insuficiencia hepática grave, que puede ser mortal. Dentro de las manifestaciones frecuentes se encuentran: astenia, anorexia, adinamia, fiebre, dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, que puede ser muy severo (incluso parecer abdomen agudo) y distensión abdominal (secundario a ascitis). En el examen físico, los pacientes pueden presentar ictericia, hepatomegalia, ascitis (por descompensación de cirrosis o por obstrucción transitoria de la vena porta por la inflamación hepática), encefalopatía hepática y eventualmente estigmas de DHC.

Existen también manifestaciones extra-hepáticas del daño por alcohol, entre éstas se encuentran: Trastornos neuropsiquiátricos, hipovitaminosis (Vitamina B12 y tiamina), miocardiopatía, gastritis, pancreatitis, hipogonadismo, polineuritis, miopatía, hipoglicemia e hiperglicemia, hipertrigliceridemia, anemia macrocítica y trombocitopenia.

Dado que las manifestaciones iniciales son inespecíficas, la detección precoz depende de una adecuada sospecha y búsqueda de elementos confirmatorios.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza utilizando un conjunto de elementos, que incluyen una anamnesis que logre identificar consumo de alcohol significativo, las manifestaciones clínicas de consumo de alcohol o enfermedad hepática (previamente descritas) y alteraciones de laboratorio características. Se debe evaluar caso a caso la realización de biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

Es importante que exista un ambiente protegido e intentar entrevistar también a familiares o cercanos. Para el apoyo diagnóstico de alcoholismo, se recomienda el siguiente cuestionario CAGE:

1.- ¿Ha intentado dejar de beber o reducir su ingesta?

2.- ¿Se ha molestado por críticas a su forma de beber?

3.- ¿Ha tenido sentimiento de culpa por su forma de beber?

4.- ¿Ha bebido alguna vez en la mañana para pasar el malestar de haber bebido en exceso la noche anterior?

Dos o más respuestas positivas, sugieren fuertemente el diagnóstico de alcoholismo (Sensibilidad 71% y Especificidad 90%). Además, se debe ahondar en síntomas de abstinencia (temblor o ansiedad con el cese de la ingesta), compromiso de conciencia, síntomas neurológicos, caídas frecuentes, laceraciones, fracturas o consultas al Servicio de Urgencia.

Ningún marcador de laboratorio en forma aislada puede establecer el diagnóstico de EHA, sin embargo, el conjunto de alteraciones asociados a una clínica concordante, sí lo permite.

1. Marcadores de ingesta exagerada crónica

- Macrocitosis (VCM>100). Es poco específico, por lo se deben evaluar otras causas de macrocitosis, especialmente asociada a otras alteraciones hematológicas.
- GGT elevada: Es buen marcador de ingesta crónica (alta sensibilidad), previo al desarrollo de cirrosis. No aumenta con ingesta aguda, no se correlaciona con la cantidad consumida ni se encuentra en todos los bebedores excesivos (poco específica). Actualmente es el mejor marcador disponible para el seguimiento de pacientes con DHC por alcohol.
- Hipertrigliceridemia y aumento de HDL.
- Hiperuricemia.
- Transferrina decarboxilada: Buena sensibilidad y especificidad para ingesta exagerada (>60gr). Además, tiene un alto VPN para pacientes con daño hepático. Es el mejor marcador para ingesta exagerada reciente, pero aún no se encuentra disponible para su uso rutinario.

2. Marcadores de daño hepático por alcohol

- Anemia macrocítica y trombocitopenia.
- Elevación leve de transaminasas (pueden ser normales).
- Relación GOT/GPT >2: Es poco sensible, pero altamente específico.
- Hiperbilirrubinemia.
- Hipoalbuminemia.
- Alteración de pruebas de coagulación.

3. Marcadores de hepatitis OH

- Elevación de SGOT 2-6 veces el valor superior normal, es altamente sugerente. En general, un valor menor a 300mU/ml es poco sensible, pero específico de hepatitis alcohólica.
- SGOT/GPT >2.
- Hiperbilirrubinemia.
- Elevación de GGT.
- Leucocitosis, con predominio neutrofílico.
- Aumento de INR.

En cuanto a las imágenes, estas apoyan el diagnóstico de enfermedad hepática y la exclusión de otras causas de alteraciones de laboratorio. Es posible observar infiltración grasa, fibrosis, hepatomegalia, esplenomegalia, nódulos y signos de hipertensión portal. En la resonancia nuclear magnética (RNM) pueden observarse signos sugerentes de EHA: aumento de volumen del lóbulo caudado, la visualización de la escotadura hepática posterior derecha y un tamaño menor de nódulos de regeneración (en comparación a cirrosis por hepatitis virales).

La biopsia hepática también es útil como elemento diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, dado que es un procedimiento con posibles complicaciones, debe evaluarse su realización según los riesgos del procedimiento versus el beneficio de sus resultados. Dentro de sus hallazgos, es posible encontrar: **esteatosis, hepatitis alcohólica y fibrosis/cirrosis**, con sobreposición frecuente. El conjunto de estos elementos es altamente sugerente.

Tratamiento

1. Tratamiento general de la EHA

Aunque la abstinencia no garantiza la recuperación completa de la enfermedad (27% de los pacientes presentan normalización histológica, mientras que el 18% progresa a cirrosis), actualmente es el pilar fundamental del tratamiento de la EHA.

En pacientes con consumo crónico de alcohol, es importante sospechar y prevenir el síndrome de privación de alcohol y realizar evaluación psiquiátrica oportuna para la indicación de benzodiacepinas.

2. Tratamiento del DHC

En general, el manejo de la cirrosis hepática por alcohol es el mismo que la cirrosis por otras causas. Se debe evaluar el grado de compensación de la enfermedad y buscar activamente complicaciones: ascitis (realizar paracentesis diagnóstica, régimen hiposódio, diuréticos luego de descartada la PBE y paracentesis evacuadora en caso necesario); várices esofágicas (realizar EDA y evaluar necesidad de profilaxis con betabloqueadores según resultado); grado de encefalopatía (lactulosa y/o rifaximina) y screening de hepatocarcinoma (con ecografía o RNM). Para más detalles, dirigirse al capítulo “Daño hepático crónico”.

Por otro lado, en pacientes con cirrosis avanzada por alcohol que han suspendido el consumo, el trasplante hepático es una excelente opción de tratamiento.

3. Tratamiento de la hepatitis alcohólica

Para el manejo inicial de la hepatitis alcohólica, se debe evaluar la gravedad del evento agudo y el riesgo de complicaciones. Se categoriza como hepatitis alcohólica grave al presentar un score de Maddrey o función discriminante > o igual a 32 ([4,6 x (tiempo protrombina - control protrombina)] + bilirrubina), MELD > 18 (equivalente a Score de Maddrey>32) o encefalopatía. Por otro lado, un paciente de bajo riesgo de

complicaciones presentará un score de Maddrey < 32, un MELD < 18 y no evidenciará encefalopatía.

Aquellos pacientes de bajo riesgo pueden evolucionar favorablemente sólo con abstinencia de alcohol y medidas generales. En cambio, aquellos pacientes con enfermedad grave tendrán un peor pronóstico y debe implementarse tratamiento médico activo.

La abstinencia siempre es la primera medida a tomar y junto a esto, debe sospecharse y evitarse el síndrome de privación de alcohol. Las medidas de soporte incluyen una hidratación moderada (la sobrehidratación puede aumentar el riesgo de ascitis y aumento de presión portal), terapia nutricional (la malnutrición es un elemento de mal pronóstico, por lo que es esencial asegurar consumo de 30kcal/kg/día y 1gr/kg de proteínas al día) y suplementación de vitaminas (vitaminas del complejo B, ácido fólico y vitamina K) y minerales (Mg, P y Zn).

En el caso de la hepatitis alcohólica grave (Maddrey > 32 o MELD > 18), se pueden utilizar corticoides o pentoxifilina. Respecto a los corticoides, constituyen el tratamiento de primera línea para hepatitis alcohólica grave, ya que disminuyen la mortalidad. Este grupo de fármacos actúa disminuyendo la activación inmune, bloqueando la citotoxicidad y las vías de inflamación. La dosis habitual de prednisolona es 40 mg/día por un mes, luego 20 mg/día por 1 semana y finalmente 10 mg/día por 1 semana). Los corticoides no deben ser utilizados pacientes con infección activa o hemorragia digestiva (Figura 6).

Se puede predecir la respuesta al tratamiento corticoidal mediante el Modelo de Lille, que considera edad, bilirrubina total (BT) y creatinina (previo al inicio de corticoterapia) y se compara con el descenso de BT al 7º día. Un valor > 0.45 predice falla a tratamiento corticoidal; en este grupo de pacientes se deben suspender los corticoides.

Si el paciente presenta contraindicación de corticoides o falla renal aguda, se puede utilizar pentoxifilina (400mg vo, 3 veces/día), que bloquea la acción biológica de citoquinas y ha demostrado la reducción significativa de mortalidad con su utilización (de 46 a 25% en 1 mes), principalmente por prevención de síndrome hepatorrenal.

Se han estudiado otras terapias que actúan en las vías de inflamación, fibrogénesis, estrés oxidativo y activación inmune, como los antagonistas TNFalfa (Infliximab y Etanarcept), que aún no han demostrado resultados consistentes; antioxidantes como N-acetyl cisteína, S-adenosylmetionina y Betaina, que requieren más estudios para demostrar utilidad y los probióticos y prebióticos, que si bien se han asociado a beneficios terapéuticos, aún requieren mayor evidencia para su recomendación.

Pronóstico

El pronóstico va a depender del estadío de la enfermedad. Así, en los pacientes con hígado graso se observa una sobrevida similar a la de la población general; en pacientes con hepatitis alcohólica, 58% sobrevida a los 48 meses; en pacientes con cirrosis 49% sobrevida a los 48 meses y en pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis, 35% de sobrevida a los 48 meses.

Por su parte, la sobrevida de aquellos pacientes con EHA que acceden a trasplante hepático es 82-92% a 1 año y 72-83% a 5 años, superior a la descrita en estadísticas que incluyen a todas las etiologías (79-83% a 1 año y 67-77% a 5 años). En estos casos, el factor pronóstico más importante post trasplante es la prevención de la recidiva.

Finalmente es importante recordar que los pacientes con hepatitis alcohólica grave tienen una alta mortalidad, la que puede alcanzar hasta un 45% a 30 días en pacientes con encefalopatía y Maddrey > 32.

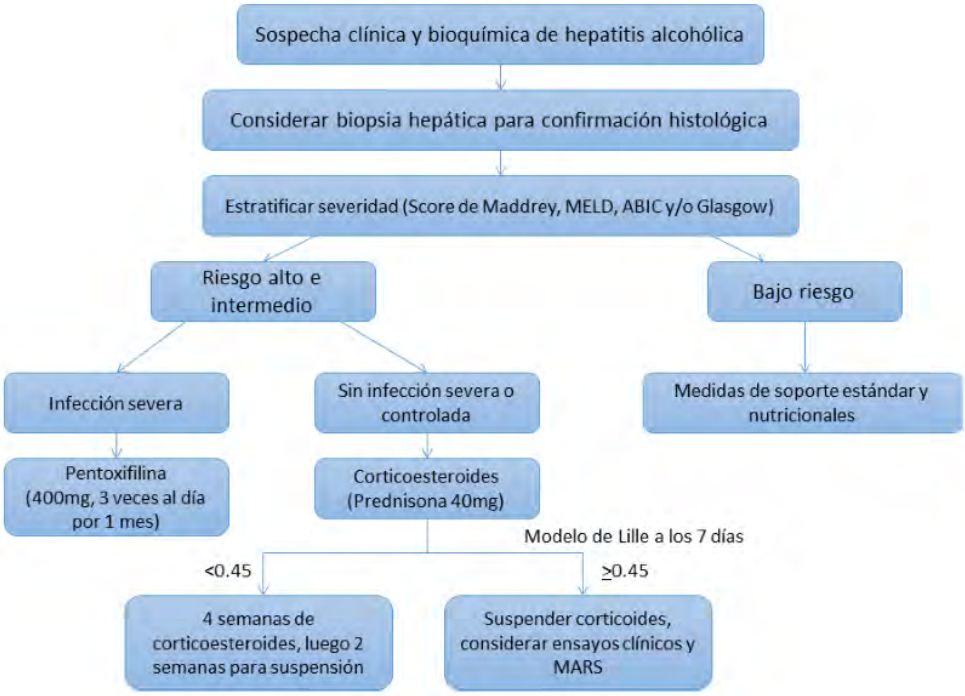


Figura 6. Algoritmo de enfrentamiento y tratamiento propuesto para la enfermedad hepática por alcohol. Abreviaciones: ABIC: age, bilirrubin, INR y creatinina. MARS: Molecular adsorbent recirculating system; MELD: model for end-stage liver disease. Adaptado de ALD nature 2011.

Referencias consultadas

1. Marinovic I. Daño Hepático Crónico. Módulo de autoinstrucción en hipertexto. Facultad de Medicina, 1995 [http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/portadaDHC.htm].
2. Margozzini P. Sapag J. Elaboración propia en base a bebedores de última semana de ENS 2010.
3. Ministerio de Salud de Chile (2008). Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible, Chile 2007.
4. Byoung-Jin Park, Yong-Jae Lee, Hye-Ree Lee. Chronic liver inflammation: Clinical implications beyond alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2014 March 7; 20(9): 2168-2175.
5. Robert S O'Shea MD, MSCE, Srinivasan Dasarathy MD and Arthur J McCullough MD Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol 2010; 105:14–32.
6. F. Turati, C. Galeone, M. Rota, C. Pelucchi, E. Negri, V. Bagnardi, G. Corrao, P. Boffetta & C. La Vecchia. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective Studies.vAnnals of Oncology 25: 1526–1535, 2014.
7. Choi G, Runyon BA. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide. Clin Liver Dis 2012; 16:371.
8. Louvet, A. & Mathurin, P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. Nat. Rev. Gastrenterol. Hepatol. Advance online publication 17 march 2015.
9. Kawaguchi, Y. et al. Perceptions of post-transplant recidivism in liver transplantation for alcoholic liver disease. World J Hepatol 2014 November 27; 6(11): 812.817.
10. Maxwell Afari Gyamfi and Yu-jui Yvonne Wan. Pathogenesis of alcoholic liver disease: the role of nuclear receptors. Experimental Biology and Medicine 2010; 235: 547-560.
11. Cohen, J. & Nagy, L. Pathogenesis of alcoholic liver disease: interactions between parenchymal and non-parenchymal cells. Journal of digestive Diseases 2011; 12; 3-9.
12. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Liver Dis 2007; 11: 685-706.
13. Ministerio de Salud. Guía Clínica Manejo de la infección por virus de hepatitis B . Stgo, 2010.
14. Zunino E. Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. Rev Chil Infec 2002; 19: 140-55. Pereira A, Valenzuela MT, Mora J, Vera L. Situación actual de la Hepatitis B en Chile. Rev Med Chile 2008; 136: 725-32.
15. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Trimestral, Volumen 111, nº 1, año 2015.
16. Ministerio de Salud, Guía clínica de manejo y tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis B. Gastroenterol. Latinoam 2010; Vol 21, Nº 2: 89-147.

HEPATITIS AGUDA VIRAL

Alejandro Soza Ried
Luis Antonio Díaz Piga

Resumen

La hepatitis aguda viral corresponde a un cuadro caracterizado por daño hepatocelular, causado por un virus hepatotrópico. Se clasifica según su duración en aguda (< 6 meses) y crónica (> 6 meses). Los agentes etiológicos habituales son los virus hepatotrópicos, denominados por orden alfabético de acuerdo a la cronología de su descubrimiento (A, B, C, D y E). Otros agentes causales son el virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, *Herpes simplex*, Coxsackie o Adenovirus. Se puede presentar clínicamente de forma anictérica o ictérica. En esta última se observan 3 fases de la enfermedad: prodrómica (síntomas inespecíficos), ictérica y convalecencia. Al examen físico es importante observar ictericia, hepatomegalia y la presencia de compromiso de conciencia. El diagnóstico se establece en base a las manifestaciones clínicas descritas y a pruebas hepáticas con patrón hepatítico (alteración predominante de SGOT/SGPT). El agente etiológico debe estudiarse con exámenes serológicos (ver Tabla 2). El tratamiento es generalmente ambulatorio, con reposo relativo y dieta fraccionada. Evitar fármacos potencialmente hepatotóxicos o con metabolización a nivel hepático. Se deben hospitalizar a pacientes con mala tolerancia oral o sospecha de falla hepática fulminante. Su pronóstico es generalmente benigno (riesgo de falla hepática fulminante menor a 1%). Existen algunos virus con riesgo de infección crónica (hepatitis B y C).

Definición

La hepatitis constituye un término clínico-patológico, no específico que se refiere a la ocurrencia de daño hepatocelular. Esto se asocia a evidencias bioquímicas e histológicas de necro-inflamación. En el caso de las hepatitis virales, el agente causal es un virus hepatotrópico que infecta el hepatocito, expresa sus antígenos y determina una respuesta inmune con daño celular.

Las hepatitis virales se clasifican según su duración en aguda (< 6 meses), donde el hospedero logra eliminar el virus, y crónica (> 6 meses), en la que persiste un proceso de replicación activo y persistente que llevará a generar daño sostenido en el tiempo. Esta última puede evolucionar a daño hepático crónico (ver capítulo "Hepatitis virales crónicas").

Epidemiología

La causa más frecuente de hepatitis aguda viral en Chile y el mundo es la hepatitis A, tanto en niños como en adultos, con una estimación de 1,4 millones de infecciones anuales a nivel mundial. En un estudio chileno, la hepatitis A correspondió al 79,5% de casos de hepatitis aguda viral. A pesar de esto, debido a cambios socio-culturales y sanitarios en nuestro país, la infección por virus hepatitis A ha disminuido de forma importante, de 39 a 14 por 100.000 habitantes entre los años 1998 y 2005, respectivamente. Por otro lado, la hepatitis E aguda es más frecuente en áreas endémicas (África y Asia), al igual que las hepatitis por virus B y C (especialmente en áreas subdesarrolladas). Finalmente, la hepatitis D se presenta exclusivamente en asociación con hepatitis B (aguda o crónica), y puede llevar a falla hepática fulminante (FHF) en el 1% de los casos.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Existen varias clases de virus que pueden causar hepatitis. La mayoría de las veces el cuadro clínico es similar independientemente de la etiología específica. La hepatitis viral típica es generalmente causada por virus hepatotrópicos, los que se denominan según las letras del abecedario de acuerdo a la cronología de su descubrimiento (A, B, C, D y E). Sin embargo, frente a un cuadro típico de hepatitis viral también deben considerarse infecciones por otros virus, tales como el virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), *Herpes simplex*, Coxsackie o Adenovirus.

En las hepatitis virales, el daño hepático ocurre como consecuencia de la respuesta inmune del hospedero. Por ejemplo, en la infección por virus hepatitis A (VHA) se produce destrucción de los hepatocitos infectados mediado por el sistema HLA, linfocitos T CD8+ específicos y células *Natural Killer*. También el interferón gamma juega un rol fundamental en esta respuesta inmune. Por lo tanto, la severidad del cuadro dependerá de la respuesta inmune del paciente, causando incluso FHF en el 0,35% de los casos. A continuación, se presenta una tabla con las principales características de los virus hepatotrópicos:

Tabla 1. Resumen de las principales características de los virus hepatotrópicos.

Virus	Material genético	Familia	Periodo de incubación	Tipos conocidos	Transmisión
A	RNA	Picornaviridae	30 días promedio (2 a 7 semanas)	7 genotipos 1 serotipo	Alimentos y agua contaminada
B	DNA	Hepadnaviridae	1 a 4 meses	10 genotipos (A a la J) varios subtipos	Vía parenteral, percutánea, contacto sexual y perinatal
C	RNA	Flaviviridae	2 semanas a 6 meses	6 genotipos Varios subtipos	Vía parenteral, percutánea, contacto sexual y perinatal
D	RNA	Deltaviridae	3 a 7 semanas	3 genotipos	Vía parenteral y contacto sexual
E	RNA	Hepaviridae	3 a 8 semanas	4 genotipos	Alimentos y agua contaminada

RNA: *Ribonucleic acid* (*Ácido Ribonucleico*); *DNA*: *Desoxyribonucleic acid* (*Ácido Desoxirribonucleico*)

Histopatología y morfología

En la hepatitis aguda de origen viral es posible observar a la macroscopía un hígado tumefacto e hiperémico. También se observan cambios histológicos constantes (ver Figura 1):

Lesiones alterativas predominantemente centrolobulillares. Cuerpos acidófilos (necrosis celular aislada de coagulación), balonización (degeneración vesicular hidrópica) y necrosis lítica (necrolisis precoz). La trama reticular del hígado se encuentra conservada.

Infiltrado inflamatorio. Hay infiltración linfo-histiocitaria en todos los espacios porta, e infiltración en el lobulillo (puede ser difusa o focal).

Signos regenerativos. Mitosis y aumento del número de hepatocitos binucleados.

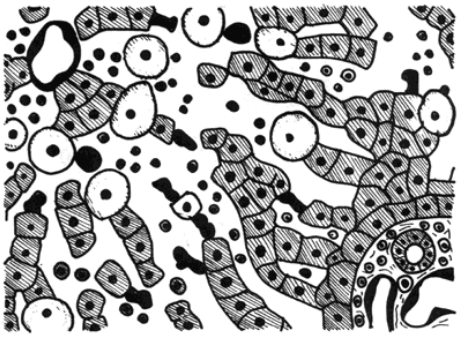


Figura 1. Histología en hepatitis aguda. Se observa necrosis (en negro), balonamiento de hepatocitos e infiltración celular portal. *Adaptado de Lecciones de Anatomía Patológica.*

Manifestaciones Clínicas

1. Historia clínica

Las hepatitis virales se pueden presentar de manera *ictérica* (*clásica*) o *anictérica*. En la forma de presentación ictérica se pueden observar tres fases de la enfermedad: prodrómica, ictérica y convalecencia:

Fase prodrómica. Se observan síntomas comunes a otras infecciones virales, tales como anorexia, dolores musculares, compromiso del estado general, náuseas, vómitos y cefalea. La duración de esta etapa depende del volumen inoculado y la vía de penetración del virus en el organismo.

Fase ictérica. En esta etapa aparece la ictericia, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. Adicionalmente, en muchos casos puede aparecer coluria e hipocolia (o acolia) antes de notar la ictericia. Por otro lado, ocurre una disminución de los síntomas prodrómicos (excepto la astenia y anorexia que desaparecen cuando la ictericia empieza a declinar). Esta fase puede durar desde 5 días hasta varias semanas. Además, en esta etapa pueden aparecer manifestaciones extra-hepáticas (pancreatitis, artralgias, glomerulopatías, alteraciones hematológicas u otros), las que varían de acuerdo al virus responsable (más frecuentes en virus hepatitis B o etiologías autoinmunes).

Fase de convalecencia. Corresponde al tiempo que transcurre entre la desaparición de los síntomas de la fase ictérica y la recuperación total del estado general. En algunos pacientes es muy prolongado y se caracteriza por la presencia de molestias

dispépticas inespecíficas, cansancio fácil y dolor en el hipocondrio derecho. Muchos de estos síntomas son de naturaleza psicosomática.

En cuanto a la manifestación anictérica, esta puede ser completamente asintomática (casos detectados sólo por serología) o manifestar los síntomas inespecíficos de la hepatitis ictérica, tales como astenia, anorexia, dolores musculares y compromiso agudo del estado general. También puede haber dolor abdominal, náuseas y vómitos. Estos síntomas persisten por espacio de algunos días para luego remitir sin elementos que centren la atención en el hígado (no presentan ictericia, coluria ni acolia).

La hepatitis anictérica es más frecuente que la ictérica. Basado en algunos estudios epidemiológicos se estima que en la hepatitis A de los niños existe un caso con ictericia por cada 10 casos anictéricos. En los adultos la proporción entre casos ictéricos y anictéricos es similar o algo menor. Análogamente, en las hepatitis B se da aproximadamente el mismo número de casos con y sin ictericia mientras que en el caso de la hepatitis C la gran mayoría de los casos son anictéricos.

Habitualmente luego de la aparición de los síntomas, ocurre una remisión completa del cuadro. Sin embargo, en algunos pacientes, la desaparición de los síntomas y la mejoría de los exámenes de laboratorio se siguen de una recurrencia de la enfermedad sin que exista ningún factor desencadenante (*hepatitis recurrente*). La recaída se manifiesta por una nueva alza de los niveles de las transaminasas, generalmente sin reaparición de la ictericia y sin otros síntomas relevantes.

En la hepatitis A ocurre con una frecuencia que oscila entre el 6 y el 10% de los casos. Su reconocimiento es importante para mantener las medidas higiénicas que limitan la difusión de la infección, ya que se ha demostrado la reaparición de la excreción fecal de virus en las fases de recaída. Esta evolución es relativamente frecuente en la hepatitis post-transfusional y su aparición se ha relacionado con un mayor riesgo de evolución a la cronicidad.

En el 10 al 15% de las hepatitis predominan los rasgos colestásicos en forma de ictericia intensa y persistente, con coluria marcada, acolia e intenso prurito. En ocasiones el inicio es similar al de una hepatitis de curso habitual agregándose un prurito cada vez más intenso, que predomina sobre el resto de los síntomas acompañándose de ictericia más marcada y persistente. Esta presentación es denominada *hepatitis colestásica.*

En otras oportunidades, los síntomas prodrómicos característicos de la hepatitis viral son menos aparentes y desde el inicio la colestasia es el fenómeno predominante con el prurito acompañado de ictericia, coluria y acolia intensa, como elementos substantivos del cuadro clínico.

Esta última forma de presentación tiene importancia, por cuánto obliga a considerar otras patologías en el diagnóstico diferencial. Entre ellas la colestasia de origen obstructivo, la colestasia por drogas u otros agentes patógenos. La duración de esta forma clínica es habitualmente prolongada, incluso de meses, y es más frecuente en la hepatitis A que en los otros tipos.

Finalmente, existe la *hepatitis fulminante*, definida como aquella hepatitis cuyo curso clínico se complica por la aparición de síntomas y signos de insuficiencia hepática aguda. El elemento central para el diagnóstico es la aparición de encefalopatía hepática. En general tiene muy mal pronóstico y los pacientes pueden llegar a requerir trasplante hepático (Ver capítulo de "*Insuficiencia Hepática Aguda*").

2. Examen físico

Habitualmente el examen físico es más bien pobre, a excepción de la ictericia, signo cardinal en torno al cual se plantea el diagnóstico de hepatitis. Por lo tanto, la ausencia de esta puede dificultar notoriamente el diagnóstico. Cuando no es muy intensa sólo se revela con luz natural. La presencia de coluria (signo que refleja la aparición de la bilirrubina conjugada en la orina) generalmente precede a la aparición de la ictericia y es reconocida por la orina de color "té cargado" o "Coca Cola". Para diferenciarla de "orina concentrada", podemos observar que la orina colúrica tiñe con gran facilidad y la espuma es también de color amarillo oscuro. La ausencia de coluria en presencia de ictericia obliga a plantear otras alternativas.

El hígado está aumentado de tamaño en casi el 80% de los enfermos y se percibe esplenomegalia en el 25% de los casos. El dolor abdominal en el hipocondrio derecho es casi constante a la palpación del hígado. Es poco frecuente el dolor espontáneo y de gran magnitud, lo que tiende a ocurrir más en el niño que en el adulto. Excepcionalmente puede ser de gran intensidad y llevar a la confusión con un dolor de origen biliar o más raramente apendicular. Esto sucede más en niños y en embarazadas.

No existen otros signos clínicos relevantes a excepción de deshidratación de piel y mucosas si los vómitos han impedido la ingesta oral. En ocasiones, cuando los vómitos y la anorexia han sido de mayor intensidad, puede apreciarse cierto grado de lentitud en el lenguaje y algún grado de confusión mental que debe alertar sobre la presencia de hipoglicemia. Cuando ésta existe, es muy importante comprobar si se trata de una alteración metabólica producto del ayuno, o si se está en presencia de un signo

premonitor de una falla hepática aguda. La anamnesis exhaustiva buscando otros elementos y el examen físico cuidadoso están destinados a confirmar la ausencia de signos indicadores de una eventual evolución a la falla hepática aguda.

En algunos casos puede observarse *rash* cutáneo. Su presencia se asocia a algunos virus (hepatitis B) y como manifestación de hipersensibilidad relacionada a hepatitis por drogas. El compromiso articular y la presencia de serositis pueden ser una manifestación extra-hepática de hepatitis B. Casi nunca es de gran relevancia y si los signos articulares han precedido al episodio agudo o si éstos son predominantes, se debe estar alerta a la posibilidad de una hepatitis crónica autoinmune que a veces se presenta como un cuadro agudo.

El examen físico en la hepatitis de curso colestásico no difiere de aquél de una hepatitis común, excepto por los signos de rasquido que son más frecuentes en las extremidades y el dorso. En algunos pacientes el prurito pasa a ser un síntoma de gran importancia: interfiere con el sueño, provoca gran angustia y a veces los pacientes se auto-infieren lesiones graves al rascarse. Incluso puede interferir con la nutrición por el compromiso del estado general que provoca. En estos casos la ictericia puede llegar a ser de gran intensidad adoptando los pacientes una coloración casi verdosa (ictericia verdínica).

Diagnóstico

El diagnóstico de hepatitis viral se realiza en base a las manifestaciones clínicas descritas previamente y exámenes de laboratorio. Cabe destacar que la hepatitis A y E tienen similar presentación clínica, por lo que se debe sospechar hepatitis E en contexto de viajes a zonas endémicas. La hepatitis B se presenta en pacientes con conductas de riesgo (como múltiples parejas sexuales y consumo de drogas intravenosas), las que deben ser interrogadas dirigidamente. También es importante considerar el antecedente de transfusiones sanguíneas y procedimientos médicos recientes, ya que pueden constituir una forma de contagio del virus hepatitis C. Además, el antecedente de inmunosupresión puede ser relevante en las hepatitis por virus no-hepatotropos: Citomegalovirus, *Herpes simplex*, *Varicela-zoster*.

En cuanto al laboratorio, es de gran importancia realizar las pruebas hepáticas, donde se observa un patrón hepatítico (alteración predominante de SGOT/SGPT). A continuación se detallan las alteraciones observadas para cada examen:

Aminotransferasas [AST (GOT) y ALT (GPT)]. La hepatitis viral se asocia a la ocurrencia de necrosis de los hepatocitos y el paso a la circulación de estas enzimas intracelulares. Las aminotransferasas constituyen el examen de mayor utilidad frente a la sospecha de una hepatitis aguda. La mayoría de las veces la actividad de estas enzimas en el plasma alcanza niveles superiores a 500 mU/ml y habitualmente sobre 1000 mU/ml. Su normalización completa es posterior a la desaparición de la ictericia. Las aminotransferasas están elevadas ya una o dos semanas antes de que se presente el cuadro clínico y pueden persistir por 4 a 6 semanas. La ALT (GPT) generalmente alcanza niveles mayores que la AST (GOT). Es importante conocer que los niveles de las transaminasas no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Bilirrubina. Las hepatitis virales que cursan con ictericia presentan una hiperbilirrubinemia de tipo conjugado generalmente de entre 5 a 10 veces el valor normal. Un incremento importante de la bilirrubinemia puede traducir una falla hepatocelular difusa y de gran magnitud. Por esta razón, el hallazgo de niveles sobre 17 mg/dl puede en ocasiones ser un indicador de una falla hepática aguda. Una excepción a ello es el curso colestásico de la enfermedad en el cual se pueden observar niveles elevados de bilirrubina con conservación de la función sintética del hígado y sin que la hiperbilirrubinemia implique un mal pronóstico. La bilirrubina sérica alcanza sus niveles más altos generalmente durante la primera a segunda semana del cuadro clínico.

Fosfatasas alcalinas hepáticas (FA) y/o gama glutamil transpeptidasa (GGT). La FA y la GGT son marcadores de colestasia y la mayoría de las veces se encuentra solo discretamente alteradas en la hepatitis viral de curso habitual. Elevaciones importantes deben sugerir diagnósticos alternativos.

Tiempo de protrombina (TP). El tiempo de protrombina es un examen muy útil como factor pronóstico. Dado que este examen refleja la capacidad de síntesis hepática, cuando existe una necrosis masiva del parénquima hepático, la capacidad sintética se afecta dramáticamente y el tiempo de protrombina se prolonga. En la hepatitis de curso habitual el TP se mantiene en rango normal o discretamente prolongado. Su prolongación marcada es indicativa de mal pronóstico y puede indicar la evolución hacia una falla hepática aguda.

Por otro lado, la búsqueda del agente causal es de gran importancia, dado que determina en parte el pronóstico de la enfermedad. Para esto se deben realizar exámenes de laboratorio que permiten precisar la exposición actual o previa a un determinado virus. En la Tabla 2 se resumen los exámenes que se pueden realizar para cada etiología. Además, en las Figuras 2 y 3 se observa la evolución de los diversos exámenes serológicos para los virus hepatitis A y B.

Tabla 2. Principales exámenes realizados en pacientes con hepatitis viral. En "negrita" se encuentran los exámenes más utilizados por médicos no especialistas.

Test	¿Qué indica?	Utilidad clínica
IgM anti-virus hepatitis A	Infección reciente por virus A	Diagnóstico de hepatitis aguda por virus A
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg)	Infección por virus B (No discrimina aguda de crónica)	- Diagnóstico de hepatitis aguda por virus B, (en escenario clínico apropiado puede ser suficiente para diagnóstico). - Seguimiento de evolución a cronicidad (debe negativizarse a los 6 meses).
Anticuerpos anti-core totales del virus hepatitis B (IgM+IgG)	Infección por virus B (no discrimina aguda de crónica)	Indica contacto recienet o antiguo con el virus hepatitis B
IgM anti-core hepatitis B	Infección reciente por virus hepatitis B	Diagnóstico de hepatitis aguda por virus hepatitis B
Antígeno e del virus hepatitis B (HBeAg)	Replicación viral	Indica replicación viral en pacientes con hepatitis crónica
Anticuerpos anti-virus totales de la hepatitis C	Infección por virus hepatitis C	Diagnóstico de hepatitis crónica por virus hepatitis C
PCR virus C	Infección replicativa por virus hepatitis C	Diagnóstico de hepatitis aguda y monitorización de la infección crónica por virus hepatitis C
IgM e IgG anti-virus hepatitis E	Infección por virus hepatitis E	Diagnóstico de la exposición al virus hepatitis E. Baja sensibilidad.
Anticuerpos heterófilos (Paul-Bunell), Monotest, **IgM anti VEB**, PCR VEB.	Infección por virus Epstein-Barr	Diagnóstico de la hepatitis por virus Epstein-Barr
IgM anti CMV, proteína pp65, PCR CMV	Infección por virus CMV	Diagnóstico de la hepatitis por Citomegalovirus
Lesión cutánea: prueba de Tzanck, inmunofluorescencia, cultivo, PCR IgM anti VHS	Infección por virus *Herpes simplex*	Diagnóstico de la hepatitis por virus *Herpes simplex*
Lesión cutánea: prueba de Tzanck, inmunofluorescencia, cultivo, PCR IgM anti VVZ	Infección por virus *Varicela-Zoster*	Diagnóstico de la hepatitis por virus *Varicela-zoster*

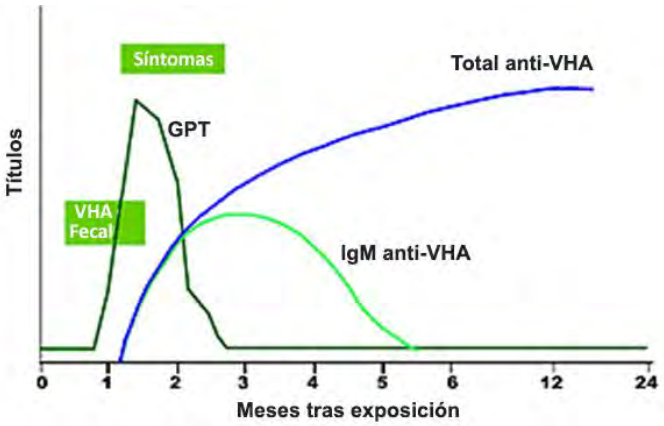


Figura 2. Evolución serológica de los diversos exámenes para la evaluación de la hepatitis A.

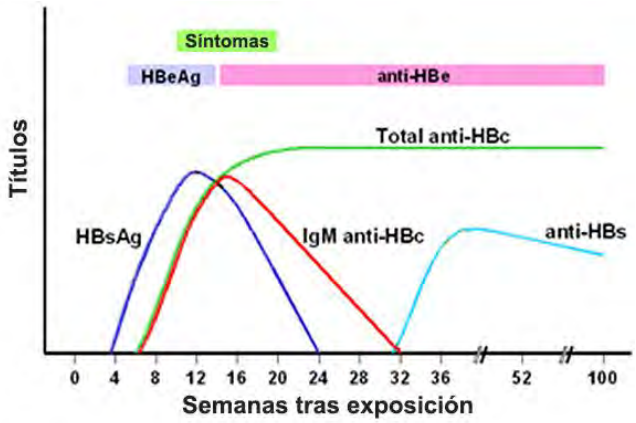


Figura 3. Evolución serológica de los diversos exámenes para la evaluación de la hepatitis B.

Finalmente, existen algunos exámenes que permiten descartar otros diagnósticos diferenciales:

Ecotomografía abdominal. La mayoría de las veces la combinación del cuadro clínico y los exámenes de laboratorio permiten hacer un diagnóstico preciso. La realización de una ecografía solamente es necesaria cuando existe una duda razonable de la existencia de una obstrucción de la vía biliar.

Biopsia hepática. Generalmente no es necesaria para el diagnóstico de una hepatitis viral aguda. Las mejores indicaciones son ante la sospecha de otras enfermedades agudas que se asemejan a una hepatitis viral, tales como leptospirosis, algunas formas de linfoma con infiltración hepática masiva y algunas enfermedades hepáticas crónicas que se presentan de forma aguda, tales como la hepatitis crónica autoinmune, la enfermedad de Wilson y algunos casos de daño hepático por drogas.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con hepatitis aguda viral, no requieren tratamiento específico. El manejo se realiza de manera ambulatoria, con reposo relativo y dieta fraccionada. Se deben evitar fármacos potencialmente hepatotóxicos o con metabolización a nivel hepático, especialmente los sedantes y los antieméticos, ya que pueden provocar alteraciones de conciencia y dificultar el diagnóstico de hepatitis fulminante. En las hepatitis colestásica, el prurito puede tratarse con colestiramina (se prepara mediante receta magistral como resina de colestiramina en sobres de 4 gramos y la dosis habitual es 4 gramos cada 8 a 12 horas).

Por otra parte, deben optimizarse las condiciones de higiene en aquellos pacientes con hepatitis transmitidas por vía fecal-oral y evitar las exposiciones de riesgo (sexual o drogas) en aquellas con transmisión parenteral. Un grupo especial son los pacientes en diálisis, en quienes se puede recomendar uso de una máquina dedicada si presentan hepatitis B o C.

Los criterios de ingreso hospitalario son la intolerancia a la ingesta oral por vómitos, la presencia de trastornos importantes de la coagulación y la alteración en el nivel de conciencia. Ante sospecha de hepatitis fulminante, se recomienda el ingreso a un centro que disponga de una unidad de trasplante hepático.

Finalmente, las hepatitis A, B, C y E son enfermedades de notificación obligatoria diaria, una vez confirmado el caso (mediante Boletín ENO MINSAL, ver referencias). Esto es de gran importancia para el control de estas infecciones, ya que se pueden presentar en brotes epidemiológicos. Además, si un profesional no notifica estas patologías, puede ser motivo de multas hacia él o hacia el centro asistencial donde trabaje.

Pronóstico

La mayoría de las veces la hepatitis viral tiene un curso generalmente benigno. Sin embargo debe estarse atento a signos de una evolución desfavorable en la fase aguda o tener noción de los pacientes con riesgo de evolucionar a la cronicidad. A continuación de refuerzan algunos conceptos ya esbozados pero relevantes respecto al pronóstico de los pacientes con hepatitis viral aguda.

Desde el punto de vista clínico, la presencia de náuseas y vómitos persistentes deben considerarse un signo de alarma. Del mismo modo, la alteración de conciencia y coagulopatía (sangrado fácil de piel o mucosas) deben hacer sospechar la evolución hacia una falla hepática fulminante.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, la hiperbilirrubinemia superior a 15 mg/dl (especialmente >17 mg/dl) debe hacer sospechar un curso inhabitual. Del mismo modo la hipoprotrombinemia mantenida debe controlarse cercanamente. Lo usual es que los pacientes se controlen exámenes de laboratorio en forma semanal en las primeras dos semanas y luego quincenal o mensualmente hasta la normalización de las alteraciones. Debe enfatizarse nuevamente que el grado de elevación de las transaminasas no guarda relación con el pronóstico en la hepatitis viral aguda.

En cuanto a la evolución según etiología debe recordarse que:

- La hepatitis A es la variante etiológica de menor gravedad. En más del 99% de los casos cura espontáneamente dentro de los tres primeros meses y en menos del 0,35% evoluciona como una hepatitis fulminante. La mortalidad es muy baja y no evoluciona a la cronicidad.
- La hepatitis B es habitualmente una enfermedad benigna pero su riesgo es mayor que el de la hepatitis A. El 90% de los casos curan espontáneamente sin consecuencias posteriores y en aproximadamente el 1% puede desarrollarse una hepatitis fulminante. La enfermedad puede evolucionar a la cronicidad en menos del 10% de los enfermos y menos del 1% de los infectados desarrollan una cirrosis hepática. Todos los pacientes con infección crónica tienen mayor riesgo de hepatocarcinoma.
- La hepatitis C se caracteriza por su evolución a la cronicidad en el 70 a 80% de los casos (sobre todo las formas post-transfusionales) y el desarrollo de una cirrosis hepática en el 10-30% de los pacientes. La asociación entre hepatocarcinoma e infección crónica por el virus hepatitis C es elevada, siendo la incidencia de dicho cáncer cuatro veces superior en los individuos anti-VHC positivos que en los portadores del HBsAg.
- El pronóstico de la hepatitis E es generalmente bueno, aunque se ha descrito una mortalidad de hasta el 22% en las embarazadas. No se han descrito casos de evolución a la cronicidad, excepto en pacientes trasplantados o con inmunodeficiencias.

Referencias consultadas

1. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas 2013. Editorial IKU, Santiago de Chile.
2. Ibarra H, Riedemann S. Siegel F, Toledo C, Reinhardt G. Hepatitis aguda por virus A, E y no A-E en adultos chilenos a fines de los 90. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 523-30.
3. Ibarra H. Cambios en la epidemiología de las hepatitis virales en Chile y consideraciones en estrategias de prevención. *Rev. Méd Chile* 2007; 135:229-239.
4. Duarte I: Patología del hígado. Lecciones de Anatomía Patológica. Pontificia Universidad Católica de Chile, Disponible en http://medicina.uc.cl.
5. MINSAL. Enfermedades de Notificación Obligatoria. Disponible en http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/enfermedades-de-notificacion-obligatoria/.
6. MINSAL. Formulario de Enfermedades Notificación Obligatoria (ENO). Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/01/formulario_ENO.pdf.
7. Nazal L, Barría P, Acuña D, et al. Alteración de pruebas hepáticas en pacientes chilenos con enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Gastroenterol latinoam 2010; 21:459-67.

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA Y TRASPLANTE HEPATICO

Alejandro Soza Ried
Luis Antonio Díaz Piga

Resumen

Se denomina insuficiencia hepática aguda (IHA) al deterioro de la función sintética hepática (INR ≥1.5), manifestado inicialmente con ictericia y seguido de encefalopatía hepática dentro de las 8 semanas del inicio. Se clasifica de acuerdo a la duración del cuadro clínico en hiperaguda (<7 días), aguda (7 a 21 días) y subaguda (>21 días y < 26 semanas). Las causas más frecuentes son medicamentos (Paracetamol), virus hepatitis (A o B) y autoinmunes. Se debe sospechar en pacientes con ictericia, en los que aparezcan síntomas inespecíficos (tales como astenia, náuseas y vómitos), y que luego progresen con compromiso de conciencia (encefalopatía hepática) y falla multiorgánica progresiva. El diagnóstico se establece en base a la prolongación del tiempo de protrombina (INR ≥ 1.5), el aumento de las transaminasas (asociado generalmente a hiperbilirrubinemia) y la encefalopatía hepática. Los pilares del tratamiento son el soporte en unidad de cuidados intensivos y el trasplante hepático. En cuanto a su pronóstico, los pacientes post-trasplante alcanzan una sobrevida de 70% a 2 años.

Definición

La Insuficiencia hepática aguda (IHA) es un trastorno de **inicio súbito e intenso** caracterizado por el deterioro de la función sintética hepática (INR ≥1.5), manifestado inicialmente por **ictericia** y seguido de **encefalopatía hepática** dentro de las 8 semanas del inicio, en ausencia de daño hepático previo. Algunos autores incluyen en esta definición a pacientes con daño hepático previo asintomático (ej. enfermedad de Wilson, reactivación de hepatitis B en un portador o sobreinfección por agente Delta).

Se puede clasificar de acuerdo a la duración del cuadro clínico en hiperaguda (<7 días), aguda (7 a 21 días) y subaguda (>21 días y < 26 semanas), las cuales presentan diferentes características clínicas (ver Tabla 1).

Epidemiología

La IHA es una patología rara, pero con una letalidad importante y elevados costos para el sistema de salud. Existen diversas causas que la explican, las que varían de acuerdo al nivel socioeconómico de cada país. Un estudio en Estados Unidos (1147 casos entre 1998 y 2007) mostró que las principales patologías fueron sobredosis de paracetamol (46%), indeterminadas (14%), reacciones idiosincráticas a medicamentos (11%), virus hepatitis B (7%), autoinmune (5%) y virus hepatitis A (3%). En Chile la principal causa histórica de IHA era el virus hepatitis A, sin embargo, con la disminución de su incidencia otras patologías han tomado un rol protagónico. En efecto, un estudio reciente en nuestro país (168 casos entre 2001 y 2014) mostró que las principales causas fueron: medicamentos (30%), autoinmune (20%), indeterminadas (20%) y otras causas (30%).

En la Tabla 2 se detallan las múltiples causas de IHA.

Etiopatogenia y fisiopatología

En relación a las hepatitis virales, los virus hepatitis A (VHA) y B (VHB) son los que reportan más casos de IHA. Respecto al VHA, el daño es explicado directamente por la respuesta inmune del paciente, mediada por el sistema HLA, linfocitos T CD8+ específicos y células *Natural Killer*, quienes inducen la destrucción de lo hepatocitos infectados. Cuando esta respuesta es de gran magnitud (0,35% de las infecciones), se puede generar una IHA. La IHA por VHB también es causada por una lisis masiva de hepatocitos infectados mediada por el sistema inmune, siendo su forma de presentación entre un 0,1 y 0,5%. El virus hepatitis E también es causa de IHA y puede tener un curso más agresivo en embarazadas, sin embargo, no se han reportado casos en nuestro país. Por otro lado, es importante mencionar los casos de IHA por virus hepatitis C son extremadamente raros.

Tabla 1. Diferencias entre la insuficiencia hepática hiperaguda, aguda y subaguda.

	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Pronóstico	Moderado	Malo	Malo
Encefalopatía	Sí	Sí	Sí
Tiempo ictericia-encefalopatía (semanas)	≤ 1	>1 y <4	≥4 y <12
Edema cerebral	Frecuente	Frecuente	Menos frecuente
Tiempo de protrombina	Prolongado	Prolongado	Menos prolongado
Bilirrubina	Menos elevada	Elevada	Elevada

Tabla 2. Causas de falla hepática aguda (lista parcial).

Categoría	Causas
Hepatitis Viral	Virus de Hepatitis A, B, C, D, E, Herpes Simplex, Epstein-Barr, Citomegalovirus, Herpesvirus 6, Influenza tipo B, Virus de fiebres hemorrágicas (Lassa, Ebola, Marburg).
Drogas	Paracetamol (accidental o intento suicida), Antibióticos (Isoniazida, Nitrofurantoína, Tetraciclina, Ciprofloxacino, Eritromicina, Amoxicilina-Ácido Clavulánico), Ácido valproico, Lovastatina, Fenitoína, Tricíclicos, Halotano, Oro, Flutamida, Antabuse, Ciclofosfamida, Éxtasis, Loratadina, Propiltiouracilo, Diclofenaco, Sulfas, Amiodarona, etc.
Toxinas	Amanita Phalloides, Solventes orgánicos, Hierbas medicinales (Ginseng, Valeriana, etc), Toxinas bacterianas (Bacillus cereus, Cianobacterias).
Misceláneas	Hígado graso agudo del embarazo, Síndrome HELLP, Hepatitis autoinmune, Budd-Chiari, Trombosis portal, Insuficiencia cardiaca derecha, Isquemia, Leucemia, Linfoma, Metástasis, Malaria, Tuberculosis, Síndrome de Reye, Enfermedad de Wilson.
Indeterminadas	

La hepatotoxicidad por drogas (causa importante de IHA) puede ser secundaria a múltiples medicamentos y hierbas medicinales, y en general obedece a reacciones de tipo idiosincrásico. El paracetamol (acetaminofeno) tiene una alta incidencia de intoxicación (generalmente con fines suicidas) y es uno de los que cuenta con más información al respecto. Además, posee un tratamiento específico y efectivo si es instituido a tiempo. En condiciones normales el paracetamol es glucuronizado y sulfatado en el hígado en un 90% para ser excretado vía urinaria. Del 10% restante, la mitad es excretada directamente por los riñones y la otra mitad es metabolizada por el citocromo P450 a N-acetyl-p-benzoquinoneimina (NAPQI), metabolito tóxico que es rápidamente conjugado con glutatión para ser excretado en orina. Cuando existe una ingesta excesiva, las principales vías se saturan y una mayor proporción del medicamento es metabolizada en el citocromo (Figura 1). En la medida que las reservas de glutatión se agotan, se va acumulando NAPQI, el cual genera hepatotoxicidad. Por lo tanto, la ocurrencia de daño hepático por paracetamol es dosis dependiente y aumenta en presencia de consumo de alcohol y drogas concomitantes (estimulan el sistema del citocromo P450) o en ayunas y desnutrición (disminuyen glutatión).

Las dosis de riesgo son 7,5 a 10 g de paracetamol en adultos y 150 mg/Kg en niños, las que pueden ser menores en alcohólicos y pacientes con daño hepático crónico. En la práctica clínica es posible determinar el riesgo de hepatotoxicidad después de una sobredosis usando el nomograma de Rumack-Matthew, que considera el nivel plasmático y el tiempo desde la ingestión (Figura 2).

Finalmente, cabe destacar que el consumo de hongos silvestres del tipo Amanita produce FHA en diversos lugares, incluyendo Chile. Las amatoxinas determinan daño hepatocelular gracias a su capacidad de inhibir la enzima RNA topoisomerasa II bloqueando la transcripción de genes en el núcleo del hepatocito.

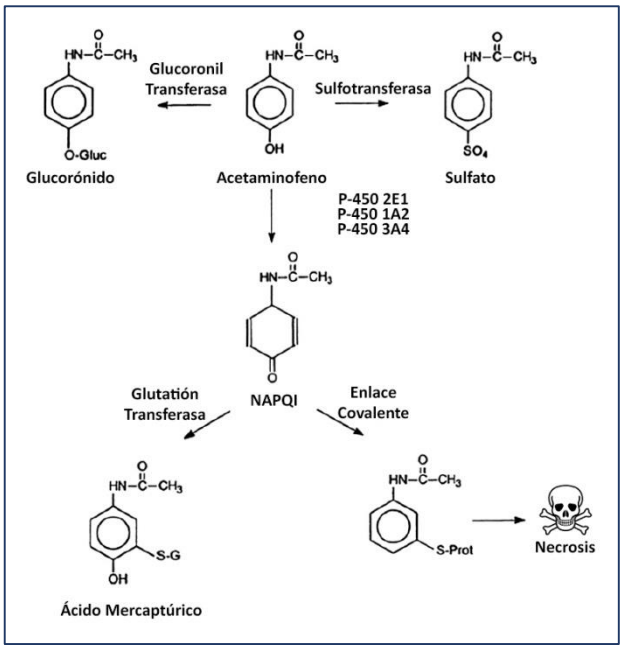


Figura 1. Metabolismo del paracetamol en el hígado. *Adaptado de Zimmerman 1998.*

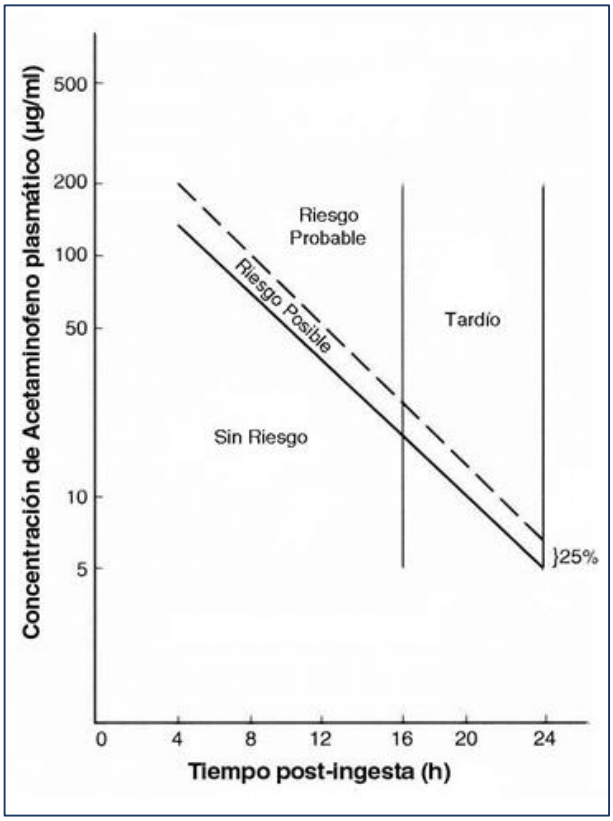


Figura 2. Nomograma de Rumack-Matthew. Permite determinar riesgo de hepatotoxicidad según el nivel plasmático y el tiempo transcurrido desde la ingesta. *Adaptado de Apuntes de Medicina Intensiva.*

Histopatología y morfología

Independiente de la etiología, se pueden observar cambios morfológicos similares, que varían según la intensidad del proceso necrotizante. La muerte celular tiene una distribución azarosa, ya que se puede afectar todo el hígado o sólo algunas zonas al azar.

En su aspecto macroscópico, se observa una disminución importante de la masa hepática, alcanzando los 500 a 700 g (peso normal 1500 g) en contexto de una necrosis masiva. Algunas características dependen del tiempo de sobrevida que presente el paciente: si son pocos días, el hígado está disminuido de tamaño, con consistencia friable, al corte domina una coloración amarillenta anaranjada y el parénquima estará turbio. Ya a las pocas semanas el hígado se vuelve flácido y al corte domina un color rojizo en zonas esplenizadas: homogéneas, brillantes, con pérdida de la estructura lobulillar. En la histología, se observan zonas de colapso de la trama fibrilar, con gran ingurgitación sanguínea de los sinusoides, entre los cuales se encuentran detritus celulares (ver Figuras 3 y 4). Posteriormente, a lo largo de los días, se observará una entrada masiva de células inflamatorias que comienzan el proceso fagocítico de limpieza.

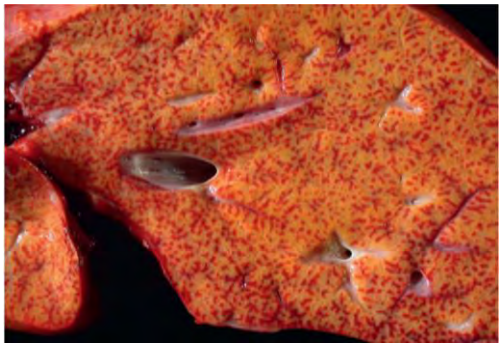


Figura 3. Insuficiencia hepática aguda. Se observa un hígado disminuido de tamaño, blando y con su cápsula retraída. *Adaptado de Robbins y Cotran 2010.*

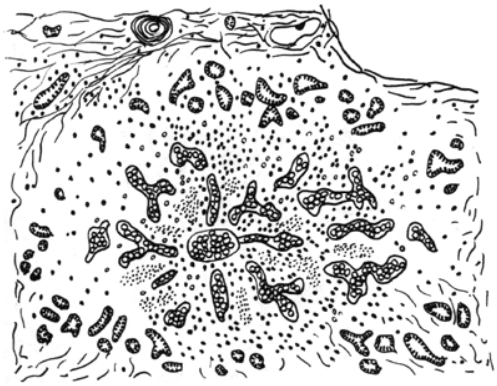


Figura 4. Necrosis masiva del hígado, con ingurgitación sanguínea de sinusoides y proliferación de conductillos (atrofia roja subaguda). *Adaptado de Lecciones de Anatomía Patológica.*

Manifestaciones clínicas

Aunque su presentación es variada, la forma más habitual es un paciente que, cursando un cuadro ictérico, se presenta con síntomas inespecíficos pero persistentes tales como astenia, náuseas y vómitos, hasta progresar al compromiso de conciencia (encefalopatía hepática) y una falla multiorgánica progresiva. El compromiso de conciencia puede ser de magnitud variable y evolutivo, clasificándose dentro de las etapas de encefalopatía hepática (Tabla 3). Además, en etapas avanzadas (estadios III o IV) pueden estar presentes signos clínicos de la hipertensión endocraneana (Tabla 4).

Tabla 3. Etapas de la encefalopatía hepática.

Grado	Síntomas Clínicos	Asterixis	EEG	Sobrevida
I	Bradipsíquico	Leve	Normal	70%
II	Conducta inapropiada (Confusión, euforia) o somnolencia. Mantiene control de esfínteres.	Presente, fácil de obtener	Anormal: lentitud generalizada	60%
III	Somnolencia permanente, lenguaje incoherente	Presente si el paciente coopera	Siempre alterado	40%
IV	Coma	Ausente	Siempre alterado	20%

Tabla 4. Signos clínicos de Hipertensión endocraneana.

	Signos clínicos
1	Hipertensión sistólica
2	Bradicardia
3	Tono muscular aumentado, opistótonos, posturas de descerebración
4	Anomalías pupilares (respuesta lenta o ausente a la luz)
5	Edema de papila (Fondo de ojo)

En algunas etiologías existen algunos síntomas característicos como en el caso de la ingestión de hongos de la especie amanita en la que se observan síntomas gastrointestinales (diarrea acuosa y dolor abdominal) 24 horas después de la ingestión y luego de 3 a 8 días en los que el paciente está asintomático, aparece la insuficiencia hepática.

En el examen físico las equimosis y hematomas son hallazgos que señalan la presencia de coagulopatía importante. El paciente puede estar moderadamente bradicárdico y con presiones arteriales límites a pesar de observarse bien perfundido lo que revela un estado de vasodilatación periférica significativa. Es frecuente la presencia de edema leve. La palpación hepática corrientemente revela un hígado pequeño, y la percusión de una matidez hepática muy disminuida es un signo ominoso. Se encuentra ascitis hasta en un 60% de los pacientes, generalmente leve. Ocasionalmente, el paciente puede presentarse con evidencias de hipoperfusión tisular y shock.

Las alteraciones de laboratorio observadas en los pacientes con FHA corresponden a la alteración de las funciones excretoras y sintéticas del hígado. Se observa por tanto, hiperbilirrubinemia de predominio directo y magnitud variable, hiprotrombinemia, hipoglicemia e hipoalbuminemia (generalmente leve). Como parte de una falla orgánica múltiple puede observarse deterioro de la función renal, acidosis e hipoxemia.

En el caso del hígado graso agudo obstétrico la hiperuricemia es un hallazgo frecuente.

Diagnóstico

Se debe sospechar IHA en pacientes con cambio de estado mental (<26 semanas) e ictericia o dolor abdominal en hipocondrio derecho. Es fundamental realizar una buena anamnesis, considerando la presencia de síntomas y el tiempo de inicio (previamente descritos en “Manifestaciones clínicas”). Además, debemos identificar potenciales causas de insuficiencia hepática (medicamentos en uso, tóxicos, hongos silvestres, drogas ilícitas). Es importante considerar el riesgo de exposición a VHA (malas condiciones de higiene, países de alta endemia) y de VHB (exposición sexual, drogas intravenosas, riesgo laboral). Los antecedentes familiares también pueden ser de utilidad en patologías como la enfermedad de Wilson. Finalmente, también

se debe indagar en antecedentes psiquiátricos y potencial intoxicación con intencionalidad suicida.

Al examen físico debemos evaluar el grado de compromiso de conciencia, signos clínicos de hipertensión endocraneana y posibles estigmas de cirrosis. Además, existen algunos hallazgos que nos pueden orientar a ciertas patologías, tales como: lesiones vesiculares en la piel (virus *Herpes simplex*), anillo de Kayser-Fleischer (enfermedad de Wilson) e hipertensión en el embarazo (preeclampsia/síndrome HELLP).

Ante la sospecha de IFH, se deben realizar múltiples exámenes con el fin de determinar la etiología, gravedad y la posibilidad de trasplante hepático. En la Tabla 5 se resume el estudio básico de laboratorio.

Tabla 5. Estudio inicial en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Exámenes generales	Estudio Etiológico
Protrombina/INR	Serologías virales: Anti-VHA IgM, HBsAg, anti HBc IgM, anti-VHE IgM, HS1 (*Herpes simplex*) IgM, VVZ (*Varicela Zoster*)
Pruebas hepáticas	
Creatinina/BUN/electrolitos	
Calcio	Amonio arterial
Magnesio	Anticuerpos: Antinucleares (ANA), Anti-musculo liso (ASMA), Anti-mitocondriales (AMA) y niveles de Inmunoglobulinas
Fósforo	
Glicemia	
Gases arteriales	Niveles de acetaminofeno
Lactato arterial	Determinación de drogas de abuso
Hemograma	Ceruloplasmina, Cupruria de 24 horas
Grupo sanguíneo	Test de embarazo (mujeres en edad fértil)
	Doppler de eje portal y venas suprahepáticas

La biopsia hepática, si bien aporta información pronóstica, etiológica y sobre la presencia de daño hepático previo, habitualmente está contraindicada por la coagulopatía. En algunos centros se realiza biopsia hepática trans-yugular rutinariamente en estos enfermos, ya que puede hacerse independientemente de los niveles de protrombina y plaquetas. Nos puede ayudar a establecer el diagnóstico en: HAI con anticuerpos negativos, enfermedad hepática infiltrativa, linfoma y hepatopatía por Herpes.

En resumen, el diagnóstico se establece con la elevación de transaminasas, encefalopatía hepática y tiempo de protrombina prolongado (INR ≥1.5), y debe considerar una búsqueda exhaustiva de la etiología. Existen diversos exámenes, tanto de laboratorio, imágenes e histología, los cuales pueden ayudarnos a establecer gravedad y posible etiología.

Tratamiento

El manejo de un paciente con falla hepática aguda presenta varias dificultades, sin embargo, uno de los principales errores se origina en no diagnosticar en la etapa inicial la presencia de insuficiencia hepática y subestimar la gravedad del enfermo. Cuando el paciente se presenta con franco compromiso de conciencia y coagulopatía, el diagnóstico es fácil, pero muchas veces implica una demora importante en el diagnóstico y la imposibilidad de plantear terapias específicas (antídotos y trasplante).

Para un paciente con deterioro avanzado se deben considerar los siguientes aspectos:

- Ingreso del paciente a una Unidad de Cuidados Intensivo (En general indicado en todo paciente con INR > 2 o status mental alterado)
- Derivación a un centro donde se disponga de trasplante hepático. Se debe recordar que la derivación precoz es clave en el éxito. Frecuentemente se asiste a un deterioro rápido de la condición general que contraindica un traslado.
- Enlistar para trasplante, en caso de que se esté trabajando en un lugar con esta disponibilidad, según los criterios en uso.

El traslado del enfermo a un centro en que se disponga de trasplante hepático siempre implica un riesgo de deterioro, particularmente en enfermos con edema cerebral. Por ello es tan relevante la precocidad del diagnóstico y de su derivación temprana. El desarrollo de cualquier grado de encefalopatía es un criterio de derivación. Un INR > 2 en pacientes sin encefalopatía debiera alertar al médico para realizar las consultas en un centro terciario. El traslado debe incluir atención a ciertos detalles como presencia de buenas vías venosas y aporte continuo de glucosa IV. Debe considerarse la intubación antes del traslado en pacientes con deterioro neurológico rápido.

1. Medidas específicas según etiología

En la etapa inicial es imprescindible un esfuerzo por descartar las etiologías que permitan tratamientos específicos, por ejemplo: Intoxicación por paracetamol (N-acetilcisteína), hepatitis

fulminante por herpes (aciclovir iv), hígado graso agudo de embarazo (interrupción del embarazo), etc.

En el caso de la intoxicación por paracetamol, el antídoto de elección en la N-acetilcisteína y puede usarse por vía oral o iv. La dosis intravenosa es de 300 mg/Kg en infusión continua durante 20 h. La dosis oral es de 140 mg/Kg inicial, seguido por 70 mg/Kg cada 4 horas por 17 dosis. En Chile, la única preparación disponible comercialmente ("Mucolítico" laboratorio Sanitas, Santiago), contiene 1,5 g/15 mL de solución para nebulización. Dado que la N-acetilcisteína podría tener un efecto antioxidante (actuando sobre la reserva de glutatión y aumentando la entrega y extracción de oxígeno a los tejidos), se ha planteado su uso en pacientes con IHA por otras causas (distintas al paracetamol). En efecto, un estudio reciente mostró beneficio en la sobrevida libre de trasplante en etapas tempranas (con encefalopatía grado I-II).

Hay algunas hepatitis virales que cuentan con un tratamiento específico. Este es el caso de los pacientes con VHB, quienes pueden recibir antivirales (lamivudina, entecavir o tenofovir). En pacientes con IHA por virus Herpes, es posible emplear aciclovir IV (15-30 mg/kg/día por 7 días).

La intoxicación por hongos de la familia amanita puede beneficiarse del uso de penicilina G y silimarina como antídotos (uso precoz), aunque ello no ha sido definitivamente comprobado. Por otro lado, en la hepatitis autoinmune se puede emplear prednisona 60 mg/día, aunque no existe evidencia sólida que respalde su utilidad.

2. Soporte general

La falla hepática aguda generalmente adopta el curso de una falla multiorgánica, con una respuesta sistémica que se puede expresar en una variedad de sistemas. Esto explica la necesidad de un estricto monitoreo general que habitualmente sólo es posible conseguir en la Unidad de Cuidados Intensivos. El apoyo de soporte permitirá preservar las funciones vitales hasta que el hígado se regenere o esté disponible un órgano para transplante.

En el paciente que se está deteriorando se requiere un catéter vesical para monitoreo horario de diuresis, una vía venosa central de triple lumen para administración de drogas y monitoreo de presión venosa central y una línea arterial para obtener muestras de sangre sin punciones repetidas

3. Manejo de las complicaciones

Sistema nervioso central

En contraste con la encefalopatía hepática observada en la cirrosis hepática la encefalopatía de la FHA posee la particularidad de desarrollar frecuentemente edema cerebral. Este se presenta en el 80% de los pacientes en encefalopatía grado IV y junto con la sepsis, es la primera causa de muerte en este subgrupo de enfermos. Los signos clínicos de hipertensión endocraneana (Tabla 4) son tardíos o pueden estar ausentes, y en general no se consideran buenos indicadores del estado cerebral. El manejo propuesto de esta complicación incluye:

Medidas generales. Se debe mantener al paciente con una elevación de la cabeza de 30º. Se debe prescindir de la sedación y en particular las benzodiazepinas. En caso de agitación se puede utilizar Propofol y como analgésico opioides como el Fentanyl. Se debe evitar al máximo la estimulación innecesaria como aspiración de secreciones. El control de la fiebre es beneficioso y hay evidencia de que la hipotermia controlada reduce el edema cerebral en estos pacientes.

Monitoreo de la PIC. El monitoreo de presión intra-craneana (PIC) es útil en el diagnóstico y tratamiento de la HEC, especialmente en pacientes en espera de trasplante. Se indica habitualmente en encefalopatía grado III y IV. Exámenes no invasivos como la tomografía axial computada de cerebro no poseen la sensibilidad suficiente para detectar edema, incluso en pacientes con PIC muy elevadas. Por esto, el monitoreo directo de la PIC es lo indicado, particularmente en los enfermos en ventilación mecánica o que cumplen criterios para transplante hepático. Es importante optimizar la coagulación antes de su instalación (con vitamina K, plasma, crioprecipitados, factor VII, etc.), dado el riesgo de hemorragia fatal que presenta (1% con instalación epidural). Los objetivos son una PIC < 20 mmHg y una PPC entre 60-80 mmHg. Pacientes con PPC < 40 mmHg por más de 2 horas o PIC > 40 mmHg sostenida tienen contraindicado el trasplante hepático por alto riesgo de daño neurológico persistente.

Medidas específicas.

- Manitol: Actúa como agente osmótico reduciendo el agua intra-cerebral. Su uso ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con IHA e HEC. Se utiliza en bolos con dosis de 0,5-1 g/kg (solución al 20%).

- Barbitúricos: Estudios no controlados muestran una reducción de la PIC usando tiopental en pacientes que no han respondido a manitol. Se debe usar cuando hay preservación del flujo cerebral. Su mecanismo de acción no es claro, pero aparentemente su principal efecto es reducir la hiperemia cerebral al disminuir el consumo de oxígeno cerebral.

- Hiperventilación: La hiperventilación disminuye la pCO2 y, con esto, el flujo cerebral. Esto reduce la PIC durante la fase hiperémica de la IHA, pero en las fases avanzadas, la hiperventilación puede agravar la isquemia cerebral. Por esto, la ventilación debe guiarse estrictamente por los cambios detectados en el monitoreo de la PIC y consumo de O2 cerebral. Puede utilizarse hiperventilación con meta de pCO2

entre 25-35 mmHg en forma transitoria para reducir alzas bruscas de la PIC, refractaria a otros tratamientos. No se recomienda de rutina.

- Cloruro de sodio hipertónico: Los pacientes con IHA y encefalopatía severa manejados con hipernatremia (145-155 mEq/l) podrían tener menor incidencia de HEC, al compararlos con pacientes en normonatremia. Sin embargo, esto no ha demostrado tener beneficio en sobrevida, por lo que se recomienda emplearlo en pacientes con alto riesgo de HEC.

- Fenitoína: Dado que las convulsiones generan hipoxia cerebral y aumentan la PIC, deben ser tratadas. Se recomienda como tratamiento y es de especial utilidad para disminuir el edema cerebral.

- Hipotermia: Aunque existe escasa literatura en pacientes que la respalde, puede ser una alternativa a emplear en pacientes con HEC refractaria a tratamiento médico, especialmente como puente para el TH y la cirugía de trasplante. La meta es una temperatura entre 33-34ºC.

Infecciones

La sepsis complica hasta el 80% de los casos de FHA y causa la muerte en el 11%. La inmunidad de los pacientes con FHA está comprometida directamente y como consecuencia de los procedimientos invasivos y accesos vasculares. Los signos clásicos de infección (fiebre y leucocitosis) están ausentes hasta en el 30% de los pacientes infectados, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento.

La detección y tratamiento precoz de la sepsis es crítica para mejorar el pronóstico. En general, el tratamiento debe guiarse por el resultado de los cultivos, que deben realizarse ante cualquier sospecha clínica. Algunos centros realizan hemocultivos seriados cada 12 horas.

Los micro-organismos que predominan son las cocáceas Gram (+), representando el 70%, siendo el *Staphylococus aureus* el más frecuente (36%). Le siguen los bacilos Gram (-), especialmente *Escherichia coli*. La infección por hongos habitualmente es más tardía y se detecta en aproximadamente un tercio de los enfermos. Lo más frecuente es la infección por *Candida*. Se debe sospechar si hay deterioro del estado de conciencia, leucocitosis persistente mayor de 20.000/uL o fiebre mantenida luego de una respuesta inicial positiva a antibióticos de amplio espectro.

Las estrategias de manejo de infecciones son variadas y no hay consenso unánime en su uso. El uso de descontaminación enteral selectiva con combinaciones de antimicrobianos (Norfloxacino 400 mg/d vo asociado a Nistatina 1.000.000 U c/6 h vo) no ha demostrado tener un beneficio adicional en aquellos pacientes en que se usa antibióticos de amplio espectro iv en forma profiláctica inicial. Si bien el desarrollo de gérmenes resistentes es un riesgo real, la tendencia actual de muchos centros es el uso precoz de antibióticos de amplio espectro, dado que el porcentaje de enfermos aptos para transplantes sube de 25% a 62% con su uso. En nuestro medio recomendamos el uso de una cefalosporina de 3ª generación inicialmente, agregando Vancomicina y/o Fluconazol según los cultivos y situación clínica.

Coagulopatías

Los trastornos de la coagulación son casi universales en la FHA y predisponen a sangrado por sitios de punción y gastro-intestinal. El trastorno se refleja en la prolongación del tiempo de protrombina (por disminución de la producción de factor I, II, V, VII, IX y X). La medición del factor V se usa regularmente en el seguimiento debido a su corta vida media y a que no se afecta por el aporte de plasma. Además, es un factor pronóstico independiente.

El manejo incluye la administración de vitamina K para excluir su déficit. La corrección del tiempo de protrombina con plasma está indicado sólo si hay sangrado activo o antes de un procedimiento invasivo. Su uso profiláctico no mejora la evolución.

La trombocitopenia bajo 50.000 plaquetas/µL requiere transfusión si hay sangrado activo. Recuentos bajo 15.000-20.000 plaquetas/µL habitualmente se manejan con transfusión profiláctica. La incidencia de hemorragia digestiva ha disminuido considerablemente con el uso de inhibidores H_2 y omeprazol. El manejo ideal de la coagulopatía requiere monitoreo con exámenes que permitan medir los componentes completos de la coagulación, como la tromboelastografía, debido a que la medición de factores individuales no se correlaciona bien con el riesgo de sangrado en estos enfermos.

Falla renal

La insuficiencia renal oligúrica se presenta en el 30% de los pacientes con encefalopatía grado IV (70% si es por paracetamol). Se asocia frecuentemente a infección por hongos y es de mal pronóstico. La medición de urea o nitrógeno ureico son malos indicadores de función renal en FHA porque su síntesis está reducida. La medición de niveles de creatinina y diuresis horaria son mejores indicadores.

En las etapas precoces predominan los factores pre-renales, particularmente la hipovolemia, compromete la perfusión tisular fundamentalmente de intestino y riñón. Se debe aportar volumen con cristaloides y glucosa para evitar la hipoglicemia. El objetivo es mantener PAM ≥ 75 mm Hg y PPC de 60-80 mm Hg. En etapas posteriores es frecuente el síndrome hepato-renal y la enfermedad tubular aguda, frecuentemente secundaria a

medicamentos (aminoglicósidos, medio de contraste, etc.). El desarrollo de síndrome hepato-renal es indicación de transplante hepático de emergencia.

Las terapias de reemplazo renal se indican con creatinina mayor de 4,5 mg/dL, hipervolemia, acidosis, hiperkalemia y necesidad de usar manitol. Los procedimientos continuos como hemofiltración arterio-venosa o veno-venosa son los de elección porque evitan hipotensión y aumentos bruscos de la PIC.

Cardiovascular y respiratorio

El perfil hemodinámico de la FHA es similar al observado en SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), con hipotensión por baja resistencia periférica y aumento del gasto cardiaco. Hay disminución de la extracción y consumo de O_2, a pesar de existir un aumento del transporte, por lo que se produce un estado de hipoxia tisular y metabolismo anaerobio. Habitualmente se requiere un catéter de arteria pulmonar para guiar el aporte de volumen, dado que hay poca correlación entre las presiones del lado derecho e izquierdo.

El manejo consiste en el uso de volumen como primera medida, seguido de drogas vasoactivas, siendo las de elección la adrenalina y noradrenalina.

La hipoxemia es frecuente y de etiología multifactorial. Entre sus causas se encuentra aspiración de contenido gástrico, neumonía, edema pulmonar, hemorragia intra-pulmonar y atelectasias. El desarrollo de *distress* respiratorio del adulto habitualmente es un evento terminal.

Cambios metabólicos

La hipoglicemia es frecuente como consecuencia de depleción de glicógeno hepático y gluconeogénesis disminuida. Debe monitorizarse la glicemia al menos cada 12 horas, corrigiendo valores menores a 100 mg/dL con glucosa iv. Habitualmente se requiere un aporte continuo de glucosa al 10%. Se debe administrar tiamina en forma rutinaria durante 3 días para evitar déficit agudo de esta vitamina al aportar infusiones de carbohidratos.

Otros trastornos metabólicos son: alcalosis respiratoria de origen central, acidosis metabólica (frecuente en FHA por paracetamol), hipofosfemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia.

La hipofosfemia es frecuente en intoxicación por paracetamol, y cuando es menor de 0,9 mg/dL puede reducir la oxigenación tisular, empeorar la encefalopatía y causar trastornos músculo-esqueléticos. Al momento de corregir la hipofosfemia debe considerarse que si se agrega insuficiencia renal, los niveles pueden subir en forma rápida.

La hipokalemia es frecuente en las etapas iniciales y puede requerir corrección agresiva. Al igual que la hiperfosfemia, debe considerarse la función renal al momento de su corrección.

Soporte nutricional

El catabolismo puede aumentar al cuádruple de lo normal. Se recomienda un aporte de 40 a 60 g de aminoácidos estándar inicialmente, aporte que puede aumentarse cada 3 días si la condición neurológica está estable. El objetivo del apoyo nutricional es aportar las calorías y proteínas necesarias para la regeneración de los hepatocitos. No hay datos suficientes actualmente para recomendar el uso de aminoácidos de cadena ramificada.

4. Trasplante hepático

El trasplante hepático es la única terapia que ha cambiado en forma categórica el pronóstico de la FHA. Actualmente, en centros de experiencia la sobrevida de los pacientes sometidos a esta intervención es mayor al 70% a 2 años. Los criterios pronósticos más utilizados son los criterios del King's College hospital de Londres desarrollados a partir de un análisis retrospectivo de 588 pacientes con FHA. Estos criterios (Tabla 5) son eficaces en predecir mortalidad y por lo tanto cuando están presentes se considera indicada la realización de un trasplante hepático. Las variables que se asocian a peor pronóstico son EH avanzada y la etiología (peor pronóstico las de causa indeterminada, HAI, Wilson, isquémica y por hongos). Por otro lado, no son candidatos a trasplante aquellos pacientes con: falla orgánica múltiple, infección no controlada, daño cerebral irreversible y neoplasia extrahepática.

5. Otras terapias de sustitución

Se han desarrollado diversas terapias de sustitución hepática este último tiempo. El método más difundido es el sistema de recirculación absorbente molecular (MARS®), sin embargo existen varios sistemas en la literatura (Prometheus®, HepaAssist®, ELAD®, MELS®, BLSS® y el AMC-BAL®). Dado que no han demostrado beneficio en el tratamiento de la IHA, no se recomiendan en el uso rutinario.

Tabla 6. Factores predictores de mortalidad en la FHA de acuerdo a los criterios del King's College Hospital (Londres).

FHA no asociada a acetaminofeno (*)	FHA asociada a acetaminofeno (**)
Criterio mayor: - Tiempo de protrombina > 100 s (INR > 6,5) independiente del grado de encefalopatía **Criterios menores** - Edad < 10 ó > 40 años - Etiología hepatitis no-A, no-B o reacción a drogas o Enfermedad de Wilson - Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía > 7 días - Tiempo de protrombina > 50 s (INR > 3,5) - Bilirrubina sérica > 17 mg/dl	**Criterio mayor:** - pH < 7,3 (independiente del grado de encefalopatía) **Criterios menores** - Tiempo de protrombina > 100 s (INR > 6,5) - Creatinina sérica > 3.4mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III o IV

** la presencia del criterio mayor o de tres criterios menores predice 100% mortalidad; ** la presencia del criterio mayor o de los dos criterios menores predice 100% mortalidad*

Referencias consultadas

1. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas 2013. Editorial IKU, Santiago de Chile.
2. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. J Clin Gastroenterol 2001;33:191-198.
3. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. The Lancet 1997;349:1081-1085.
4. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. Hepatology 2008;47:1401-1415.
5. Poniachik T J, Quera P R, Lui G A. Insuficiencia hepática fulminante. Revista médica de Chile 2002;130:191-198.
6. Zapata R, Sanhueza E, Gómez F, Contreras J, Uribe M, Humeres M, Rius M, Basaez AM, Ríos H, Delgado I, Hepp J. TLP3 – Utilidad clínica de índices pronósticos de mortalidad en 168 pacientes adultos consecutivos con insuficiencia hepática aguda en Chile (2001-2014). Gastroenterología Latinoamericana 2014;24:S116.
7. Vallbracht A, Fleischer B, Busch FW. Hepatitis A: hepatotropism and influence on myelopoiesis. Intervirology 1993;35:133-139.
8. Fleischer B, Fleischer S, Maier K, Wiedmann KH, Sacher M, Thaler H, Vallbracht A. Clonal analysis of infiltrating T lymphocytes in liver tissue in viral hepatitis A. Immunology 1990;69:14-19.
9. Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M, Fukai K, Suzuki S. Cytolytic activity of natural killer cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts. J Clin Lab Immunol 1993;40:47-60.
10. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. J Pharmacol Exp Ther 1973;187:211-217.
11. Soza A, Arrese M. Insuficiencia Hepática Aguda. Apuntes de Medicina Intensiva. Disponible en http://medicina.uc.cl.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional. Ed. Elsevier, 8ª ed. 2010:853-854.
13. Duarte I: Patología del hígado. Lecciones de Anatomía Patológica. In: Pontificia Universidad Católica de Chile, Disponible en http://medicina.uc.cl.
14. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ, 2nd, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;137:856-864, 864 e851.
15. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. J Hepatol 2010;53:492-499.

LESIONES HEPÁTICAS FOCALES Y DIFUSAS

Robinson González Donoso
Álvaro Huete Garín
Eduardo Peñailillo Toledo

Resumen

Las lesiones del parénquima hepático constituyen un conjunto heterogéneo de entidades. Usualmente tienen un curso asintomático y constituyen un hallazgo en exámenes de imagen, especialmente en ecografía abdominal. En el enfrentamiento inicial, se debe determinar si el compromiso hepático es focal o difuso. Si la lesión es focal, se debe precisar el contexto clínico del paciente (especialmente la presencia o no de daño hepático crónico) y caracterizar la lesión, en particular su carácter sólido o quístico. En el diagnóstico diferencial de lesiones focales quísticas se debe tener en cuenta el quiste simple, la enfermedad poliquística, el quiste hidatídico y el absceso hepático, entre otros, tanto en pacientes con o sin daño hepático crónico. En cambio, en las lesiones sólidas, el enfrentamiento cambiará de acuerdo al contexto clínico, puesto que en pacientes cirróticos se deben hacer todos los esfuerzos diagnósticos para descartar hepatocarcinoma. En el paciente sin daño hepático, el diagnóstico diferencial incluye al hemangioma, la hiperplasia nodular focal, el adenoma hepático, las metástasis hepáticas y el colagniocarcinoma.

Introducción

Las alteraciones del parénquima hepático constituyen un grupo heterogéneo de entidades, cada una de gran relevancia clínica, por lo que resulta útil una aproximación sistemática para su correcto enfrentamiento. Como punto de partida, es apropiado clasificarlas en lesiones hepáticas focales y difusas, sin embargo en un paciente en particular es posible identificar distintas combinaciones de ellas.

I. Lesiones hepáticas focales

Se denomina lesión focal hepática a toda lesión intrahepática que ocupe espacio, identificada por cualquier método imaginológico. En algunas ocasiones pueden llegar a ser un desafío diagnóstico, especialmente por la posibilidad de malignidad. Habitualmente son asintomáticas, encontrándose como un hallazgo en imágenes. Ocasionalmente pueden dar síntomas cuando presentan una complicación infecciosa o hemorrágica, o cuando comprimen órganos vecinos o la vía biliar.

Debido a que frecuentemente su pesquisa es en exámenes radiológicos, inicialmente resulta útil su clasificación en lesiones sólidas y no sólidas, con componente quístico. Adicionalmente, el contexto clínico en que se presentan es fundamental para el enfrentamiento diagnóstico, especialmente ante la presencia de daño hepático crónico (DHC) o de un tumor extrahepático maligno con propensión a metastizar. El combinar estos elementos permite obtener un marco racional adecuado para un correcto enfrentamiento.

A continuación se revisarán las características clínicas de las principales lesiones focales hepáticas, de acuerdo al marco racional propuesto.

Pacientes sin daño hepático crónico

1. Lesiones con componente quístico

En este grupo se encuentran principalmente los quistes simples, la enfermedad poliquística, la hidatidosis y los abscesos hepáticos. Otras causas incluyen neoplasias primarias y secundarias, patología biliar (duplicación de ductos biliares) o imágenes quísticas complejas causadas por hematomas o infartos hepáticos, entre otros.

1.1 Quiste simple

Corresponden a estructuras de pared imperceptible llenas de líquido, incomunicadas con la vía biliar. Son de tamaño variable, pudiendo alcanzar un gran diámetro. En autopsias se describe una frecuencia de hasta un 1% de la población general, con mayor frecuencia en mujeres (proporción de 1,5:1 en asintomáticos y 9:1 en sintomáticos/complicados). La localización más frecuente es en el lóbulo hepático derecho (LHD).

La gran mayoría son asintomáticos, presentando síntomas como dolor abdominal, náuseas o saciedad precoz en relación a complicaciones o cuando comprimen órganos vecinos. No obstante, ante la presencia de estos síntomas se debe considerar que pueden ser producidos por otras patologías.

Como regla general, los pacientes sintomáticos tienen quistes de mayor tamaño y estos concentran las complicaciones, dentro de las cuales las más frecuentes son la hemorragia, infección, ruptura a la cavidad peritoneal o vía biliar, o compresión de esta última.

Entre el diagnóstico diferencial del quiste simple se encuentran los abscesos, quistes hidatídicos, enfermedad poliquística, neoplasias quísticas mucinosas (con o sin carcinoma invasor) y tumores necróticos, muchas de ellas patologías de pronósticos muy variados. Es por esto que la distinción de un quiste simple de otras entidades es el elemento central en el manejo de estos pacientes, donde cobran gran importancia los estudios de imágenes.

El estudio diagnóstico inicial más útil es la ecografía abdominal. El aspecto ecográfico característico es una lesión anecogénica, homogénea, sin septos, de paredes imperceptibles y con refuerzo posterior producido por la amplificación de las ondas de ultrasonido al atravesar su contenido líquido (Figura1).

En la Tomografía Computada (TC) se muestra una lesión de densidad similar a la del agua, que no se refuerza con contraste endovenoso (Figura 1). En la Resonancia Magnética (RM), dependiendo de la secuencia, se observará en T1 una lesión hipointensa, mientras que en la secuencia T2, donde característicamente el agua se ve de mayor intensidad, esta será marcadamente hiperintensa. No se refuerza con gadolinio. Sin embargo, si la lesión inicialmente es de aspecto característico a la ecografía, no se requieren estudios complementarios.

Con respecto al manejo, la gran mayoría no requiere tratamiento ni seguimiento. Si existen dudas en el diagnóstico se recomienda estudio imaginológico o serológico (hidatidosis). Algunos recomiendan seguimiento de lesiones grandes, por ejemplo mayor a 4 cm. Si es sintomático o presentan alguna complicación, la elección es la cirugía.

1.2 Enfermedad poliquística

Cuando se detectan múltiples quistes en el parénquima hepático, se habla de enfermedad poliquística hepática. La mayoría se asocia a poliquistosis renal, constituyendo una entidad clínica denominada Enfermedad Poliquística Renal

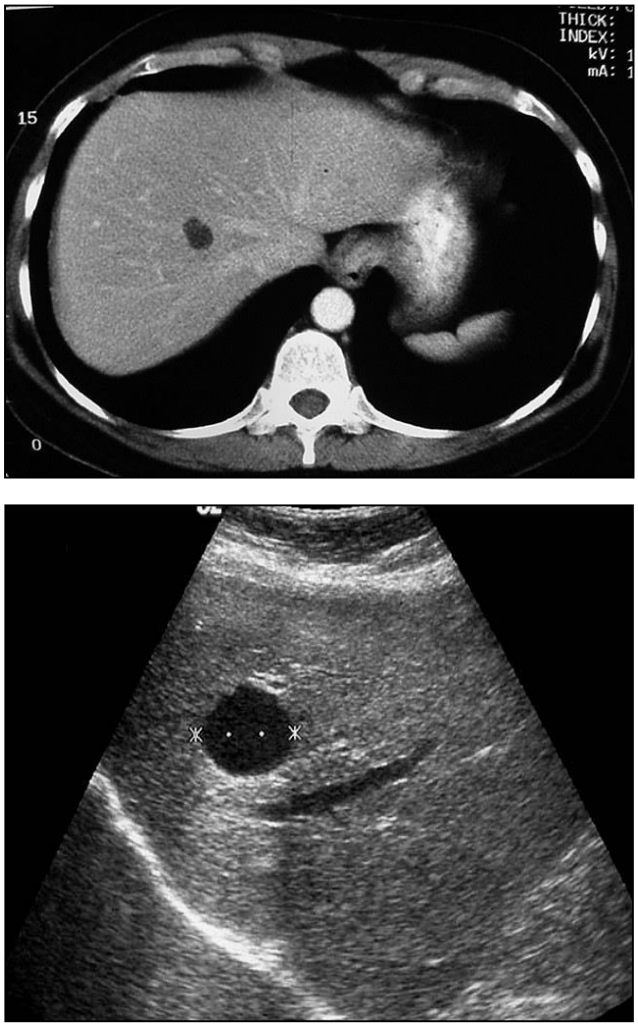


Figura 1. Quiste simple en ecografía (superior) y en TC (inferior).

Autosómica Dominante (ADPKD), más común en mujeres. En alrededor de un 5% de los casos existen lesiones en otras localizaciones extrahepáticas como páncreas o bazo. Adicionalmente, esta enfermedad ha sido asociada a otras condiciones de mayor riesgo como aneurismas cerebrales, divertículos de colon y hernias abdominales. Cuando se presenta solo la poliquistosis hepática, se habla de enfermedad poliquística hepática autosómica dominante.

Los síntomas en general están dados por el compromiso renal, presentando dolor lumbar o hematuria, pudiendo llegar a la insuficiencia renal crónica. Cuando el compromiso hepático produce síntomas, lo hace con un cuadro similar a lo descrito para quistes simples, en relación a efecto de masa o complicaciones. A diferencia de lo que ocurre en el riñón, raramente la presencia de los quistes afecta la función hepática.

Figura 2. Compromiso hepático de enfermedad poliquística en ecografía (Adaptado de Federle MP, et al).

La ecografía abdominal es la herramienta diagnóstica inicial más importante (Figura 2). En el caso de que se precise ahondar en el diagnóstico diferencial, se utilizará TC o RM (Figura 3).

Dentro del diagnóstico diferencial se encuentra la hamartomatosis biliar, la enfermedad de Caroli y metástasis quísticas, frecuentemente por GIST.

Con respecto al manejo, solo será requerido en caso de síntomas o complicaciones, siendo de elección la cirugía. De manera excepcional, se requerirá un trasplante hepático o hepato-renal.

Los hamartomas biliares son malformaciones congénitas benignas de ductos biliares de pequeño tamaño, debido a falla en la involución de ductos biliares embrionarios. Son infrecuentes y usualmente diagnosticados como hallazgo en exámenes de imagen, aunque pueden ocasionar síntomas como dolor en hipocondrio derecho. No alteran laboratorio hepático. En TC / RM se aprecian lesiones hepáticas múltiples, menores a 1,5 de diámetro, con densidad / intensidad similar al agua, esparcidas por ambos lóbulos hepáticos, bien circunscritas, no encapsuladas. Pueden tener un componente sólido además del quístico y de ello va a depender cuánto se refuerza con contraste (mayor refuerzo con más componente sólido). No se comunican con el árbol biliar (Figura 4) En ultrasonido son lesiones pequeñas, bien circunscritas, con paredes ecogénicas y contenido anecogénico. Las partes fibróticas (sólidas) son muy ecogénicas. A diferencia de la enfermedad poliquística, la hamartomatosis presenta menor número de quistes y de menor tamaño. No requieren tratamiento específico.

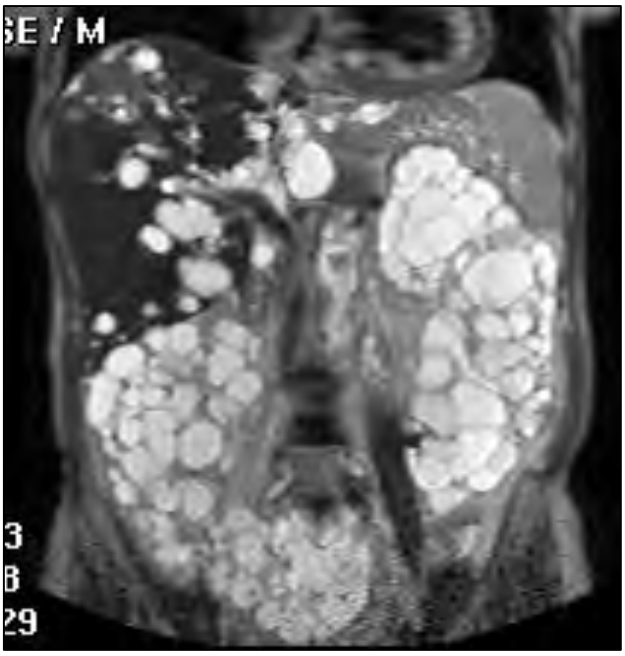


Figura 3. RM ponderada en T2 que muestra enfermedad poliquística.

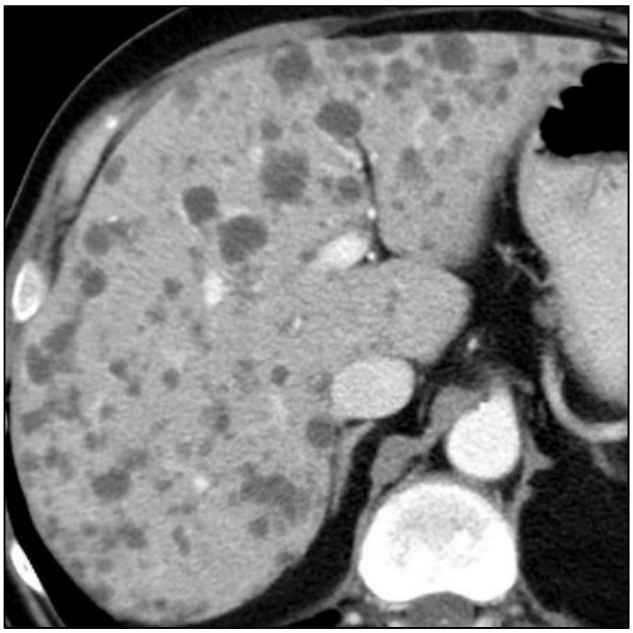


Figura 4. Hamartomatosis biliar en TC (Adaptado de Federle MP, et al).

La enfermedad de Caroli corresponde a la dilatación sacular congénita, multifocal y segmentaria de los grandes ductos biliares intrahepáticos. Generalmente con herencia autosómica recesiva, se cree que comparte la misma base genética que la enfermedad poliquística hepatorenal autosómica recesiva (mutaciones gen PKHD1). Se puede asociar a ectasias renales tubulares y fibrosis renal, y a hamartomas biliares. En estadios

iniciales tiene un curso asintomático, apareciendo síntomas en el 80% de los pacientes antes de los 30 años. Puede presentar clínica relacionada a episodios de colangitis o en contexto de hipertensión portal. En la ecografía se aprecian ductos biliares intrahepáticos dilatados, pudiendo tener cálculos. Se puede apreciar el "signo del doble cañón", que refleja un corte transversal de los ductos hepáticos dilatados adyacentes a una vena portal. En la TC se aprecian múltiples lesiones quísticas rodeadas de ductos biliares normales o dilatados, redondeadas, hipodensas que no refuerzan con contraste, salvo un punto central correspondiente a la radícula portal (*central dot sign*, Figura 5), aunque también estos pueden ser excéntricos. Este último hallazgo es característico. Los quistes se comunican con la vía biliar. En RM, a nivel intrahepático, se observan sáculos hipointensos contiguos al árbol biliar en secuencias ponderadas en T1, siendo hiperintensos en T2. Con contraste presentan el mismo signo que en TC, y usando gadoxetato se comprueba refuerzo de las estructuras quísticas en fase hepatobiliar. El tratamiento se adecúa al contexto clínico: manejo de colangitis, ácido ursodeoxicólico, descompresión del tracto biliar con derivación biliodigestiva o drenaje externo, lobectomía o segmentectomía hepática en el caso de ser localizada, pudiendo requerir trasplante hepático en el caso de ser difusa.

Figura 5. Enfermedad de Caroli en TC. Nótese los puntos centrales y excéntricos (flechas) que indican la radícula portal. (Adaptado de Tublin M, et al).

1.3 Quiste hidatídico

La hidatidosis es una zoonosis endémica en Chile y Sudamérica. Se encuentran entre los quistes adquiridos más frecuentes, provocados por el estado quístico del parásito *Echinococcus granulosus*, entre otras especies.

El embrión del *E. granulosus* es liberado en el estómago tras ser ingerido en alimentos contaminados, migra por la mucosa intestinal y se disemina a partir de las vénulas mesentéricas. El primer lugar de diseminación es el hígado, ya que muchos embriones quedan atrapados en los sinusoides hepáticos. En adultos este órgano es el más frecuentemente comprometido (66%), principalmente en su lóbulo derecho. También puede comprometer el pulmón (25%, el más común en niños) o cualquier otro órgano.

La fase inicial suele ser asintomática. Su crecimiento anual fluctúa entre 1 a 5 cm de diámetro y, cuando producen síntomas, lo hacen por efecto de masa sobre órganos vecinos, vasos linfáticos o sanguíneos, o por complicaciones como ruptura o sobreinfección bacteriana.

Su ruptura a la cavidad peritoneal puede generar una reacción anafiláctica por sus componentes alergénicos, complicación de alta letalidad. En cambio, la ruptura a la vía biliar puede producir cólico biliar, ictericia obstructiva, pancreatitis o colangitis.

El diagnóstico es por imágenes y serología. La ecografía tiene una sensibilidad de 90-95%. La apariencia más común es como un quiste complejo con membranas flotando, septos (que corresponden a paredes de vesículas hijas) o "arenilla hidatidica" ecogénica, todo lo cual puede confundirlo con un absceso o neoplasia (Figura 6). En ocasiones puede apreciarse una matriz central rodeada de vesículas hijas periféricas, dando el aspecto de una rueda dentada, patognomónico de esta entidad. Su presentación como quiste simple es la menos frecuente. Además, puede presentar calcificaciones capsulares, las que determinan grados variables de sombra acústica posterior.

A fin de certificar el diagnóstico y planificar el tratamiento, habitualmente quirúrgico, estos casos son estudiados con TC (Figura 6). La RM puede utilizarse cuando exista contraindicación al estudio de TC (ej: alergia al contraste yodado) o cuando se requiera definir una posible invasión a la vía biliar intrahepática. Al ser una lesión quística, ésta es avascular, por lo cual su contenido interno nunca demostrará realce con el uso de contraste endovenoso. Ambas técnicas pueden identificar otras complicaciones (rotura capsular o peritoneal, invasión de vena porta) o afectación de otros parénquimas. Es importante recordar que sólo la extensa calcificación difusa (capsular y central) de un quiste hidatídico es

sinónimo de lesión no viable. No puede asumirse esto en casos de existir calcificación parcial.

Con respecto a la serología, es útil para diagnóstico y seguimiento, existiendo múltiples alternativas (ELISA, IFI, etc).

El tratamiento depende de la clasificación de la enfermedad, pudiendo ser médico (albendazol) y/o quirúrgico, siendo este último el pilar fundamental.

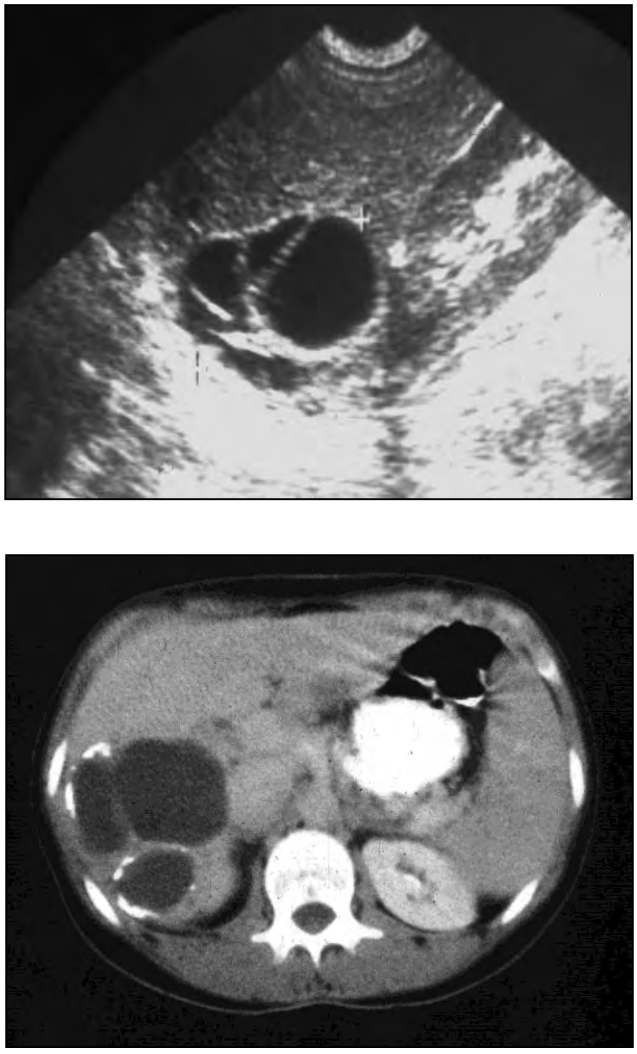


Figura 6. Quiste hidatídico en ecografía (superior) y en TC (inferior).

1.4 Absceso hepático

Corresponde a una colección de pus localizada en el parénquima, pudiendo ser piógeno (bacteriano), amebiano o micótico.

El primero ocurre generalmente como complicación de una infección bacteriana hepato-biliar (colangitis) o abdominal, como apendicitis o diverticulitis, y suele presentarse como una lesión única del lóbulo hepático derecho (LHD). Con respecto a su microbiología, los abscesos piógenos tienden a ser polimicrobianos, ocasionados por aerobios Gram negativos y anaerobios.

Los abscesos amebianos son infrecuentes, producidos por el parásito *Entamoeba histolytica*, el cual a traviesa el colon e invade el parénquima hepático por vía portal.

Los abscesos micóticos también son infrecuentes y se observan en inmunocomprometidos, diabéticos o ancianos.

El espectro sintomático es muy variado. Es importante recordar que 50% de los pacientes con abscesos bacterianos no demuestran un cuadro febril o séptico florido, presentándose como dolor abdominal y compromiso del estado general. Cuando existe fiebre, compromiso del estado general, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia, la sospecha clínica debe ser alta. Un tercio tiene ictericia. Puede presentarse ocasionalmente como fiebre prolongada o sin foco, o incluso sepsis.

El diagnóstico es clínico-imaginológico. El laboratorio muestra signos de infección (leucocitosis de predominio polimorfonuclear, PCR y VHS altas) y leve aumento de fosfatasas alcalinas y transaminasas. La ecografía suele ser el examen inicial, observando lesiones únicas o múltiples, de tamaño y forma variable, contenido heterogéneo, zonas hipo e hiperecogénicas, paredes mal definidas, con refuerzo posterior (Figura 7). Pueden simular lesiones sólidas, pero el refuerzo acústico, la ausencia de señal Doppler-color en su región central y la presencia de ecos móviles en su interior orienta a su carácter quístico.

La mayoría de los pacientes son estudiados con TC: permite certificar el carácter avascular de la lesión y definir características que orienten al manejo: ubicación, número y tamaño de lóbulos, y ventana para posible drenaje percutáneo. Muestra una lesión hipodensa rodeada por una cápsula que se refuerza con medio de contraste (Figura 7), al igual que los septos inflamatorios centrales. En la minoría de los casos pueden identificarse burbujas de gas en su interior. Los abscesos amebianos son característicamente uniloculares, de paredes muy gruesas. Todo estudio de TC para absceso hepático debe incluir la pelvis además del abdomen. El objetivo es buscar un foco séptico

abdominal bajo (diverticulitis, cáncer de colon, apendicitis), foco que puede estar en fase de resolución espontánea u organización al momento del examen.

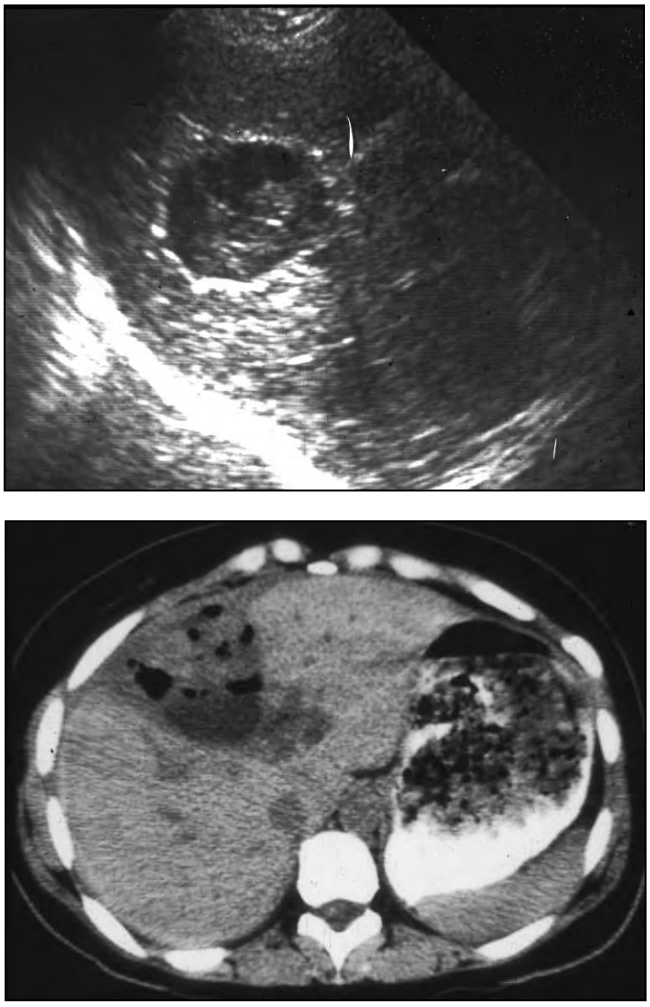


Figura 7. Absceso hepático en ecografía (superior) y en TC (inferior).

La RM entrega información similar a la TC. Se usa primordialmente cuando existe sospecha de foco biliar primario. Imágenes de colangio-RM permiten descartar un factor obstructivo biliar (coledocolitiasis, neoplasia bilio-pancreática) que pueda favorecer el desarrollo de abscesos hepáticos.

Con respecto a la etiología, la punción y el cultivo son de utilidad, junto al Gram, frotis directo, KOH y Ziehl-Neelsen. Un contenido espeso y achocolatado puede sugerir un absceso amebiano. En el caso de esta etiología, la serología puede orientar el manejo.

El enfrentamiento racional de un absceso hepático incluye exámenes generales y pruebas inmunodiagnósticas (ELISA, IgG e inmunodifusión) para etiología amebiana. La sospecha clínica de amebiasis debe ser alta en pacientes con historia de viaje reciente a áreas endémicas de alta prevalencia (Centroamérica, India, Sudeste asiático). En el caso de existir serología positiva, el tratamiento es médico con metronidazol oral. En el caso de ser negativa tiene rol la punción percutánea diagnóstica y terapéutica, con tratamiento antimicrobiano asociado acorde a la microbiología.

2. Lesiones sólidas

En el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas hepáticas es fundamental distinguir entre patologías benignas y malignas primarias o secundarias.

2.1 Hemangioma (cavernoso)

El hemangioma es el tumor benigno más frecuente del hígado, con una frecuencia en población general de 6-10%. Corresponde a una red de espacios cubiertos por tejido endotelial interconectados entre sí, no encapsulados, llenos de sangre que fluye a baja velocidad, pudiendo contener trombos en su interior. Es más frecuente en mujeres y pueden crecer durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales (ACO). Habitualmente es una lesión única, pero hasta en un quinto de los casos puede ser múltiple. Tienen un curso estable en el tiempo y rara vez crecen. Es más frecuente en el LHD.

La mayoría son asintomáticos, sin embargo, las lesiones de mayor tamaño (>6cm) o periféricas pueden infrecuentemente provocar dolor. Hemoperitoneo secundario a rotura es extremadamente raro. Coagulopatía de consumo por atropamiento de plaquetas (síndrome de Kasabach-Merritt) es una complicación infrecuente que se da en niños pequeños con hemangiomas de gran tamaño.

Figura 8. Hemangioma típico en ecografía.

En la ecografía su aspecto es variable, sin embargo es útil clasificarlos, de acuerdo a la clínica e imágenes, en hemangioma típico y atípico, ya que este último puede tratarse de una lesión maligna.

El hemangioma típico es una lesión única, de contenido ecogénico y homogéneo, redondeada, bordes bien definidos, sin halo periférico, con refuerzo posterior, en un paciente sin daño hepático crónico (DHC), sin historia de cáncer y asintomático, con examen físico y laboratorio normal (Figura 8).

El hemangioma atípico corresponde a todo hemangioma que no cumpla los criterios mencionados previamente. Esta lesión requiere estudios adicionales de imágenes, como TC o RM. Se recomienda RM en pacientes jóvenes, menores de 45 años, para evitar la carga de radiación asociada a estudio de TC multifásico.

En la TC se aprecia una masa hipodensa, o hiperdensa si hay hígado graso, lobulada, bien delimitada, con un patrón de llenado típico con medio de contraste (Figura 9). En fase arterial hay refuerzo periférico, nodular o globular, discontinuo. Progresa en forma centrípeta, de tal manera que en fase venosa se aprecia llenado progresivo hasta ser uniforme, isodenso a los vasos sanguíneos. Importante destacar que en hemangiomas gigantes (>10cm de diámetro) en fase venosa podría no lograrse un llene completo. Este patrón refleja el bajo flujo sanguíneo de las lesiones.

En la RM se aprecia una lesión hipointensa en T1, marcadamente hiperintensa en T2, con un patrón de llenado con gadolinio similar a la TC.

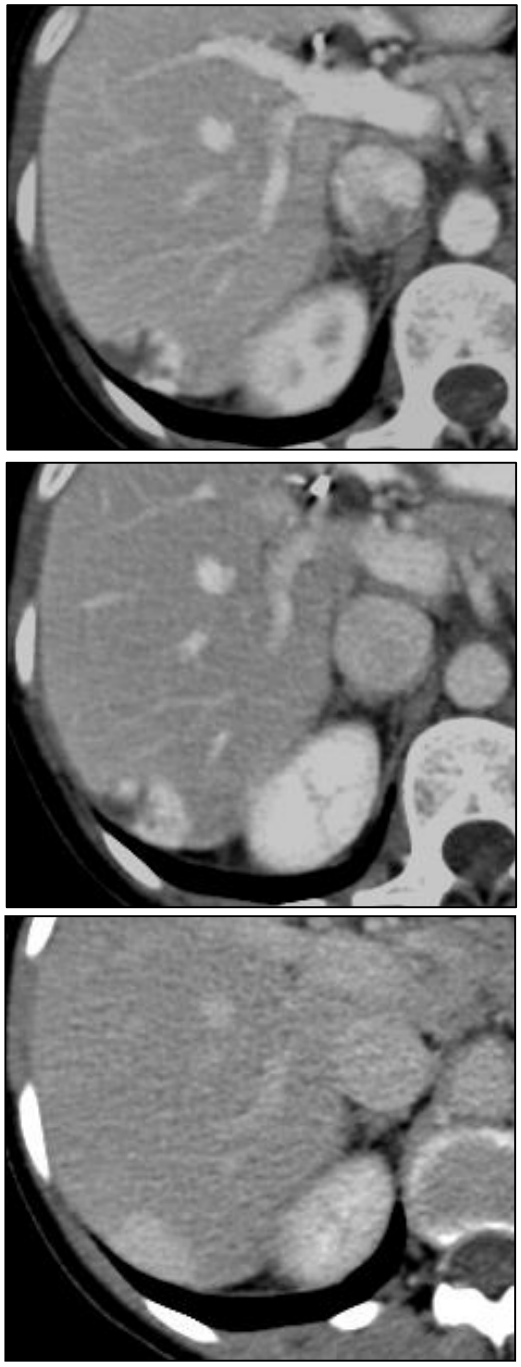


Figura 9. Patrón de llenado típico de hemangioma a la TC.

Con respecto al manejo, en el hemangioma típico es conservador, sin biopsia ni control posterior, sin riesgo relevante de sangrado y ni malignización. La lesión atípica en cambio, requiere mayor estudio. En caso de corresponder a un hemangioma, tendrá características típicas en TC o RM. Los restantes casos habitualmente corresponderán a hiperplasias nodulares focales o áreas de esteatosis focal, ambas lesiones benignas, especialmente al estudiar pacientes jóvenes y asintomáticos. Las dos lesiones malignas que ecográficamente

pueden ser idénticas al hemangioma son el hepatocarcinoma y las metástasis de tumores neuroendocrinos (carcinoide, tumor de islotes de Langerhans). El hepatocarcinoma es fácilmente reconocible como tal cuando existe cirrosis acompañante, pero puede confundirse con hemangioma en casos de hepatitis crónica o fibrosis leve, sin alteración de la morfología hepática que oriente al imaginólogo realizando el estudio. La correlación con los antecedentes clínicos es fundamental para orientar la conducta posterior en estos casos.

2.2 Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF) es una lesión benigna frecuente, que consiste en nódulos focales de hepatocitos normales, células de Kuppfer y ductos biliares, con fibrosis central estrellada y finos tabiques irradiados a la periferia, que contiene una arteria anormalmente grande. Es el tumor hepatocelular benigno más frecuente, ocurre en ambos sexos, a cualquier edad, sin embargo es más frecuente en mujeres (8 o 9:1), durante la tercera y cuarta década de la vida. Es benigna y no tiene relación etiológica con los ACO. Suele ser de localización subcapsular, no encapsulada, bien circunscrita, generalmente única, múltiple en el 20% de los casos.

Habitualmente es asintomática, pudiendo presentarse como masa abdominal palpable en lesiones gigantes. Las complicaciones son extremadamente infrecuentes, incluyendo la hemorragia, a pesar de su carácter vascularizado. Sin embargo, el puncionarlas sí se asocia a alto riesgo de sangrado, incluso masivo. Puede alterar levemente las pruebas hepáticas.

El diagnóstico es imaginológico. Habitualmente es un hallazgo ecográfico inespecífico encontrado en mujeres jóvenes. La RM es la técnica de elección para realizar el diagnóstico de certeza, aprovechando la resolución por contraste de la técnica y la ausencia de radiación ionizante, ideal considerando la edad de los pacientes estudiados.

En la ecografía es una lesión generalmente homogénea de ecogenicidad variable (isoecogénica en 45%), visualizando la cicatriz central solo en 20% de los casos, por lo que es difícil distinguirla de adenomas o lesiones malignas. Con Doppler-color se puede apreciar el flujo arterial en el centro de la lesión.

En la TC se aprecia una lesión isodensa, volviéndose hiperdensa con fase arterial e isodensa en fase portal (lavado rápido). En un tercio de ellos se puede ver realce tardío de la cicatriz (Figura 10). Dado que la mayor parte de los estudios de TC del abdomen se realizan en fase portal, la mayor parte de estas lesiones pasarán desapercibidas durante estos exámenes.

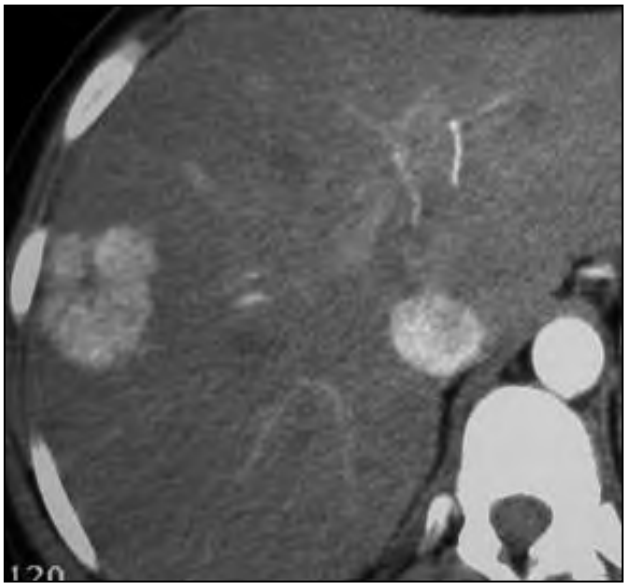


Figura 10. Hiperplasia nodular focal en TC, fase arterial.

En la RM se puede ver una lesión isointensa en T1 y T2, con cicatriz central hiperintensa en T2 (edema o vasos). El patrón de llenado es similar al TC. A diferencia de la TC, todo estudio de RM abdominal tiene una fase arterial por lo que estas lesiones serán detectadas, incluso incidentalmente cuando se hagan estudios por otras indicaciones.

Respecto al manejo, si el diagnóstico es claro no se biopsia ni se realiza seguimiento. Sin embargo, debe diferenciarse claramente del adenoma. Si hay duda puede estudiarse con cintigrama hepático (50% de rendimiento en la diferenciación de HNF vs adenoma) o realizarse estudio de RM con contrastes hepato-específicos en caso de existir disponibilidad.

2.3 Adenoma hepático

Es una lesión benigna, muy poco común, consistente en proliferación de hepatocitos sin atipias, aunque típicamente más grandes que hepatocitos normales, encapsulada, sin ductos biliares ni células de Kuppfer. Es más frecuente en mujeres, con promedio de edad de 35 años, especialmente en usuarias de ACO (aumenta 29 veces su incidencia). También tiene relación etiológica con algunas enfermedades de depósito de glicógeno (Tipo I y Tipo III), algunas mutaciones y el embarazo. Es potencialmente maligno, con un riesgo de malignización difícil de precisar, estimado en 1 a 4%, pudiendo llegar hasta 13%, en periodos variables de seguimiento, de 2 a 7 años según los casos reportados.

Dentro de las complicaciones, la hemorragia es muy común (>50%), provocando dolor epigástrico o en hipocrondrio derecho, que puede ser severo de inicio súbito. También pueden

provocar dolor por compresión o necrosis. Se pueden presentar incluso con compromiso hemodinámico por ruptura al peritoneo, cuadro de alta letalidad. Normalmente no alteran pruebas hepáticas ni alfafetoproteina. Si el tumor crece o se eleva la alfafetoproteína se debe sospechar malignización.

La ecografía no es específica, puede tener un aspecto heterogéneo por hemorragia intratumoral. Cerca de 50% de estos tumores son hiperecogénicos por acumulación de lípido intracelular.

La TC es el examen más útil en casos que se presentan con sangrado agudo, mostrando una lesión bien delimitada, que presenta focos espontáneamente hiperdensos por hemorragia intratumoral (Figura 11). Al igual que la HNF presentará carácter hipervascular en zonas viables del tumor, pero con lavado a hipodensidad en cortes tardíos. Con frecuencia los adenomas son esteatósicos, presentando baja densidad en TC por la acumulación de vacuolas lipídicas intracelulares. La RM es el examen de elección para estudiar estas lesiones en pacientes asintomáticos. La presencia de grasa intracelular, detectable en secuencias fuera de fase, asociado a hiperseñal heterogénea en T2 permite distinguir este tumor de una HNF. La presencia de focos hemorrágicos también orienta a su diagnóstico. Hay que recordar que estos tumores pueden confundirse con hepatocarcinoma en higado sano. En el cintigrama se observa una lesión fría que no capta sulfuro coloide, ya que no tiene células de Kuppfer, las principales células funcionales del sistema retículo endotelial, que van a captar el radioisótopo.

Figura 11. Adenoma hepático en TC.

Con respecto al tratamiento, en general se recomienda su resección quirúrgica, si bien en la actualidad adenomas menores de 4 cm y predominantemente esteatósicos pueden ser controlados en forma evolutiva puesto que presentan una bajísima tasa de hemorragia a largo plazo.

2.4 Metástasis

Son los tumores malignos más frecuentes en pacientes sin DHC, teniendo su origen en primarios gastrointestinales (estómago, vesícula, páncreas, colorrectal), mama y pulmón. Se pueden clasificar de acuerdo a su vascularización (que repercute en su aspecto imaginológico) en hipovasculares e hipervasculares. Dentro de las primeras se encuentras metástasis de primarios gastrointestinales, páncreas, pulmón y la mayoría de los cánceres de mama, además de tumores uterinos, vesicales y linfomas. Dentro de las metástasis hipervasculares, se encuentran aquellas de tumores neuroendocrinos, carcinoma de células renales, tiroides, sarcomas, melanomas y algunos cánceres mamarios.

La clínica está dada por el tamaño, número, presencia de complicaciones y la enfermedad de base. Pueden ser asintomáticas o presentarse con dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia sensible, baja de peso, ictercia o ascitis. Pueden alterar la función hepática, aunque es normal en el 25-50% de los pacientes.

En general son lesiones múltiples, con aspecto imaginológico muy variable, de acuerdo al tipo histológico y grado de necrosis o hemorragia. En ecografía en general son lesiones sólidas únicas o múltiples, hipoecogénicas (usualmente de tumores hipovasculares), con centro de mayor ecogenicidad (lesiones en "ojo de buey" o "*target*"), pero pueden ser hiperecogénicas en el caso de hipervasculares o del tracto gastrointestinal. TC o RM van a ser orientadores en ciertos casos (Figura 12). La clave diagnóstica está en múltiples lesiones esparcidas en todo el parénquima en una distribución al azar. Aquellas hipovasculares tienen un centro de baja densidad / intensidad que se refuerza periféricamente o en target (con contraste respectivo), pero incluso con refuerzo siguen teniendo menor densidad / intensidad. El centro no refuerza debido a necrosis tumoral por crecimiento rápido. Dado que se obtiene refuerzo se confirma el carácter sólido de estas lesiones. Las metástasis hipervasculares son hiperdensas / hiperintensas en fase arterial. Puede haber componente quístico. Un examen de utilidad a modo de screening de cuerpo completo es el PET/CT, que identifica las metástasis como tumores ávidos por fluorodeoxiglucosa, y puede detectar el primario u otros sitios de diseminación.

El manejo va a ser el específico de cada patología, de acuerdo a la lesión primaria.

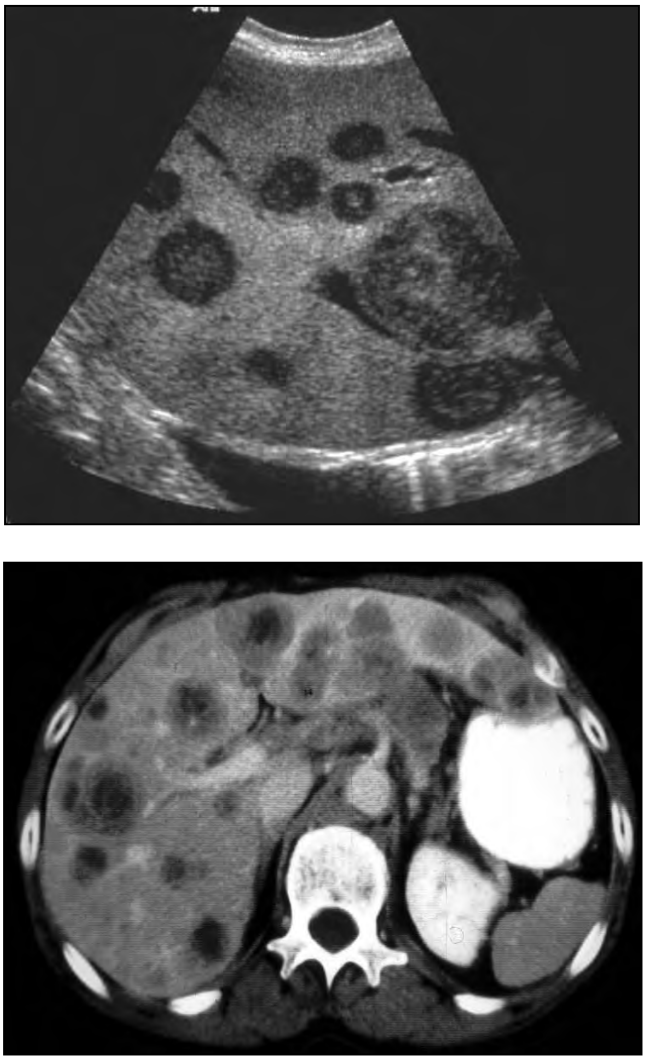


Figura 12. Metástasis hepáticas en ecografía (superior) y TC (inferior).

Mención especial merece el linfoma hepático. Corresponde a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de tejidos linfoides, usualmente dividida en Linfoma de Hodgkin (LH) y No-Hodgkin (LNH), siendo más frecuente este último en hígado. El linfoma primario hepático es extremadamente infrecuente, siendo el compromiso secundario mucho más común (hasta 50% de los pacientes con LH y LNH), lo que refleja la naturaleza sistémica de la enfermedad y la relación anatómica y fisiológica del hígado con el sistema linfático. Pacientes de riesgo incluyen aquellos con VIH en etapas avanzadas y trasplantados. En ecografía puede presentarse con compromiso hepático difuso, muchas veces indistinguible de esteatosis o hígado normal, o visualizando innumerables focos hipoecogénicos, de milímetros de diámetro, con patrón miliar y localización periportal. Puede presentarse además de forma focal, como múltiples lesiones hipoecogénicas bien definidas, en linfomas de mayor agresividad (Figura 13). En TC puede tener también este patrón difuso, o presentarse como lesiones múltiples hipodensas, bien definidas, que se comportan como metástasis hipovasculares. En RM son hipointensas en T1 y focal o difusamente hiperintensa en T2. El manejo debe ser interdisciplinario, con un rol central de la quimioterapia.

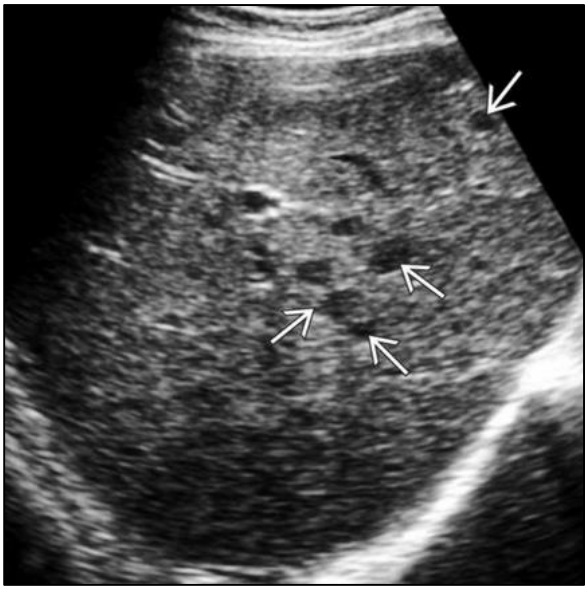


Figura 13. Linfoma hepático. Ecografía abdominal que muestra el hígado en corte transversal, donde se identifican múltiples lesiones hipoecogénicas pequeñas de distribución periportal (flechas) compatibles con depósitos linfoides. (Adaptado de Antonio GE, et al).

2.5 Colangiocarcinoma

Es el adenocarcinoma originado en las vías biliares, correspondiendo al 15% de los tumores primarios hepáticos, pero menos del 3% de los primarios gastrointestinales. En Chile es una patología infrecuente, pero se desconocen datos exactos de su prevalencia. Alcanza su mayor incidencia entre los 50 y 70 años. Entre los factores de riesgo se encuentran patologías congénitas de las vías biliares (quistes de colédoco, Enf. de Caroli), la colangitis esclerosante primaria (CEP), el tabaco, alcohol y la hepatolitiasis. Es el segundo tumor hepático maligno más frecuente en pacientes con cirrosis.

La sintomatología está dada fundamentalmente por el tipo de tumor (intrahepático periférico versus intrahepático central o tumor de Klatskin) pudiendo presentarse con obstrucción biliar

de grado variable, síntomas constitucionales y dolor abdominal, teniendo como diagnóstico diferencial la coledocolitiasis, estenosis benignas de la vía biliar y neoplasias malignas de estructuras adyacentes, como vesícula biliar o páncreas.

El estudio imaginológico es fundamental para el diagnóstico. Su imagen característica en la TC se muestra en la Figura 14. La variante periférica se presenta como una masa hipovascular, con realce anular precoz y llene progresivo de sus regiones centrales secundario a desmoplasia tumoral. Esta característica también es compartida por metástasis de adenocarcinomas extrahepáticos, especialmente de origen pancreático, vesicular y mamario. Para el estudio del compromiso de la vía biliar el examen de elección es la colangiografía por RM, especialmente para la variedad de tipo Klatskin. Adicionalmente, se puede determinar el compromiso extrahepático con PET-CT.

Pueden ser de utilidad marcadores tumorales como el CEA y CA 19-9, sobre todo en la vigilancia de pacientes de riesgo, por ejemplo aquellos con CEP.

Figura 14. Colangiocarcinoma en TC.

Respecto al manejo, se debe tener en cuenta que la mayoría son diagnosticados en etapas irresecables (50-90%), cobrando importancia las terapias paliativas. Entre las opciones de tratamiento se encuentran resección quirúrgica, con o sin quimioterapia o radioterapia adyuvante, derivaciones biliodigestivas o stent biliares para descomprimir la vía biliar, y el trasplante hepático.

Pacientes con daño hepático crónico

1. Lesiones no sólidas

La caracterización de estas lesiones es similar a pacientes sin DHC, descrito en el apartado previo.

2. Lesiones sólidas

En este caso, el antecedente de DHC configura un nuevo escenario clínico, dada la alta frecuencia del hepatocarcinoma, el cual siempre debe ser descartado.

2.1 Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor maligno primario hepático más frecuente (80-90% de los tumores hepáticos). Tiene una distribución geográfica heterogénea, con alta prevalencia en África y Asia, y baja en América y Europa. Alcanza su prevalencia más alta a los 70 años de edad. Es más frecuente en hombres, siendo en ellos el quinto cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer (séptimo y sexto en mujeres respectivamente). La incidencia ha tenido un aumento sostenido en los últimos años. En nuestro país el hepatocarcinoma tiene una incidencia baja (5 a 10 casos por 100000 habitantes) y es la quinta causa de muerte por cáncer (2010), alcanzando un 4-5% de los pacientes hospitalizados por cirrosis.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de HCC el más importante es el DHC. El 90% de estos tumores ocurren en pacientes con esta enfermedad y su aparición agrava severamente su pronóstico.

Otro factor de riesgo importante es la infección crónica por virus hepatitis B (VHB) y virus hepatitis C (VHC), siendo este último de mayor importancia en países desarrollados. El mecanismo patogénico por el cual el VHC favorece el desarrollo del HCC no está del todo dilucidado, pero se postulan varios mecanismos, entre ellos el aumento de la inflamación y recambio celular, *downregulation* de genes supresores de tumores y acumulación de la proteína del *core* viral. El HCC por VHC ocurre en hígado cirrótico, con incidencia de 3-4% anual (20% a 5 años).

Adicionalmente, la hemocromatosis, el consumo de alcohol, los ACO y las aflatoxinas han sido asociadas al desarrollo de HCC.

Figura 15. Hepatocarcinoma en ecografía (superior) y TC (inferior).

En general si se detecta en etapa sintomática tiene mal pronóstico, de hecho actualmente el 70% se detecta en fase incurable. El cuadro clínico incluye dolor en cuadrante superior derecho, CEG, baja de peso y descompensación de función hepática.

Es posible el diagnóstico del HCC en estadios tempranos con alcance curativo en pacientes con DHC por medio del tamizaje periódico, cada 6 meses, con ecografía abdominal y alfafetoproteína (AFP).

Las imágenes ecográficas sugerentes de HCC incluyen lesiones de márgenes poco definidos, con ecos irregulares en su interior (Figura 15). Ante su sospecha, el estudio complementario de elección es una RM contrastada o una TC dinámica (Figura 15). Si la imagen es típica (hipervascularidad arterial con lavado a hipodensidad / hipointensidad en fase venosa o tardía), no es necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico. La presencia de trombosis tumoral de vena porta o de venas suprahepáticas es frecuente en estadios avanzados e impide realizar tratamientos con intención curativa.

Con respecto a su tratamiento, las terapias curativas incluyen la resección quirúrgica y la ablación por alcoholización y radiofrecuencia en tumores pequeños, menores de 2 – 3 cm. Sin embargo, en pacientes con DHC el trasplante hepático constituye la única terapia definitiva.

Entre las terapias paliativas se encuentran la embolización, quimioembolización, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, entre otros.

Esta es una enfermedad prevenible al evitar o tratar la enfermedad de base. En ese sentido ha sido útil la vacuna para VHB.

II. Lesiones hepáticas difusas

Como su nombre lo indica, corresponden a lesiones que abarcan el parénquima hepático en su totalidad. Dentro de ellas se encuentran alteraciones morfológicas sugerentes de cirrosis, la esteatosis hepática difusa y las metástasis.

1. Cirrosis

La cirrosis es la vía final común a toda injuria hepática crónica, representando un estado tardío de fibrosis, con distorsión de la arquitectura hepática y nódulos de regeneración. Siendo un tema de gran extensión, que será tratado en un capítulo aparte, merece ser considerado dentro del grupo de las lesiones hepáticas difusas, pudiendo coexistir con otras lesiones, siendo el carcinoma hepatocelular una de las más relevantes a considerar.

Dado que representa, como se mencionó anteriormente, una respuesta estereotipada al daño crónico, presenta un gran número de causas, encontrándose entre las más frecuentes las hepatitis virales crónicas (B y C principalmente), consumo crónico de alcohol, hemocromatosis, hígado graso no alcohólico y todo su espectro de condiciones (NAFLD) y hemocromatosis. Otras causas incluyen la hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria y secundaria, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina y medicamentos como el metotrexato y la isoniazida, entre otros.

El espectro clínico de la enfermedad es muy variado, desde ausencia de síntomas, pasando por síntomas inespecíficos como anorexia, fatiga y baja de peso, hasta un gran número de complicaciones, incluyendo entre las principales la encefalopatía hepática y aquellas derivadas de la hipertensión portal, como ascitis, síndrome hépato-renal, hemorragia digestiva por ruptura de várices esofágicas y peritonitis bacteriana espontánea. En el examen físico aparecen estigmas clásicos que deben ser buscados dirigidamente en todo paciente en que se sospeche el

diagnóstico, incluyendo telangectasias aracniformes, palma hepática (eritema y atrofia tenar e hipotenar), acropaquia, uñas de Terry, contractura de Dupuytren, ginecomastia, distribución ginecoide del vello corporal, atrofia testicular y cabeza de medusa, entre otros.

Con respecto al laboratorio, puede haber elevación moderada de transaminasas, fosfatasas alcalinas o gama glutamil transpeptidasa (GGT), hemograma con trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y/o anemia, además de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, INR elevado o TP disminuido y finalmente hiponatremia y disminución del clearance de creatinina en relación a determinadas complicaciones.

En un paciente con sospecha de cirrosis se solicitan estudios imaginológicos de forma habitual, no sólo para evaluación del parénquima hepático, sino para búsqueda de imágenes sugerentes de hepatocarcinoma y otros hallazgos extrahepáticos que sugieran el diagnóstico, como ascitis, várices en circulación hepatoesplénica, esplenomegalia o trombosis de vena hepática o portal. El primer examen de imagen solicitado típicamente es la ecografía por ser un método disponible, no invasivo, bien tolerado y que entrega mucha información. En los estadios iniciales solo se observa aumento de ecogenicidad, pudiendo confundirse con esteatosis. Conforme progresa la alteración de la arquitectura, puede observarse disminución en el tamaño y nodularidad e irregularidad de la superficie. Puede haber atrofia del lóbulo derecho e hipertrofia del izquierdo o caudado (Figura 16). El aumento del diámetro de la vena porta, la presencia de colaterales y disminución del flujo Doppler en la circulación portal sugieren hipertensión portal. El hallazgo de un nódulo amerita un esfuerzo diagnóstico con otras técnicas de imagen para descartar hepatocarcinoma.

En la TC pueden encontrarse hallazgos similares, principalmente nodularidad hepática, atrofia de LHD e hipertrofia del caudado, ascitis, várices y *shunts* arterioportales y portovenosos, y trombosis portal (Figura 17).

En RM pueden encontrarse los mismos hallazgos antes descritos, sin embargo provee información adicional: puede revelar sobrecarga de hierro estimando la cantidad de hierro en el parénquima, y en angiografía tiene mayor sensibilidad que la ultrasonografía para trombosis de vena portal. A diferencia de la TAC en fase portal, puede determinar el volumen y dirección de flujo en la vena porta. Se puede visualizar cambios fibróticos y esteatosis.

El tratamiento es complejo y multidisciplinario, adecuado al estadio de la enfermedad y la presencia de complicaciones. Será discutido en detalle en el capítulo correspondiente.

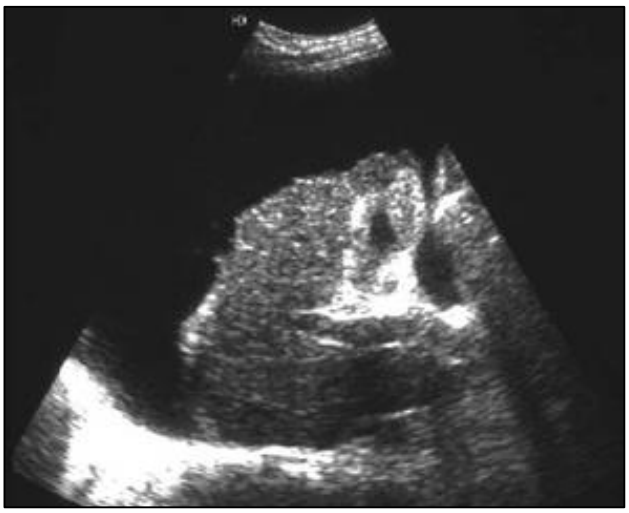


Figura 16. Cirrosis en ecografía abdominal. Nótese la ascitis que rodea al hígado.

Figura 17. Cirrosis en TC. Nótese el hallazgo de esplenomegalia, lo que refleja hipertensión portal.

2. Esteatosis hepática

La esteatosis hepática es la complicación metabólica de una variedad de injurias tóxicas, isquémicas o infecciosas al parénquima hepático, caracterizada histológicamente por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. Su etiología es variada, pudiendo estar explicada por desequilibrios metabólicos como Diabetes Mellitus, obesidad e hiperlipidemia, síndromes malabsortivos y desnutrición proteica, enfermedad inflamatoria intestinal, nutrición parenteral y fibrosis quística. También puede deberse a toxinas, siendo el alcohol la más relevante. Puede estar además en contexto de uso de fármacos como salicilatos, corticoides, antriretrovirales y amiodarona, entre otros. Se habla de enfermedad hepática grasa no alcohólica

(NAFLD - *Nonalcoholic fatty liver disease*) en la presencia de esteatosis sin otras causas conocidas de acumulación de lípidos. Esto puede estar o no acompañado de inflamación o fibrosis. Es subdividida en hígado graso no alcohólico (NAFL - *Nonalcoholic fatty liver*) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH – *Nonalcoholic steatohepatitis*) de acuerdo a la ausencia o presencia de inflamación significativa. Ésta última puede tomar un curso progresivo hacia la cirrosis. Su importancia radica en que, en países occidentales, la esteatosis es la causa más común de daño hepático crónico.

Con respecto a la presentación clínica, usualmente es asintomática, pudiendo debutar con moderada alteración de pruebas hepáticas o hallazgos sugerentes de esteatosis en ecografía. En diabéticos u obesos puede presentarse como hepatomegalia. En alcohólicos puede debutar de forma aguda en hasta 2/3 de los casos, con dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. Las esteatohepatitis de cualquier etiología pueden alterar profundamente el perfil hepático. En los pacientes en que la enfermedad progresa a la cirrosis, paulatinamente irá apareciendo la clínica propia de daño hepático crónico o sus complicaciones.

La ecografía abdominal es, en general, el examen por el cual se pesquisan alteraciones sugerentes de esteatosis. Se aprecia un hígado aumentado de tamaño y ecogenicidad, más hiperecogénico hacia anterior producto de que la transmisión del sonido se altera y disminuye hacia posterior. Por lo mismo, el riñón (ubicado hacia posterior) se verá marcadamente hipoecogénico (*black kidney sign*). Se dificulta la visión de vasos suprahepáticos y portales. Importante tener en cuenta que el aspecto de la fibrosis hepática puede ser muy similar, lo que dificulta la vigilancia en el tiempo de la esteatosis. En la TC, el hígado se aprecia más hipodenso, con menor densidad que el bazo (normalmente debiese ser algo mayor). La atenuación es inversamente proporcional al grado de esteatosis. Los vasos intrahepáticos se aprecian con mayor detalle. En RM se cuenta con herramientas para la cuantificación del grado de esteatosis. Se observa disminución de la intensidad de señal en secuencias *gradient echo* fase opuesta ponderadas en T1, lo que constituye la mejor pista diagnóstica. Importante destacar que ambas modalidades de estudio no son lo suficientemente sensibles para detectar inflamación ni fibrosis. En todas las modalidades de imagen se aprecia la indemnidad de la vasculatura hepática, concepto fundamental a tener en cuenta para distinguirla de otras lesiones que pudiesen tener un aspecto similar.

En el diagnóstico diferencial de lesiones difusas se encuentra la infiltración por linfoma, que puede ser indistinguible de la esteatosis, pero con distorsión de vasos y ductos biliares si es que hay un tumor confluente. Las hepatitis y las infecciones oportunistas pueden simular los hallazgos, pero el cuadro clínico habitualmente da la pista.

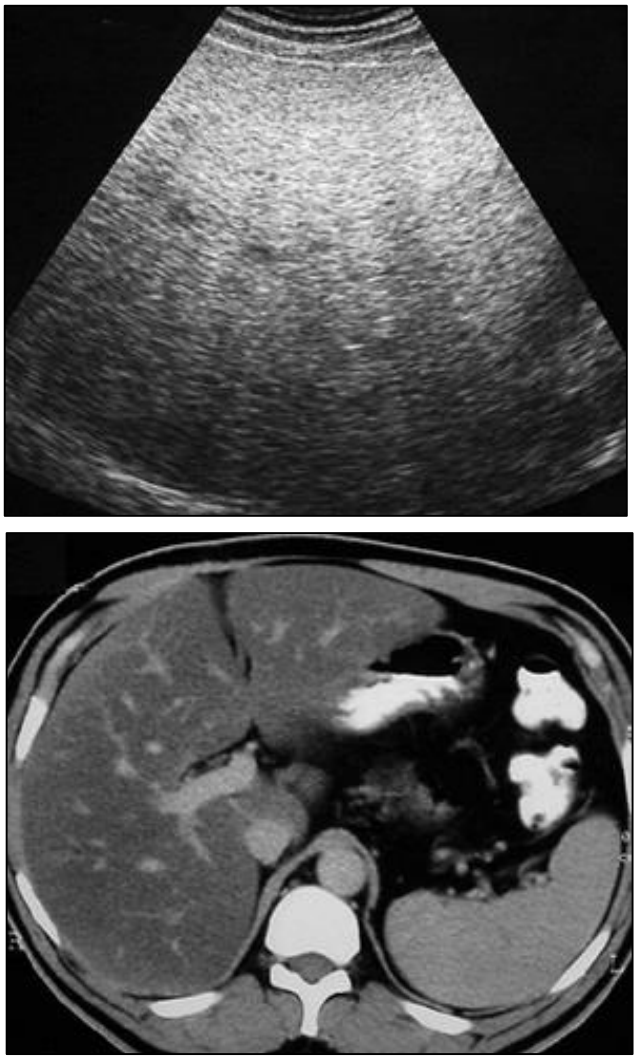


Figura 18. Esteatosis hepática en ecografía (superior) y TC (inferior).

La esteatosis hepática también puede ser focal o multifocal. Puede comprometer lóbulos, segmentos (por ejemplo segmento IV) y seguir los vasos hepáticos, ligamentos y fisuras (esto ayuda en el diagnóstico diferencial), pero también puede constituir lesiones esféricas que simulan metástasis, tumores primarios (hepatocarcinoma, adenoma, angiomiolipoma) o abscesos. El hallazgo clave, como ya se mencionó, es la presencia de vasos normales que cursan a través de la lesión, en todas las modalidades de imagen. La lesión no presenta efecto de masa y es de bordes geográficos. Distinguir de la deposición de grasa pericava, variante normal.

El tratamiento es dirigido al agente causal, y va a depender de la presencia o no de daño hepático crónico y comorbilidades. Será tratado en un capítulo aparte.

De modo general, al momento de enfrentarse a una lesión hepática (usualmente como hallazgo ecográfico) se debe determinar el carácter focal o difuso de la misma y situarse en el contexto clínico del paciente. En el caso de las lesiones focales se debe caracterizar la lesión y determinar si es sólida, o con algún componente quístico, además de determinar un diagnóstico probable y su diagnóstico diferencial. Con una probabilidad post test (ecografía) alta y con una lesión benigna de historia natural conocida y con bajo riesgo de complicaciones, no se requiere avanzar en el estudio. Sin embargo, serán requeridas técnicas complementarias de imagen (RM, TC) de mayor poder diagnóstico, ante duda diagnóstica o para caracterizar lesiones cuya historia natural o riesgo de complicaciones supongan realizar un manejo activo o signifiquen un pronóstico ominoso para el paciente (Figura 19). Para esto se debe tener un conocimiento adecuado de todos estos aspectos en cada una de las lesiones hepáticas, garantizando un uso eficiente de los recursos diagnósticos y terapéuticos.

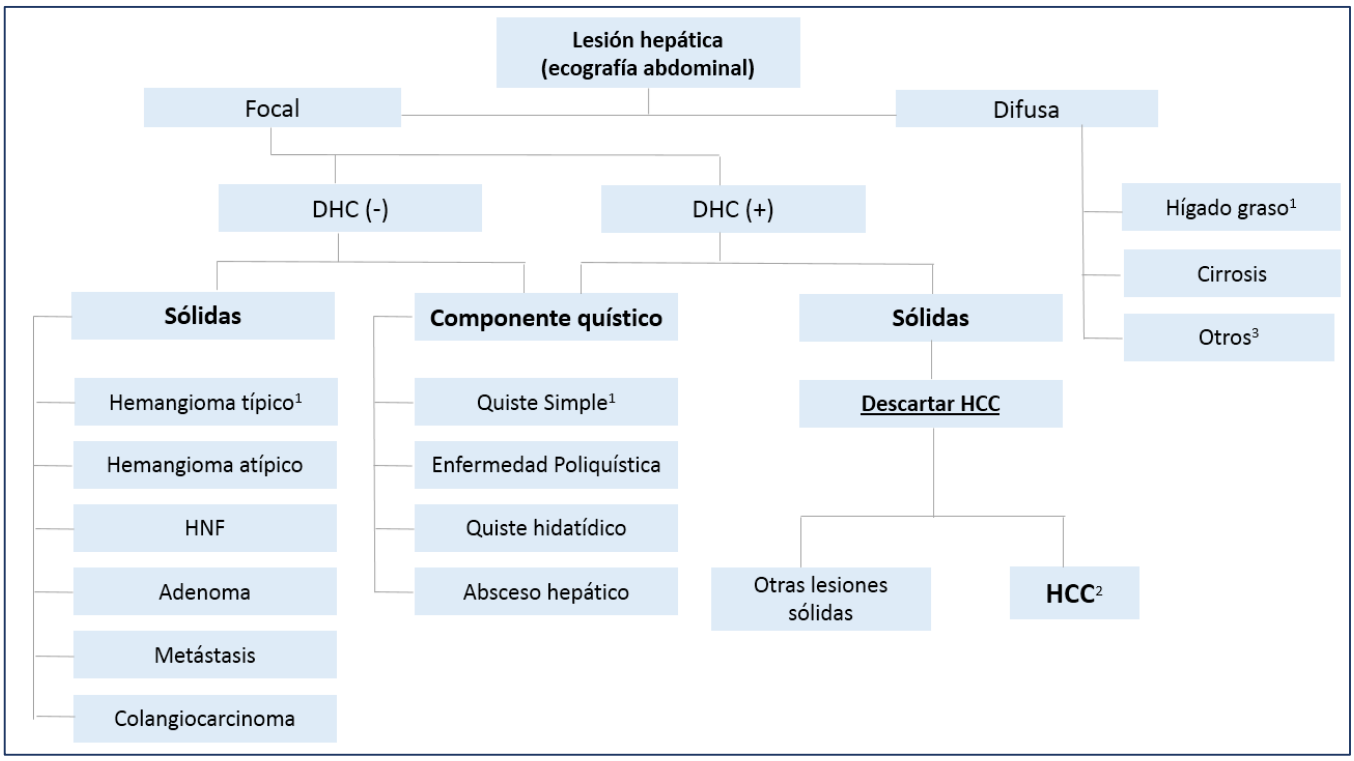


Figura 19. Algoritmo de enfrentamiento de lesiones hepáticas. En la evaluación ecográfica inicial, precozmente se debe establecer el carácter focal o difuso de la lesión. Si ésta es focal, se debe precisar el contexto clínico y las características de la lesión. (1) El hemangioma típico y el quiste simple pueden no requerir técnicas avanzadas de imagen (TC/RM) si el diagnóstico es claro. Lo mismo ocurre con el hígado graso. Las otras lesiones usualmente requieren de TC o RM para su caracterización, en especial en el proceso de descarte de hepatocarcinoma (HCC). (2) El HCC infrecuentemente puede presentarse en pacientes sin daño hepático crónico (DHC). (3) En el diagnóstico diferencial de lesiones difusas, considerar al linfoma hepático. HNF: hiperplasia nodular focal. HCC: hepatocarcinoma. DHC: daño hepático crónico.

Referencias consultadas

1. Regev A, Reddy K Rajender. Diagnosis and management of cystic lesions of the liver. Uptodate, 2014. [Consultado el 30 de enero de 2015].
2. Shaked O, Siegelman E, Olthoff K, Reddy K Rajender. Biological and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011; 9: 547-562.
3. Federle MP. Hepatic AD Polycystic Kidney disease. StatDx. Elsevier, 2015. [Consultado el 31 de enero de 2015].
4. Federle MP. Biliary hamartoma. StatDx. Elsevier, 2015. [Consultado el 02 de marzo de 2015].
5. Tublin M, Borhani AA. Caroli disease. StatDx. Elsevier, 2015. [Consultado el 02 de marzo de 2015].
6. Cheng EY; Zarrinpar A; Geller DA; Goss JA, Busuttil RW. Liver. Schwartz's Principles of Surgery. Tenth edition. 2015.
7. Federle MP, FACR; Jeffrey, RB. Hepatic Pyogenic Abscess. StatDx. Elsevier, 2015. [Consultado el 02 de febrero de 2015].
8. Fuster F. Lesiones hepáticas benignas. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Santiago, 2013; 391-396.
9. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors – From molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013; 144: 888-902.
10. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, IJzermans JN, de Man RA. Focal Nodular Hyperplasia: Findings at State-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis 1. *Radiographics*, 2004(1), 3-17.
11. Antonio GE. Hepatic lymphoma. StatDx. Elsevier, 2015. [Consultado el 02 de marzo de 2015].
12. Jernal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011M 61 (2): 69.
13. Contreras J, Sanhueza E. Tumores primarios malignos de hígado. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Santiago, 2013; 397-405.
14. Schwartz J, Carithers R. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. Uptodate, 2015 [Consultado el 31 de enero de 2015].

LITIASIS VESICULAR

Juan Francisco Miquel Poblete

Josefina Sáez Binelli

Resumen

La litiasis vesicular es una patología de elevada prevalencia en Chile. Los cálculos son en su mayoría de colesterol. Habitualmente es una enfermedad que no presenta síntomas, pero puede volverse sintomática por la migración de los cálculos a la vía biliar o fuera de ella, causando diversos cuadros clínicos. La anamnesis, examen físico, exámenes de imágenes y laboratorio contribuyen al diagnóstico diferencial de esta patología. Sin embargo, la ecotomografía abdominal es el examen de elección para demostrar la existencia de cálculos en la vesícula biliar. La colangiografía, realizada por diferentes medios, es de utilidad para observar cálculos en la vía biliar no visibles en la ecotomografía abdominal. El tratamiento de la colelitiasis es la colecistectomía, preferentemente electiva y laparoscópica. El tratamiento de la coledocolitiasis es la extracción de los cálculos, preferentemente por vía endoscópica (CPER).

Definición

Litiasis biliar se define como la presencia de material sólido, cálculos o barro en el tracto biliar, generalmente en la vesícula biliar (litiasis vesicular). Es una enfermedad crónica, de interés permanente en la medicina occidental, por su alta prevalencia en países desarrollados y en vías de desarrollo, su relación con el cáncer de vesícula biliar y por el alto costo que representa para los sistemas de salud.

Entre sus complicaciones se cuentan la colelitiasis sintomática, colecistitis aguda y crónica, la colédocolitiasis, colangitis supurada, pancreatitis aguda biliar, la formación de fístulas y abscesos y el cáncer vesicular, entre otros.

Epidemiología

En Estados Unidos se estima que 25 millones de personas adultas son portadoras de litiasis vesicular (~10% de la población adulta) y esta patología da cuenta del 2,5% de los gastos anuales en salud. En Chile se ha estimado que el 17% de los hombres y el 30% de las mujeres mayores de 18 años presentan litiasis biliar, superando el el 60% de prevalencia en mujeres a partir de la quinta década. Así, nuestra prevalencia poblacional es una de las mayores reportadas en el mundo.

En nuestro país la patología de vesícula y vía biliar es una de las primeras causas de egresos hospitalarios no-obstétricos y corresponde a un tercio de las intervenciones quirúrgicas anuales, el 2012 se realizaron 33.075 colecistectomías – incluyendo laparotomia y laparoscopía – solo en el sistema público.

A partir de estudios con ecotomografía abdominal (EA) se ha estimado la prevalencia de esta patología en Chile. En ellos se ha confirmado que al menos el 50% de los pacientes con litiasis vesicular son asintomáticos.

Las prevalencias más bajas se observan en poblaciones africanas y asiáticas, las más altas en latinos con ancestro amerindio. La etnia Mapuche en Chile, tiene una prevalencia de litiasis biliar mayor que la población general. En ellos, la bilis litogénica puede ser detectada desde los 10 años de edad, con una prevalencia de litiasis en aumento, desde un 10% en la adolescencia hasta un 70% a los 40 años de edad en mujeres.

Etiopatogenia y Factores de Riesgo

Los cálculos biliares que contienen colesterol en más del 50% de su peso seco, se denominan cálculos de colesterol. En cambio, los cálculos en que el colesterol representa menos de un 25% de su estructura se denominan cálculos pigmentarios. En adultos, más de un 80% de los cálculos vesiculares son de colesterol, mientras que los pigmentarios se acercan al 5%. El resto tiene una composición intermedia y se denominan cálculos mixtos. Los cálculos pigmentarios (que contienen bilirrubina como componente principal) son más frecuentes en ciertas condiciones; por ejemplo, en pacientes pediátricos, sujetos con infecciones crónicas de la vía biliar, dilataciones congénitas de vía biliar y enfermedades hemolíticas crónicas.

La formación de cálculos – de colesterol - se inicia con la generación por parte del hígado de una bilis sobresaturada de colesterol en relación a las moléculas que lo solubilizan (sales biliares y fosfolípidos), éste precipita y se generan cristales que crecen y se agrupan. Ante la formación de un núcleo de cristales

de colesterol y favorecido por estasis biliar, se agregan nuevos cristales aumentando el tamaño del cálculo.

La mayoría de los cálculos biliares se forman y residen en la vesícula biliar (85-90%), por condiciones termodinámicas y mecánicas de este órgano, pero pueden migrar a la vía biliar e intestino. La ubicación de estos y el grado de obstrucción que producen configura las distintas formas de presentación clínica de la enfermedad.

A partir de estudios poblacionales se han evaluado variables asociadas a la litiasis vesicular, que pudiesen estar involucradas en sus mecanismos patogénicos. La relevancia clínica de identificar estos factores de riesgo es intervenir sobre aquellos potencialmente modificables y diseñar intervenciones racionales y eficientes de prevención primaria en grupos de alto riesgo.

1. Factores de riesgo no modificables

Edad. La prevalencia de litiasis biliar aumenta con la edad (ver sección *Epidemiología*).

Género. La litiasis vesicular es dos a tres veces más frecuente en mujeres, independiente de la obesidad y la paridad. No obstante, la diferencia se estrecha a mayor edad. Se ha postulado que las diferencias en el metabolismo y secreción biliar de colesterol son dependientes de estrógenos endógenos.

Factores genético-raciales. Como se mencionó, existe gran variabilidad en la prevalencia de colelitiasis en distintas poblaciones (ver sección *Epidemiología*). Además, se ha descrito un mayor riesgo de litiasis vesicular en familiares de primer grado con esta enfermedad.

Comorbilidades. La enfermedad de Crohn y la hemólisis crónica son factores de riesgo asociados al desarrollo de cálculos pigmentarios.

2. Factores de riesgo potencialmente modificables

Obesidad. A mayor índice de masa corporal (IMC) aumenta el riesgo de litiasis vesicular. La frecuencia de esta enfermedad es 3 a 5 veces mayor en sujetos con un índice de masa corporal sobre 30 kg/m^2. Además, los obesos sometidos a baja de peso programada con dietas hipocalóricas o cirugía, tienen un mayor riesgo de desarrollar cálculos de colesterol durante ese período.

Embarazo. El embarazo favorece la aparición de colelitiasis. La frecuencia aumenta significativamente con la paridad; desde una frecuencia de 11% después del primer hijo y superando el 40% después del cuarto hijo. Además, se ha observado que hasta en un 30% de los casos los cálculos que se forman durante un embarazo, desaparecen en el puerperio tardío sugiriendo que el estado litogénico puede ser a veces transitorio.

Lípidos séricos. Niveles elevados de triglicéridos y colesterol-LDL plasmático han sido asociados a un mayor riesgo de litiasis vesicular. En Chile se ha descrito una correlación inversa entre niveles plasmáticos de colesterol-HDL y colesterol-LDLy frecuencia de colelitiasis, independiente de otros factores de riesgo.

Factores dietéticos. La participación de nutrientes específicos de la dieta no ha sido aclarada completamente, más allá de una dieta hipercalórica que incrementa el sobrepeso y obesidad. Una dieta rica en grasas y carbohidratos refinados puede aumentar la secreción y la saturación de colesterol biliar. En cambio, el consumo de grasas insaturadas y fibra podría tener un efecto protector, al igual que el consumo de frutos secos. El ejercicio aeróbico y tomar desayuno en forma regular serían factores protectores.

Estrógenos y anticonceptivos. Los estrógenos exógenos aumentan la litogenicidad de la bilis, por lo tanto quienes reciben terapia de reemplazo hormonal tendrían mayor riesgo de desarrollar colelitiasis. La evidencia respecto a esta asociación no ha sido concluyente en el caso de uso de anticonceptivos orales.

Drogas hipolipemiantes. El clofibrato aumenta la saturación biliar ya que moviliza el colesterol hacia el hígado y reduce la síntesis de sales biliares. Su uso prolongado se asocia a una mayor frecuencia de colelitiasis. El uso de estatinas es considerado un factor protector. Se ha sugerido que fármacos que inhiben la absorción intestinal de colesterol (ezetimibe) podrían disminuir la litogenicidad y formación de colelitiasis.

Diabetes mellitus. Existe controversia con relación a la existencia de una mayor frecuencia de colelitiasis en diabéticos no-insulino requirientes. Sin embargo, los estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo han sido asociados en forma independiente a mayor prevalencia de colelitiasis. Los mecanismos patogénicos que conducen a mayor litogenicidad en estas condiciones no han sido del todo aclarados.

Estasia biliar. Las condiciones que favorecen la estasia biliar como el uso de nutrición parenteral total, análogos de somatostatina o ceftriaxona aumentan el riesgo de litiasis vesicular.

Diagnóstico por imágenes

Ecotomografía abdominal. Corresponde al examen de elección para evidenciar la existencia de cálculos en la vesícula biliar. Su desarrollo y uso para evaluación rutinaria de pacientes con síntomas abdominales y en estudios de diseño poblacional ha permitido conocer la historia natural de la enfermedad litiásica.

Es un examen no invasivo y de bajo costo. Permite ver cálculos mayores de 5 mm de diámetro en la vesícula biliar con una alta sensibilidad y especificidad (≥95%). Sin embargo, su rendimiento es menor con cálculos menores de 5 mm (microlitiasis). Los cálculos son observados como imágenes móviles ecogénicas dentro del lumen vesicular, que proyectan sombra acústica neta y pueden ser únicos o, con mayor frecuencia en Chile, múltiples.

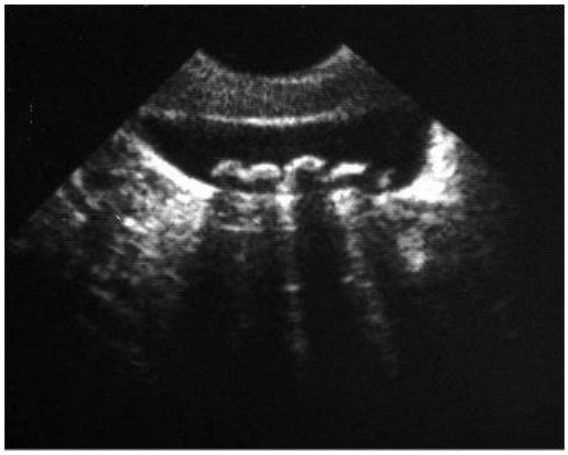


Figura 1. Ecotomografía abdominal de la vesícula biliar que muestra múltiples imágenes hiperecogénicas densas en su interior que producen sombra acústica y corresponden a cálculos. Agradecimientos al Dr. Francisco Cruz O. Académico del Departamento de Radiología de la Facultad de Medicina UC. de la pared vesicular y eventuales pólipos o tumores asociados. Su sensibilidad es menor para para detectar cálculos en la vía biliar común (≤40%). Por otra parte, es un examen operador-dependiente.

Colangiografías. Cuando se sospecha la existencia de cálculos en los conductos biliares principales intra o extrahepáticos, la EA suele no ser suficiente para identificarlos. En este contexto, se utilizan diferentes técnicas de imágenes que permiten visualizar la vía biliar denominadas colangiografías.

Hoy se recurre preferentemente a técnicas no invasivas de alto rendimiento: resonancia nuclear magnética para visualizar el árbol biliar sin uso de medio de contraste (colangio-resonancia o CPRM) y la endosonografía (ecotomografía a nivel duodenal y de la ampolla de Vater a través de una endoscopía digestiva alta).

Las colangiografías también pueden ser realizadas introduciendo medios de contraste directamente a través del hígado (transparietohepática), por vía endoscópica retrógrada por la ampolla de Vater (colangio-pancreatografía-endoscópica-retrógrada, CPER) o en el intraoperatorio de una colecistectomía (por laparotomía o laparoscopía) al canular el conducto cístico.

El estudio de elección actualmente es la CPRM, con elevada sensibilidad y especificidad para identificar litiasis en vía biliar (≥90%). Al igual que en la vesícula biliar, cuando los cálculos son pequeños (<5mm) estas técnicas pueden tener resultados falsos negativos. En estas ocasiones y si la sospecha clínica es elevada, se sugiere evaluar mediante endosonografía. La CPER, debido a riesgo de complicaciones serias inherentes al procedimiento, se reserva para cuando existe alto grado de sospecha (dilatación de vía biliar) o cuando se ha demostrado litiasis de conductos biliares y se utiliza como herramienta terapéutica.

Radiografía de abdomen simple. Puede ser útil para visualizar cálculos vesiculares calcificados (poco frecuentes), la pared vesicular calcificada (vesícula en porcelana) o complicaciones de la litiasis vesicular, como aire en la vía biliar (neumobilia por una fístula biliodigestiva) o íleo mecánico por obstrucción intestinal producida por un cálculo biliar impactado generalmente en la válvula ileocecal (íleo biliar). Hoy su uso es limitado y ha sido desplazada por exámenes con mayor rendimiento.

Tomografía axial computada de abdomen. La tomografía axial computada helicoidal de abdomen es un examen, por lo general, con un bajo rendimiento para el diagnóstico de litiasis vesicular, puesto que solo logra evidenciar cálculos cuando se encuentran calcificados.

Colecistografía oral. Consiste en contrastar la vesícula con un medio radio-opaco que se administra por vía oral y es excretado por la vía biliar. Actualmente se encuentra en desuso.

Formas clínicas de presentación

Las formas de presentación clínica de la patología vesicular litiásica son múltiples, y los datos anamnésticos, examen físico, imágenes y laboratorio permiten configurar distintas presentaciones clínicas. Las formas complicadas son cuadros más graves y asociados a mayor morbimortalidad, requiriendo terapias inmediatas, invasivas y de mayor costo.

1. Colelitiasis asintomática

Corresponde a la presencia de cálculos en la vesícula biliar sin manifestación clínica. Frecuentemente se pesquiza en una EA solicitada por otra sintomatología abdominal, por chequeo médico u otro motivo.

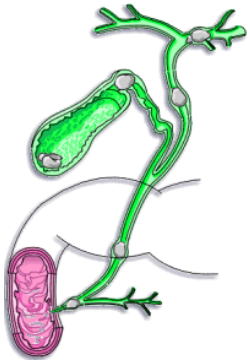


Figura 2. Árbol biliar con las posibles localizaciones de cálculos

Los estudios de historia natural de la colelitiasis indican que los cálculos pueden permanecer asintomáticos durante toda la vida (silentes), o bien convertirse en algún momento a formas sintomáticas con o sin complicaciones. En países desarrollados se estima que la conversión de formas silentes a cuadros sintomáticos simples es de 1 a 2% al año y la conversión directa a formas complicadas es menos frecuente (0,2 a 0,4% anual). Por ello, las recomendaciones formales en esos países indican que las formas asintomáticas no deben ser intervenidas, dada su benignidad. En Chile la historia natural de la colelitiasis no ha sido estudiada completamente. Dos estudios han sugerido que la conversión de formas silentes a sintomáticas sería algo mayor, siendo de 3 a 5% anual. Esto sugiere que la historia natural de la enfermedad no es homogénea en todas las poblaciones y en Chile la enfermedad presentaría un comportamiento más agresivo que en países de baja prevalencia de litiasis vesicular.

En base a lo señalado, y en conjunto con un contexto epidemiológico con elevada mortalidad por cáncer vesicular, el Ministerio de Salud chileno recomienda realizar colecistectomía ante el diagnóstico de litiasis vesicular, ya sea sintomática o no, al menos entre los 35 y 49 años de edad. Así, a partir del año 2010, el programa ministerial de *Garantías Explícitas en Salud* (GES) incluye dentro de sus prestaciones garantizadas, la colecistectomía para todo paciente con litiasis vesicular demostrada por una EA, entre los 35 y 49 años, con o sin síntomas. A su vez, una guía de salud del MINSAL propone también efectuar ecografías de tamizado a mujeres de mayor riesgo a los 40 años de edad, sin embargo esta recomendación no ha sido implementada a nivel nacional. Sin duda, el país requiere conocer mejor la historia natural de esta enfermedad para desarrollar recomendaciones nacionales basadas en buenas evidencias. Por ahora, y contrario a las guías basadas en evidencias en países desarrollados, la tendencia general en Chile es a proceder con colecistectomía electiva frente al diagnóstico de colelitiasis asintomática.

Tabla 1. Formas de presentación de la litiasis vesicular.

Litiasis vesicular
Asintomática
Sintomática
- No complicada o Cólico biliar
- Colecistitis Aguda
- Empiema vesicular
- Cáncer de vesícula
Coledocolitiasis (80% origen en colelitiasis)
Asintomática
Sintomática
- No complicada (cólico biliar)

2. Cólico biliar simple

La principal forma de presentación clínica de la litiasis vesicular sintomática es el cólico biliar simple. Este se presenta cuando un cálculo obstruye el conducto cístico o el colédoco transitoriamente. La obstrucción del sistema biliar provoca la distensión de la vesícula biliar, generando contracciones reflejas de la musculatura lisa de su pared, lo cual provoca dolor abdominal.

El cólico biliar corresponde a un cuadro de dolor abdominal. Si cede rápidamente (30 min a 3 horas) en forma espontánea o posterior al uso de analgésicos, se denomina cólico biliar simple. Sus características se describen en la Tabla 2.

Ante la presencia de los elementos clínicos descritos en la Tabla 2, la probabilidad de que el dolor sea de origen biliar es alta (VPP 57% y VPN 87%). Se ha descrito que hasta el 20% de sujetos con antecedente de cólico biliar sin litiasis visible a la EA, desarrollará cálculos en un plazo de 7 años. Además, la colecistectomía evita la recurrencia de nuevos episodios de

cólicos biliares, lo cual apoya la especificidad de las manifestaciones clínicas.

Tabla 2. Características semiológicas del cólico biliar simple.

1. Dolor localización en epigastrio y/o hipocondrio derecho, que puede irradiarse al dorso derecho.
2. Aparece 1 a 3 horas después de una comida o despierta en la noche.
3. Intensidad importante, objetivada por haber obligado a atención médica de urgencia o haber limitado la actividad, producir dificultad respiratoria o requerir administración de drogas analgésicas o antiespasmódicos.
4. Generalmente se asocia a nauseas o vómitos que no alivian las molestias. La aparición concomitante de diarrea debe hacer dudar del origen biliar del dolor.

Al examen físico puede existir resistencia muscular en hipocondrio derecho y ocasionalmente al palpar bajo el reborde costal y solicitar la inspiración generarse dolor (Signo de Murphy). Éste tiene valor cuando el dolor es bien localizado y se desplaza con los cambios de posición del hígado, en decúbito lateral y de pie. La presencia de cálculos en la vesícula se confirma con una EA.

Para el manejo analgésico durante el cólico biliar simple se recomienda el ayuno, antiespasmódicos y antiinflamatorios no esteroidales.

La probabilidad de recurrencia del cólico biliar simple es de 60 a 70% en los siguientes 2 años y 1 a 5% evoluciona con alguna complicación en un año. En este contexto, la colecistectomía es el tratamiento definitivo para esta patología, ya que previene la recurrencia del dolor, eventuales complicaciones asociadas y el cáncer vesicular.

Es importante resaltar que muchos pacientes portadores de litiasis vesicular pueden tener síntomas digestivos no atribuibles a ésta. Enfermedades digestivas crónicas altamente prevalentes cuya manifestación puede ser dolor abdominal (trastornos digestivos funcionales, dispepsia) pueden coexistir con la enfermedad litiásica. Cuando se decida intervenir a un sujeto con síntomas abdominales no compatibles con cólico biliar, el médico debe aclarar la posibilidad de que los síntomas persistan después de la cirugía.

Durante la década de los 80 y 90 se desarrollaron tratamientos médicos alternativos a la cirugía, cuyo objetivo es la disolución de los cálculos, evitando la colecistectomía. Los más estudiados han sido el ácido ursodeoxicólico (AUDC) complementado con la litotripsia extracorpórea. Estos tratamientos son efectivos en disolver cálculos en pacientes seleccionados. Sin embargo al suspender el AUDC la enfermedad recurre a una tasa de 10% anual por 5 años. Por la alta tasa de recurrencia, los mayores costos de estas terapias y la evolución más agresiva de la enfermedad, estas terapias no son utilizadas rutinariamente en Chile.

3. Colecistitis aguda

La colecistitis aguda corresponde a una inflamación de la pared vesicular con eventual necrosis de ésta. La mayoría de las colecistitis agudas ocurren en pacientes con litiasis vesicular (85-95%) y corresponden a una colecistitis crónica reagudizada. Los repetidos episodios de obstrucción transitoria del cístico y la presencia de los cálculos van produciendo una inflamación crónica y fibrosa de la pared vesicular, con atrofia de la mucosa.

Sólo el 5-10% de los casos de inflamación aguda se presentan en una vesícula previamente sana y sin cálculos (colecistitis aguda alitiásica). Esta pude ocurrir en el curso de una fiebre tifoidea (colecistitis tífica), o en pacientes con estasis vesicular prolongada asociado a condiciones de hipoperfusión tisular (alimentación parenteral, ayuno prolongado postoperatorio, grandes quemados, sepsis grave, politraumatizados).

A partir de la obstrucción mantenida del conducto cístico por un cálculo se produce estasis biliar y distensión de a vesícula biliar. La distensión prolongada produce un aumento de la tensión de las paredes vesiculares, con la consecuente oclusión y trombosis vascular y finalmente isquemia. Además, se ha descrito que la bilis sobresaturada de colesterol tendría un efecto irritativo sobre la pared vesicular en estas condiciones.

Las bacterias desempeñan un rol menor, solo en un 15 a 30% de estos pacientes los cultivos de bilis y de pared vesicular muestran desarrollo de gérmenes, generalmente de origen entérico (Klebsiella, E. Coli, Estreptococo, Salmonella). El proceso de inflamación y necrosis compromete habitualmente todo el espesor de la pared, alcanzando hasta la serosa, en cuya superficie se produce un exudado rico en fibrina que aglutina a los órganos vecinos en torno a la vesícula enferma (plastrón vesicular).

El cólico biliar es la manifestación clínica de la colecistitis aguda. Clínicamente se caracteriza por prolongarse por más de 3 horas y hasta por días. A diferencia del cólico biliar simple, cede parcial y transitoriamente a los analgésicos. Frecuentemente se acompaña de vómitos intensos, calofríos y fiebre. El dolor puede

comprometer todo el hemiabdomen superior e irradiarse en faja al dorso.

Al examen físico abdominal se observa con mayor frecuencia defensa muscular involuntaria o signo de Murphy.

Hasta un 25% de los casos de colecistitis aguda presentan ictericia durante su evolución. En la mayoría de ellos, se debe a una coledocolitiasis asociada o a la compresión extrínseca del colédoco por un cálculo vesicular enclavado en el bacinete. Además, los pacientes en que no se encuentra una causa mecánica de la ictericia, esta se puede producir por endotoxinas bacterianas.

La ecografía abdominal es el examen de elección para certificar el diagnóstico, con una sensibilidad de 85 a 96%. El operador puede detectar dolor intenso al presionar el transductor sobre la región vesicular (signo de Murphy ecográfico). El examen contribuye a descartar patologías asociadas u otras causas de dolor abdominal.

Tabla 3. Hallazgos ecográficos en colecistitis aguda

1. Vesícula biliar distendida
2. Cálculo impactado en el bacinete
3. Pared vesicular engrosada (>3mm) y con signo de doble halo (edema de pared).

Los exámenes de laboratorio generalmente evidencian parámetros inflamatorios elevados, desviación a izquierda del hemograma, signos de deshidratación como nitrógeno ureico plasmático elevado y eventualmente hiperbilirrubinemia conjugada. Ocasionalmente puede existir una elevación moderada de amilasa sérica (<1000 U/L), lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con una pancreatitis aguda. Las pruebas hepáticas no debiesen presentar alteración y una bilirrubinemia superior a 5 mg/dl en el curso de una colecistitis aguda, debe hacer pensar en una coledocolitiasis concomitante.

El tratamiento de la colecistitis aguda es quirúrgico, excepto si existe alguna contraindicación absoluta para la cirugía. Durante el episodio se debe hospitalizar, indicar ayuno, hidratación parenteral con cristaloides, analgesia y antibióticos profilácticos. El enfermo debe ser intervenido cuando su diagnóstico sea seguro y sus condiciones generales satisfactorias. Las evidencias apoyan que la cirugía debe realizarse precozmente, dentro de las primeras 48 horas, antes de 12-24 hrs en pacientes diabéticos, o frente a la sospecha de empiema vesicular. La operación puede presentar mayores dificultades técnicas que una colecistectomía electiva por la alteración de la anatomía, la fragilidad de los tejidos comprometidos y la coexistencia de otras complicaciones, como coledocolitiasis, pancreatitis aguda y fístulas biliodigestivas. Por ello requiere experiencia; la morbimortalidad asociada es mayor que en la cirugía electiva.

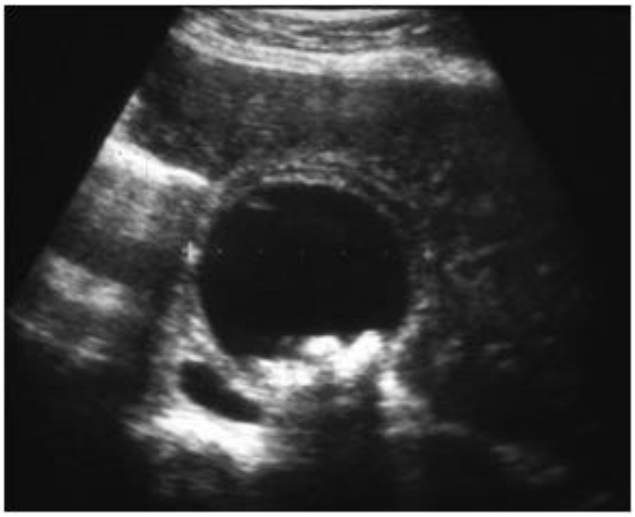


Figura 3. Ecotomografía abdominal de la vesícula biliar. Se observan imágenes hipercogénicas que producen sombra acústica (cálculos), signo del doble halo (edema de pared) y pared vesicular engrosada. Agradecimientos al Dr. Francisco Cruz O. Académico del Departamento de Radiología de la Facultad de Medicina UC.

4. Potenciales complicaciones asociadas a colecistitis aguda

Perforación vesicular. Si la isquemia es intensa y prolongada, la necrosis destruye la pared vesicular y sobreviene la perforación. En casos excepcionales, este proceso es fulminante y lleva a una perforación hacia la cavidad peritoneal generando una peritonitis biliar.

Absceso perivesicular. Si ocurre una perforación vesicular en el contexto de un plastrón vesicular, sobreviene un absceso perivesicular.

Fistula biliodigestiva. Puede también ocurrir a través del plastrón y establecerse una fístula (comunicación anómala) biliodigestiva, como por ejemplo una comunicación del fondo de la pared vesicular al duodeno. Cuando esto sucede cálculos vesiculares grandes pueden migrar al tubo digestivo, que al obstruir pueden generar otros cuadros clínicos. Se describen el

sindrome de Bouveret, secundario a la obstrucción del vaciamiento gástrico por un cálculo impactado en el duodeno (fístula colecisto-duodenal), el sindrome de Mirizzi que se genera por un cálculo impactado en el cuello de la vesícula y que por vecindad comprime la vía biliar (fístula colecisto-coledociana) y el íleo biliar con un cálculo que se impacta en la válvula ileocecal.

Empiema vesicular. Un cuadro de colecistitis aguda puede evolucionar hacia un empiema vesicular, una vesícula inflamada y llena de contenido purulento que se comporta clínicamente como un absceso subfrénico.

Todas estas complicaciones son de tratamiento quirúrgico, requiriendo los cuadros infecciosos de antibioticoterapia de amplio espectro.

5. Coledocolitiasis

5.1 Coledocolitiasis no complicada

La gran mayoría de los cálculos que se encuentran en la vía biliar común y el colédoco corresponden también a cálculos de colesterol que han migrado desde la vesícula biliar (80%). Con menor frecuencia los cálculos coledocianos se originan en la misma vía biliar. Esto se observa en casos de estenosis del conducto hepático común o del colédoco, en la infección crónica de la vía biliar o en la enfermedad de Caroli, entre otras condiciones.

Aproximadamente en el 5 a 10% de los pacientes con litiasis vesicular sintomática, coexisten cálculos en la vía biliar. Se desconoce esta proporción en los asintomáticos. La migración silenciosa de cálculos de la vesícula al colédoco, y de allí al duodeno, es un fenómeno frecuente; se han encontrado cálculos biliares en las deposiciones de pacientes con colelitiasis asintomática. Es habitual que durante la exploración radiológica o quirúrgica de la vía biliar, en un enfermo con sospecha de coledocolitiasis, no se observen cálculos en la vía biliar, posiblemente porque éstos ya han avanzado al tubo digestivo.

La obstrucción transitoria o persistente de la vía biliar común, genera hipertensión de la vía biliar y coincide con el estímulo fisiológico para el vaciamiento vesicular y de la vía biliar, lo cual genera dolor postprandial, ictericia y coluria mientras exista obstáculo para el vaciamiento.

La forma clásica de presentación de la coledocolitiasis es la coexistencia de dolor abdominal de similares características al cólico biliar, ictericia y coluria. Sin embargo, esta tríada sólo se observa en un tercio de los pacientes; en la mayoría, la enfermedad se manifiesta por sólo uno o dos de los síntomas.

Los exámenes bioquímicos hepáticos podrán mostrar evidencias de colestasis y generalmente elevación concomitante de transaminasas discreta o hasta 5 veces el valor normal (ocasionalmente alcanzando 500 U/L); esta elevación es por lo general transitoria y se normaliza en 3 a 5 días si la obstrucción de la vía biliar cede.

Para el diagnóstico de coledocolitiasis la EA es el examen inicial de elección. Si el paciente tiene vesícula biliar in situ, la EA puede mostrar colelitiasis, lo que sumado al cuadro clínico con ictericia, coluria y alteración colestásica de pruebas hepáticas, eleva la probabilidad de coledocolitiasis. Si la vesícula está libre de cálculos la existencia de coledocolitiasis es menos probable.

En un paciente previamente colecistectomizado, un cuadro clínico compatible con obstrucción transitoria de la vía biliar, hace altamente probable que se trate de coledocolitiasis residual o de cálculos de neoformación. Hasta un 5% de los colecistectomizados presentan coledocolitiasis en los años siguientes. La ecografía puede mostrar signos específicos de obstrucción de la vía biliar como una vía biliar dilatada (> a 6-7 mm si la vesícula está in situ; > 8 o 10mm en pacientes colecistectomizados, dependiendo de la edad).

En algunos casos es posible observar una imagen hiperecogénica en la vía biliar sugerente de litiasis. Sin embargo, la interposición del duodeno dificulta la visualización de la vía biliar distal, por lo que la sensibilidad no alcanza el 40%. La presencia de una vía biliar común normal a ecografía no descarta la existencia de coledocolitiasis, en estos casos se recurre a técnicas no invasivas como la colangioresonancia (actualmente examen de elección para el diagnóstico) o invasivas con potencial terapéutico como la CPER.

La historia natural de la coledocolitiasis asintomática difiere de la colelitiasis asintomática, ya que el 75% se hará sintomática en algún momento de su evolución y puede debutar con complicaciones graves, por lo que siempre se recomienda tratar. El objetivo es extraer los cálculos de la vía biliar. La forma de hacerlo dependerá de las condiciones del paciente y de los recursos técnicos disponibles (Figura 4).

Si el paciente presenta coledocolitiasis asociada a colelitiasis, y la presencia de cálculos coledocianos ha sido establecida previo a una intervención quirúrgica, el procedimiento más aceptado es intentar la extracción de los cálculos por vía endoscópica (CPER) para luego proceder con la colecistectomía laparoscópica diferida en 24 a 72 hrs o hacerlo en un mismo tiempo quirúrgico (*Rendez vous*). Esta última intervención, que incluye la extracción de la

vesícula vía laparoscópica, avance de una guía transcística a través de la ampolla de Vater y CPER intraoperatoria, tiene la ventaja de resolver todo en un solo procedimiento. Además contribuye a una mejor identificación de la ampolla para el endoscopista, porque cuenta con la vista de la guía anterógrada avanzada por el cirujano, con la consecuente disminución del riesgo de pancreatitis post CPER.

Si el diagnóstico de coledocolitiasis ha sido establecido durante la realización de una colecistectomía (mediante una colangiografía intraoperatoria, en la Tabla 4 se describen indicaciones habituales para su realización), se puede programar una extracción diferida de los cálculos coledocianos por vía endoscópica (CPER) o hacerse en el mismo tiempo quirúrgico vía transcística o por coledocoscopía.

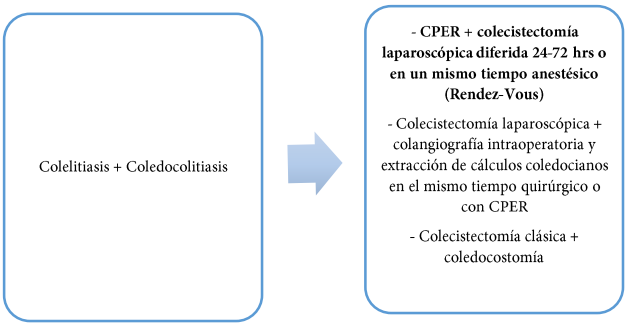


Figura 4. Alternativas de tratamiento para coledocolitiasis.

Si no se cuenta con CPER, o el paciente tiene alguna contraindicación para realizar cirugía laparoscópica, se puede resolver ambas condiciones con cirugía abierta por laparotomía. Se realiza una coledocostomía intraoperatoria para extraer los cálculos. No obstante, esta alternativa requeriere dejar un drenaje (sonda-T) en la vía biliar, para evitar una posible complicación postoperatoria (biliperitoneo), el cual es retirado algunas semanas posterior a la cirugía

Si el paciente tiene coledocolitiasis y es colecistectomizado, la forma más conveniente de extraer los cálculos de la vía biliar es con CPER.

La cirugía endoscópica de la vía biliar (CPER, papilotomía y extracción endoscópica) ha constituido un gran avance tecnológico en el tratamiento de las patologías de la vía biliar. Entre otras ventajas, ha reducido la morbimortalidad asociada, las molestias de los enfermos, la duración y costo de la hospitalización y ha permitido solucionar muchos casos de obstrucción biliar que, por la gravedad de patologías concomitantes, tienen contraindicación para laparotomía o laparoscopía absoluta. Sin embargo, es un procedimiento que conlleva riesgos (pancreatitis, hemorragia digestiva, perforación, entre otros) y solo debe ser realizado por profesionales altamente capacitados.

5.2 Colangitis aguda

La presencia de cálculos en la vía biliar se puede complicar con condiciones de alta mortalidad, como la infección bacteriana aguda de la vía biliar extra e intrahepática (colangitis supurada), abscesos piógenos intrahepáticos y pancreatitis aguda (*Ver capítulo Pancreatitis Aguda*).

Tabla 4. Indicaciones habituales para exploración de la vía biliar durante una colecistectomía en un paciente con litiasis vesicular.

1. Historia de cólico biliar con ictericia, coluria.
2. Alteración bioquímica colestásica y de transaminasas, transitorias.
3. Pancreatitis aguda biliar reciente.
4. Dilatación patológica de vía biliar en la ecotomografía abdominal.
5. Demostración de cálculos en la vía biliar en tiempo preoperatorio.

La colangitis bacteriana aguda constituye una de las complicaciones más graves de la litiasis biliar y una urgencia médico-quirúrgica. Estudios bacteriológicos han demostrado que la coledocolitiasis se asocia en un 75% de los casos a contaminación bacteriana de la vía biliar, habitualmente con flora mixta de origen entérico.

Al sobrevenir el enclavamiento de un cálculo en la ampolla de Vater, se puede desarrollar un cuadro séptico que asciende por la vía biliar y puede llegar a constituir una sepsis grave.

Los síntomas más frecuentes son el dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y fiebre acompañada por escalofríos (50 a 70% de los casos) denominados triada de Charcot. A las pocas horas de evolución aparece compromiso hemodinámico que puede evolucionar hacia el shock séptico y alteraciones de conciencia que pueden llegar al coma en el 10% de los casos. La triada de

Charcot asociada al compromiso hemodinámico y de conciencia se denomina pentada de Reynolds.

El tratamiento consiste en medidas de soporte general con volemización intravenosa con cristaloides e inicio precoz del tratamiento antibiótico parenteral (cubriendo gérmenes gram negativos y anaerobios). Sin embargo, la medida de tratamiento definitivo es el drenaje oportuno de la vía biliar infectada dentro de las primeras 12 horas de evolución. Esta se puede realizar por CPER (preferentemente) o cirugía abierta con instalación de sonda T en el colédoco. Dependiendo de la urgencia y condiciones del paciente, la CPER permite efectuar papilotomía y extraer litiasis del colédoco, pero si los casos son graves o técnicamente dificultosos, permiten instalar un drenaje endoscópico (prótesis en el conducto biliar) y extraer los cálculos en forma diferida.

En los pacientes con colelitiasis, se debe relizar en forma diferida una colecistectomía para completar el tratamiento de la enfermedad y prevenir su recurrencia.

La mortalidad global es de 5%, pudiendo llegar a ser de 40% en pacientes con comorbilidades asociadas.

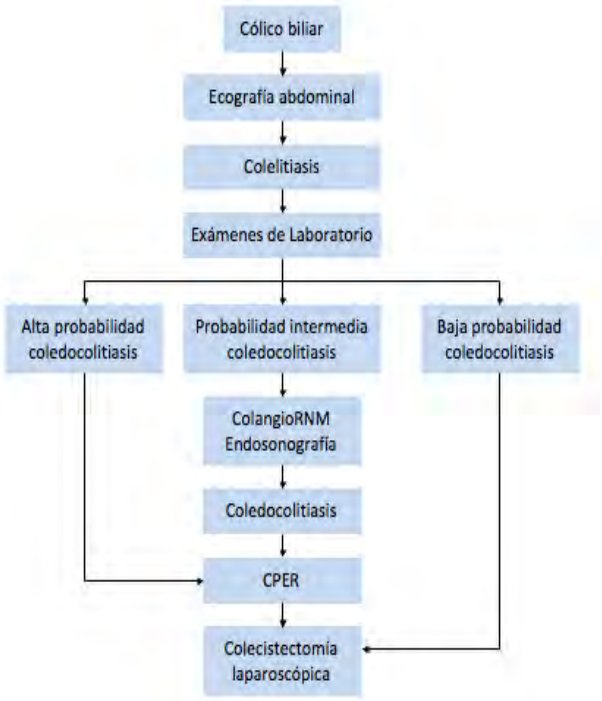


Figura 5. Algoritmo de manejo. Adaptado de: Lammert & Miquel; Gallstone Disease: From genes to evidence-based therapy. JH 2008;48:S124-S135.

Colecistectomía

La colecistectomía consiste en la excéresis de la vesícula biliar. Esta se puede realizar por vía abierta a través de una laparotomía - por incisión subcostal (Kocher) o media-supraumbilical - o por vía laparoscópica.

En ambas técnicas se tracciona la vesícula y se diseca a nivel del bacinete la zona del triángulo de Calot, se identifican la arteria y conducto cístico y la vía biliar principal. Se ligan la arteria y conducto cístico, se completa la separación de la vesícula del lecho hepático y se extrae.

Si se considera necesario (ej. ante la sospecha de coledocolitiasis. Ver sección *Coledocolitiasis*), se puede realizar una colangiografía intraoperatoria mediante la inserción de un catéter en el conducto cístico e introducción de medio de contraste; con el uso de radioscopía se pueden observar defectos de llene de la vía biliar. Si se confirma la presencia de cálculos hay distintas alternativas para la resolución de la coledocolitiasis que ya han sido descritas.

Hoy la colecistectomía electiva se realiza por vía laparoscópica, a no ser que existan contraindicaciones para ello (ej. cirugías abdominales altas previas que dificulten la identificación de las estructuras anatómicas). Es una cirugía muy bien tolerada y que incluso puede llegar a realizarse en forma ambulatoria, requiere menos días de hospitalización y tiene menos complicaciones que la cirugía abierta.

En la colecistectomía se extrae la vesícula y no solo los cálculos porque se ha demostrado que éstos se vuelven a formar en el 50% de los casos a 5 años, ya que la enfermedad metabólica hepática no se ha modificado y la vesícula persiste con una función alterada que favorece su formación.

Pronóstico

En la historia natural de la litiasis vesicular se reconoce la evolución a cuadros sintomáticos que pueden tener complicaciones. Uno de los principales riesgos es, al largo plazo, el desarrollo de cáncer vesicular. Para esta neoplasia, la inflamación crónica secundaria a la presencia de cálculos en la vesícula es el principal factor de riesgo (Ver capítulo *Cáncer vesicular y de vía biliar*).

Luego de una colecistectomía la probabilidad de que se formen cálculos disminuye, pero no necesariamente se asegura que la enfermedad no vuelva a recurrir. Los cálculos pueden formarse en la vía biliar (cálculos de neoformación) y producir obstrucción (Ver Sección *Coledocolitiasis*).

Si bien la vesícula es un órgano que se reconoce prescindible, luego de la cirugía se han descrito condiciones que se reconocen como los sindromes postcolecistectomía. Pudiesen recurrir cuadros de dolor abdominal de características similares a los cólicos biliares, condición que hace sospechar que probablemente la etiología del dolor no correspondía a la litiasis vesicular si no que a otras entidades, como por ejemplo una disfunción del Esfínter de Oddi. Otro escenario podría ser la diarrea crónica post-colecistectomía, que ocurre por la llegada excesiva de sales biliares al colon; su diagnóstico es anamnéstico (relación temporal) y descarte de otras causas de diarreas crónica; su tratamiento es con medidas dietéticas y ocasionalmente con colestiramina oral.

Referencias consultadas

1. Eslick, G. D. and Shaffer, E. A. (2014) Epidemiology of Gallstones and Biliary Tract Cancers, in GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology, Second Edition (eds N. J. Talley, G. R. Locke, P. Moayyedi, J. West, A. C. Ford and Y. A. Saito), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
2. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut and Liver.* 2012;6(2):172-187.
3. Miquel JF, Covarrubias C, Villarroel L, Geltrude M, Greco A, Puglielli L, Carvallo P, Marshall G, Del Pino G, Nervi F. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
4. Schaffer E. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has the paradigm changed in the 21st century?. *Current Gastroenterology Rep* 2005; 7 (2): 132-140.
5. Afdhal N. Epidemiology of and risk factors for gallstones. En: *UpToDate*, *Post TW* (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en abril de 2015).
6. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology.* 1995;21(3):655.
7. Pérez-Ayuso R, Hernández V, González B, Carvacho C, Navarrete C, Álvarez M, González R, Marshall G, Miquel JF, Nervi F. Natural history of cholelithiasis and incidente of cholecystectomy in an urban and a Mapuche rural area. *Rev Med Chile* 2002; 130 (7): 723-30.
8. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J* Hepatol 2008;48 Suppl 1:S124-135.
9. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N. 04 Aprueba Garantías Explícitas en Salud del Régimen General de Garantías en Salud de 05-02-2013. MINSAL, Diario Oficial de 22-02-2013. Disponible en: http://www.supersalud.gob.cl. [Consultado el 25 de abril de 2015].
10. Internal Clinical Guidelines Team (UK). Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Oct. (NICE Clinical Guidelines, No. 188.) Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258747/. [Consultado el 25 de abril del 2014].
11. E J Williams, J Green, I Beckingham, R Parks, D Martin, M Lombard. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008 Jul;57(7):1004-21.
12. Guarino MP, Cong P, Cicala M, Alloni R, Carotti S, Behar S. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and reduces inflammation in symptomatic gallbladders with colesterol gallstones. *Gut* 2007; 56: 815.

CÁNCER DE VESÍCULA Y VIA BILIAR

Josefina Sáez Binelli
Juan Francisco Miquel Poblete

Resumen

El cáncer de vesícula biliar es un cáncer digestivo de alta mortalidad en Chile, especialmente en mujeres. Entre los factores de riesgo más importantes para su desarrollo se reconoce la litiasis vesicular. El cáncer de vía biliar (intra- y extra-hepático) es menos frecuente y la mayoría de los casos son esporádicos. Ambas son neoplasias de mal pronóstico, pues se hacen sintomáticas en estadios avanzados y su diagnóstico suele ser tardío. Hasta ahora, el único tratamiento curativo para ambos es la cirugía oportuna, aunque frecuentemente no es posible dado que un gran porcentaje se pesquisa en estadios avanzados y fuera de alcance quirúrgico. Es importante el desarrollo de estrategias que permitan prevenir el desarrollo de cáncer de vesícula biliar en nuestra población o bien diagnosticarlo en etapas más tempranas.

I. Cáncer de vesícula biliar

Definición

El cáncer de vesícula biliar es una enfermedad poco frecuente, que suele presentarse en pacientes sobre la quinta década de vida.

Corresponde a la neoplasia maligna originada en la mucosa epitelial de la vesícula biliar y en Chile es el más frecuente de los cánceres del tracto biliar.

Puede ser considerado como la complicación más grave de la litiasis vesicular y su diagnóstico suele ser tardío, puesto que se manifiesta clínicamente en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando desde el punto de vista terapéutico no existen alternativas que hayan probado su efectividad en mejorar la sobrevida.

Epidemiología

El perfil epidemiológico es similar al de la litiasis vesicular. Su incidencia y mortalidad es mayor en países con alta prevalencia de colelitiasis. Es más frecuente en mujeres e incrementa con el envejecimiento a partir de la cuarta década de la vida. En Chile no existen datos de incidencia.

Junto al cáncer de mama, el cáncer de vesícula biliar lidera las causas de muerte por cáncer en mujeres en Chile y es la cuarta causa en hombres. Al año 2011 presenta una tasa de mortalidad de 27 por 100.000 mujeres y 8,9 por 100.000 habitantes para ambos sexos, las más altas del mundo.

La supervivencia depende principalmente del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Etiopatogenia

A continuación se describe la secuencia de eventos patogénicos en el desarrollo del cáncer vesicular (Figura 1).

Más de un 80% de los pacientes con cáncer vesicular son portadores de litiasis vesicular. En este contexto, se postula que la colelitiasis, no tratada oportunamente, sería el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia (OR 2.5-7). Por otra parte, el 0,3 a 1,6% de las biopsias de una colecistectomía por litiasis vesicular sintomática, simple o complicada, muestran evidencias de cáncer vesicular in situ.

En Chile esta cifra asciende hasta 3,3%. Se desconoce este valor para litiasis vesicular asintomática.

Figura 1. Secuencia de eventos patogénicos para cáncer vesicular.

Se han identificado otros factores de riesgo como obesidad, multiparidad, sexo femenino, menopausia, uso de estrógenos, factores genéticos y étnicos, tabaco, bajo nivel socioeconómico, exposición a carcinógenos, inflamación crónica de la vía biliar secundaria a infección, drogas o anomalías congénitas, calcificación de la pared vesicular, pólipos adenomatosos y factores dietéticos.

Histología

El 95% de los cánceres de vesícula biliar corresponden a adenocarcinomas que se originan en el epitelio monoestratificado de la vesícula biliar. Este órgano tiene la particularidad de no tener capa submucosa; su capa muscular es continua con la lámina propia y además, no posee serosa en la porción que tiene contacto con la superficie hepática. Estas características le dan facilidades para el desarrollo de enfermedad invasora. Sin embargo, es importante recordar también que la capa mucosa vesicular carece de vasos linfáticos, lo que otorga un bajo riesgo de diseminación cuando el cáncer es detectado in situ.

Prevención

Los beneficios de la colecistectomía en todo paciente con litiasis vesicular, para la prevención del cáncer vesicular, aún no han sido demostrados. No obstante, en Chile se ha descrito una relación inversa entre el número de colecistectomías y la mortalidad por cáncer vesicular.

En este contexto, en nuestro país la prevención del cáncer de vesícula biliar está incluida en el programa de Garantías Explícitas en Salud (GES). Este programa garantiza la colecistectomía para personas con litiasis vesicular demostrada, con o sin síntomas, entre los 35 y 49 años de edad.

Al analizar datos disponibles de la Encuesta Nacional de Salud realizada en Chile entre los años 2009 y 2010 se estima que existe un déficit en la cobertura de ecotomografías abdominales, que no alcanzan a cubrir la demanda aproximada al conocer el número de habitantes que reporta dolor tipo cólico biliar. La cobertura de colecistectomía para portadores de colelitiasis entre 35 y 49 años es de 57%, lo que permite estimar una demanda potencial no cubierta de 54 mil cirugías. Si se considera que toda colelitiasis, independiente de la edad y por su mayor riesgo de desarrollar cáncer de vesícula se beneficia de la colecistectomía, este número asciende y es aún más alto sabiendo que la cobertura de ecotomografía abdominal es incompleta.

Por lo anterior - sumado a la ausencia de marcadores tumorales que permitan el diagnóstico temprano y considerando que aún con una prevalencia de colecistectomía que supera el 60% a los 60 años, la mortalidad por el cáncer de vesícula en Chile es de las más altas del mundo - pareciera necesario desarrollar estrategias de focalización de riesgo en la población con litiasis vesicular. Esto para generar realmente un impacto sobre la prevención de esta neoplasia.

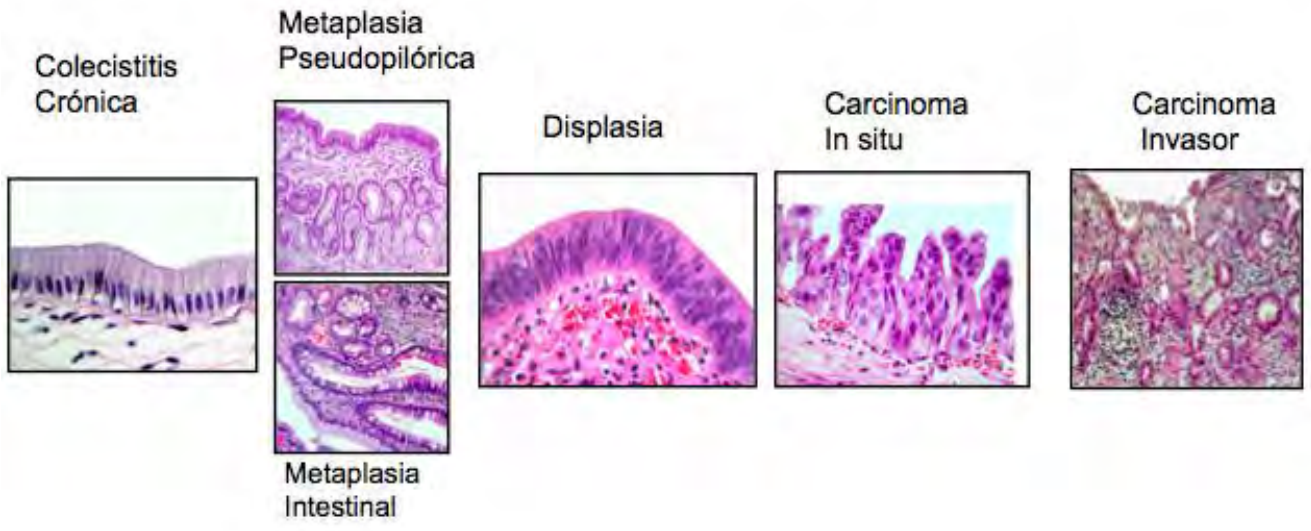


Figura 2. Representación de los cambios histopatológicos asociados al desarrollo de cáncer vesicular. Agradecimientos al Dr Juan Carlos Roa S., Jefe del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina UC.

Manifestaciones clínicas

En los casos incipientes el diagnóstico suele hacerse de forma incidental en el estudio histológico de una vesícula extirpada por colelitiasis sintomática.

Las manifestaciones clínicas propias del cáncer de vesícula aparecen en enfermedad avanzada y pueden ser: dolor sordo en hipocondrio derecho, ictericia, masa palpable, baja de peso y pruebas hepáticas con patrón colestásico si existe compromiso del hígado o la vía biliar.

La ictericia permanente debe hacer pensar en una neoplasia, en cambio la intermitente es sugerente de patología benigna (Ver capítulo *Litiasis Vesicular y sus complicaciones*). También debe ponerse atención a la presencia de acolia, que traduce la ausencia de bilirrubina en el intestino y por tanto corresponde la falta de tinción de las deposiciones y debe hacer sospechar obstrucción. El signo de Courvoisier-Terrier corresponde a la palpación de la vesícula biliar en hipocondrio derecho, como una masa indolora y que se ha contextualizado también en el escenario de la obstrucción maligna del conducto biliar común, explicándose por la elevación retrógrada de la presión hidrostática que distiende la vesícula.

Cualquiera de las manifestaciones descritas, de estar presente en paciente mayor, debe hacer sospechar en cáncer de vesícula.

Diagnóstico

Hallazgo quirúrgico. Como se mencionó previamente, el diagnóstico temprano del cáncer vesicular puede establecerse en el estudio histológico de la pieza quirúrgica luego de una colecistectomía electiva.

Ecotomografía abdominal. Dependiendo del grado de sospecha de cáncer vesicular en el enfrentamiento de un paciente con ictericia crónica, la ecotomografía abdominal permite una aproximación inicial. Los hallazgos ecográficos difícilmente permiten diferenciar con seguridad la patología vesicular benigna de la maligna, salvo en etapas avanzadas. Sin embargo, hay signos que pueden ser sugerentes de una neoplasia. Principalmente se describen el engrosamiento o calcificación de la pared vesicular, masa que protruye al lumen vesicular, pérdida de la interfase entre la vesícula biliar y el hígado o bien infiltración hepática.

Tomografía computada. En pacientes con ictericia crónica y masas palpables, donde la sospecha de cáncer vesicular es alta, la TC de abdomen con contraste es el estudio de elección para diagnosticar y estadificar el cáncer de vesícula biliar.

Resonancia magnética. La colangiografía por resonancia magnética permite caracterizar tumores o determinar invasión local. Cumple un rol importante al evidenciar la anatomía del árbol biliar y contribuir al diagnóstico diferencial más preciso con la patología benigna, además de ser el estudio de elección para determinar el compromiso vascular, específicamente de la vena porta, aportando información para determinar la resecabilidad de una lesión.

Otros. Se ha destacado el aporte de la endosonografía para determinar compromiso ganglionar y dirigir punciones con aguja fina para precisar su carácter inflamatorio o maligno y determinar el compromiso en profundidad de la pared vesicular. El PET CT aporta en el estudio de metástasis a distancia.

Pólipos vesiculares

Los pólipos vesiculares son tumores benignos de la vesícula. Se ha reportado una incidencia de 4,3 a 6.9% en la población general. Se describen varios tipos, entre los que se encuentran los pólipos inflamatorios, adenomas, adenomiomas y los más frecuentes, los pólipos de colesterol.

Los pólipos adenomatosos tienen potencial maligno, dada la secuencia adenoma-carcinoma. Sin embargo, no se dispone de algún método diagnóstico, no invasivo, que permita discriminar entre una lesión benigna y otra con potencial maligno.

Se recomienda la colecistectomía electiva, idealmente laparoscópica, en pólipos mayores a 1 cm de diámetro, que crezcan rápidamente o pólipos sésiles. También en el caso de que el paciente tenga más de 50 años, colelitiasis concomitante o una pared vesicular sospechosa de malignidad a la ecotomografía.

Figura 3. Pólipo vesicular. Se observa imagen ecodensa en el interior de la vesícula, en contacto con la pared y no produce sombra acústica. Agradecimientos al Dr. Francisco Cruz O. Académico del Departamento de Radiología de la Facultad de Medicina UC.

Estadificación

Tabla 1. Clasificación TNM para cáncer de vesícula

Compromiso		
Profundidad	T	Tis carcinoma in situ T1a invade hasta lámina propia T1b invade muscular propia T2 invade subserosa T3 perfora serosa y/o invade hígado y/u otra estructura adyacente como estómago, duodeno, colon, páncreas, vía biliar o epiplón. T4 invade vena porta o arteria hepática o 2 o más órganos extra hepáticos.
Ganglionar	N	0 sin metástasis ganglionar 1 Cístico, ligamento hepatoduodenal 2 Peri aórticos, pericavos, arteria mesentérica superior o tronco celíaco
A distancia	M	0 sin metástasis a distancia 1 con metástasis a distancia

Tabla 2. Estadios TNM para cáncer de vesícula

Estadio	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	1-3	1	0
IVA	4	0-1	0
IVB	cualquiera	2 cualquiera	0 1

Tratamiento

Cáncer vesicular incipiente. En el caso de que el tumor sea incipiente y no tenga diseminación regional ni a distancia (estadio 0 y T1a), la colecistectomía es el tratamiento de elección, siempre que los márgenes se encuentren libres de enfermedad. En el caso del hallazgo de un tumor limitado a la mucosa, en el contexto de una colecistectomía, no se requieren medidas terapéuticas adicionales.

Una vez que el tumor alcanza la subserosa o invade la serosa vesicular, se realiza, en conjunto con la colecistectomía, una hepatectomía parcial del lecho vesicular. En esta se resecan los segmentos hepáticos IVb y V o se realiza una cuña hepática, además de los ganglios linfáticos regionales contenidos en el ligamento hepatoduodenal. Otro escenario clínico en el que se recomienda la misma conducta quirúrgica, es ante la descripción de senos de Rockitansky-Aschoff en la anatomía patológica; éstos atraviesan el epitelio hasta alcanzar la serosa otorgándole mayor facilidad para el desarrollo de enfermedad invasora, incluso si el tumor está confinado a la mucosa.

Si se sospecha la existencia de una neoplasia vesicular en un paciente que será sometido a una colecistectomía electiva laparoscópica por patología litiásica debiera tenerse presente que se ha descrito implante tumoral en los orificios de entrada de los trócares y diseminación peritoneal.

Tabla 3. Tratamiento quirúrgico según etapificación

T (N0M0)	Tratamiento quirúrgico
T0 – T1a	Colecistectomía
T1b – T2	Cuña hepática + linfadenectomía
T3	Hepatectomías mayores solo en casos seleccionados
En casos seleccionados con margen cístico positivo o invasión directa de la vía biliar, puede incluirse resección de vía biliar.	

Cáncer vesicular invasor. Cuando esta neoplasia alcanza estados localmente avanzados, hay casos en los que se plantea realizar cirugía radical que considera la hepatectomía derecha, resección de varios segmentos hepáticos, de vía biliar u órganos vecinos en block. Si la enfermedad ha alcanzado etapas avanzadas con diseminación ganglionar o a distancia, se cuestiona el rol del tratamiento quirúrgico. Este tumor ha demostrado ser altamente resistente a esquemas de quimioterapia, se describen tasas de respuesta de 5-30%, y los beneficios de la radioterapia son modestos.

Cuidados paliativos del paciente con cáncer vesicular. Los procedimientos paliativos se orientan a mejorar la calidad de vida de los pacientes; si no es posible realizar un tratamiento radical y el paciente presenta dolor, ictericia obstructiva o mal vaciamiento gástrico debiese ser abordado por un equipo multidisciplinario. Se pueden ofrecer procedimientos de alcoholización que contribuyen al manejo analgésico, drenaje de la vía biliar por vía endoscópica (CPRE y prótesis), percutánea o abierta (derivación biliodigestiva). La obstrucción duodenal en tanto, se maneja quirúrgicamente o con prótesis.

Pronóstico

El cáncer de vesícula biliar es una neoplasia de diagnóstico clínico tardío y de mal pronóstico. Suele pesquisarse en etapas avanzadas y hasta un 75% no es resecable al momento del diagnóstico. Una vez certificado el cáncer avanzado, la supervivencia no supera el 5% a cinco años y la supervivencia media es menor a 6 meses.

En los estadios más tempranos se describen mejores resultados, 100% de supervivencia a cinco años en cáncer in situ, 75% en cáncer limitado a la mucosa y 30% a 3 años en cáncer limitado a la subserosa. Los factores pronósticos post operatorios más importantes son la profundidad del tumor, presencia de linfonodos positivos, extensión extramural, invasión peri neural y resección completa con márgenes negativos (R0).

Por lo anterior, las estrategias debiesen dirigirse a la pesquisa temprana y a la intervención sobre la enfermedad vesicular litiásica.

II. Cáncer de vía biliar

Definición

El tumor de la vía biliar es infrecuente y se origina en el epitelio de la mucosa de los conductos biliares, suelen corresponder a adenocarcinomas (90%).

Según la localización se clasifican en tres tipos; intrahepáticos, perihiliares o distales. Los colangiocarcinomas intrahepáticos son los más raros y se comportan como tumores hepáticos primarios. Los tumores perihiliares (de la bifurcación o tumor de Klatskin) o distales representan un 60-80% de los colangiocarcinomas.

Epidemiología

En Estados Unidos se describe una incidencia de 1 por 100.000 habitantes. Es el segundo tumor hepático en frecuencia, precedido por el hepatocarcinoma. No existen datos chilenos, pero se sabe que los nativos americanos tendrían tasas de incidencia más elevadas (hasta 6,5 por 100.000).

La prevalencia más alta es en población sobre la sexta década de vida.

Etiopatogenia

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma se reconocen la colangitis esclerosante primaria, la colitis ulcerosa, defectos congénitos (quistes de colédoco, alteración de la unión pancreato-biliar, enfermedad de Caroli), infecciones parasitarias crónicas, exposición a agentes químicos y la presencia de coledocolitiasis, entre otros. Sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos.

Histología

Corresponden fundamentalmente a adenocarcinomas que se originan en el epitelio de la vía biliar. Tienen tendencia a la invasión linfática, de vasos sanguíneos, peri ductal, peri neural y peri portal.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas dependerán de la localización del tumor, aunque hasta un 90% de ellos se presenta como ictericia obstructiva (ictericia, coluria, acolia), similar a la presentación del cáncer vesicular.

Otras manifestaciones incluyen baja de peso (hasta 1/3 de los pacientes), prurito, dolor abdominal – que puede ser muy tardío - y pruebas hepáticas alteradas con patrón colestásico o infiltrativo. El examen físico es inespecífico, suele destacar solo la ictericia y en etapas avanzadas es posible palpar hepatomegalia.

Sin embargo, el colangiocarcinoma es tan poco frecuente, que las manifestaciones clásicas de los tumores de vía biliar, sobre todo los de la confluencia, deben hacer pensar siempre como primera alternativa en un cáncer de vesícula ("Klatskin chileno").

Diagnóstico

Ecotomografía abdominal. La ecografía suele ser la primera aproximación. El hallazgo más habitual es la dilatación de la vía biliar intrahepática. Con menor frecuencia se observa la masa tumoral dependiente de la vía biliar.

Tomografía computada. TC de abdomen puede identificar la masa tumoral y permite la estadificación, al determinar sospecha de compromiso ganglionar.

Resonancia magnética. La colangiografía por resonancia magnética es el examen de elección para precisar la anatomía de la vía biliar y evaluar el parénquima hepático. Además, permite evidenciar la diseminación loco regional. Al añadir angiografía por resonancia se puede precisar el compromiso vascular.

Endosonografía. En los tumores distales es de utilidad la endosonografía, porque además de observar un tumor que se localiza cercano a la ampolla de Vater (tumores periampulares), permite tomar muestra para estudio histológico mediante punción con aguja fina. Por otra parte, contribuye al diagnóstico diferencial con otras neoplasias de la zona (tumor de cabeza de páncreas, ampolla de Váter y duodeno).

Otros. El PET CT puede evidenciar lesiones pequeñas y sirve en el estudio de diseminación a distancia de la enfermedad.

Marcadores tumorales. Los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) suelen encontrarse elevados el cáncer de vía biliar. Sin embargo ninguno posee la suficiente sensibilidad como para ser recomendado su uso en el diagnóstico precoz.

Estadificación

Tabla 4. Clasificación TNM para colangiocarcinoma

Compromiso		
Profundidad	T	Tis carcinoma in situ T1 confinado a vía biliar con extensión a muscular propia o tejido fibroso T2a invade tejido adiposo peri ductal T2b invade parénquima hepático T3 invade unilateralmente ramas de la vena porta o arteria hepática T4 invade vena porta o sus ramas en forma bilateral o arteria hepática común o conductos biliares de segundo orden bilateralmente o conductos biliares de segundo orden unilateralmente con compromiso vascular contralateral.
Ganglionar	N	0 sin metástasis ganglionar 1 Cístico, ligamento hepatoduodenal 2 Peri aórticos, pericavos, arteria mesentérica superior o tronco celíaco
A distancia	M	0 sin metástasis a distancia 1 con metástasis a distancia

Tabla 5. Estadios TNM para colangiocarcinoma

Estadio	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	1-3	1	0
IVA	4	0-1	0
IVB	cualquiera	2 cualquiera	0 1

Tratamiento

La resección quirúrgica del cáncer de vía biliar es el único tratamiento con potencial curativo, por lo que el objetivo será lograr R0. La cirugía depende de la localización del tumor. En los colangiocarcinomas distales se realiza una pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple, elección en tumores periampulares). En las lesiones del hilio hepático se realiza hepatectomía parcial y luego una derivación bilio-digestiva. Los colangiocarcinomas intrahepáticos se manejan como lesiones tumorales hepáticas primarias y se decide la resección de acuerdo a la localización.

Desafortunadamente solo el 10% de los casos de colangiocarcinomas se diagnostican en estadíos tempranos y en

general, grandes resecciones que además implican reconstrucción de la vía biliar implican alta morbimortalidad. Para definir el plan quirúrgico debe considerarse la extensión radial del tumor, condiciones de los lóbulos hepáticos, tamaño y función del potencial parénquima remanente, presencia y gravedad de la colestasia, enfermedad hepática preexistente, compromiso vascular y la experiencia del centro. Así se estima que entre un 25 a 30% de los pacientes tienen enfermedad irresecable al diagnóstico imagenológico y un 30 a 50% al momento de la laparotomía.

El trasplante hepático es una opción controvertida como tratamiento definitivo del colangiocarcinoma. Es considerado en escenarios clínicos puntuales y los protocolos incluyen esquemas de neoadyuvancia y reetapificación previa al trasplante.

La quimioterapia y la radioterapia no han demostrado ser eficaces. Sin embargo, actualmente se están evaluando nuevas opciones terapéuticas para esta enfermedad.

En caso de tumores irresecables, dentro de las estrategias de manejo paliativo se debe intentar preservar el drenaje biliar. Esto permite prevenir el desarrollo de ictericia, prurito y dolor. La instalación de una prótesis por vía endoscópica o percutánea, son alternativas disponibles. Se considera también en la enfermedad no resecable y recurrencias el uso de quimioterapia paliativa, que ha reportado sobrevida entre 2 a 8 meses.

Pronóstico

El pronóstico de los tumores de la vía biliar es ominoso. Los colangiocarcinomas hiliares suelen diagnosticarse en etapas avanzadas, cuando son irresecables y su supervivencia media es de 1 a 2 años. Por otra parte, los cánceres de vía biliar distal reportan una supervivencia de 15 a 25% a los 5 años.

Referencias consultadas

1. Montoya C. La Litiasis Biliar y el Cáncer de la Vesícula y Vías Biliares En Chile: Dos Estrategias. Cuad Méd Soc (Chile) 2004, 44:162-175.
2. Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Corsi O, Valdivia G, Margozzini P, Olea R, Chianale J, Miquel J. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer de vesícula biliar en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Rev Med Chile 2015; 143: 158-167.
3. Stinton L, Shaffer E. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. Gut and Liver, Vol. 6, No. 2, April 2012, pp. 172-187.
4. Yoshitomi H, Miyakawa S, Nagino M, Takada T, Miyasaki M. Updated clinical practice guidelines for the Management of biliary tract cancers: revision concepts and major revised points. J Hepatobiliary Pancreat Sci (2015) 22:274–278.
5. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. N Am J Med Sci. 2012 May; 4(5): 203–211.
6. Khan S, Davidson B, Goldin R, Heaton N, Karani J, Pereira S, Rosenberg W et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut 2012;61:1657–1669.

Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

PARACENTESIS

Javier Uribe Monasterio
Arnoldo Riquelme Pérez
Gonzalo Latorre Selvat

Resumen

La paracentesis es un procedimiento clínico invasivo en el cual se accede a la cavidad peritoneal con una aguja para extraer líquido ascítico, ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos. La punción debe ser realizada luego de determinar la presencia de ascitis mediante examen físico y confirmación ecográfica en el flanco izquierdo, trazando una línea entre el ombligo y la espina iliaca antero superior, situándose el punto de punción en la unión entre los dos tercios proximales y el tercio distal de dicho trazado. Lo anterior siempre teniendo en consideración no puncionar sobre zonas infectadas o cicatrices abdominales, las que son algunas de las principales contraindicaciones relativas del procedimiento. Entre las indicaciones para realizar una paracentesis se encuentran la presencia de ascitis de reciente aparición, la sospecha de una peritonitis bacteriana espontanea, pacientes hospitalizados con ascitis preexistentes, ascitis refractarias a tratamiento o ascitis a tensión.

Definición

La paracentesis es un procedimiento clínico invasivo en el cual se accede a la cavidad peritoneal con una aguja para extraer líquido ascítico de esta, ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos.

En la paracentesis diagnóstica el objetivo es extraer una pequeña cantidad de líquido ascítico para poder establecer mediante exámenes de laboratorio el origen de este (los distintos diagnósticos diferenciales y su mecanismo fisiológico se abordan detalladamente en el capítulo *Ascitis*). En cambio, se habla de paracentesis evacuadora al remover 5 o más litros de ascitis, con el objetivo de disminuir la presión intra-abdominal y la consecuentemente la sintomatología del paciente, como dolor abdominal o disnea, entre otros síntomas.

Indicaciones de Paracentesis

Es posible clasificar las indicaciones de paracentesis, dependiendo de si el objetivo de esta es diagnóstico o es evacuador.

Paracentesis diagnóstica. Se debe realizar una paracentesis diagnóstica ante la confirmación clínica o ecográfica de toda ascitis de reciente aparición. Además, en el contexto de pacientes con daño hepático crónico, se realiza este procedimiento en pacientes hospitalizados con ascitis pre-existentes (independiente de cual sea el motivo de hospitalización), para la evaluación de un paciente con ascitis que muestre signos de deterioro clínico de su enfermedad de base (fiebre, dolor abdominal, encefalopatía hepática, deterioro de la función renal) que pudiese hacer sospechar la presencia de una peritonitis bacteriana espontánea y previo a la realización de toda paracentesis evacuadora.

Paracentesis evacuadora. Está indicada en caso de que el paciente presente ascitis a tensión (ver definición en capítulo *Ascitis*) o ascitis refractaria a tratamiento con diuréticos, siempre que se haya descartado la presencia de una peritonitis bacteriana espontánea (Tabla 1).

Contraindicaciones relativas

Al tratarse de un procedimiento invasivo, la paracentesis presenta múltiples riesgos que deben ser considerados para realizar un procedimiento seguro. Se debe analizar estos riesgos en contraste con los beneficios del procedimiento, tanto en el diagnóstico como en el alivio sintomático del paciente, para tomar una decisión informada en conjunto con el paciente.

En este contexto, existen algunas contraindicaciones relativas para la realización de una paracentesis, dado el aumento del riesgo de una complicación que agregan al procedimiento.

Tabla 1. Indicaciones paracentesis diagnostica y evacuadora.

Paracentesis diagnostica	Paracentesis evacuadora
Ascitis de reciente aparición	Ascitis a tensión
Paciente hospitalizado con ascitis pre-existente	Ascitis refractaria a tratamiento
Sospecha de peritonitis bacteriana espontanea	
Previo a la realización de toda paracentesis evacuadora	

Cicatriz del sitio de punción. Ante la presencia de cicatrices en la pared abdominal se debe tener la precaución de realizar la punción algunos centímetros alejados de la cicatriz. Las cicatrices quirúrgicas están asociadas a inmovilización de asas intestinales subyacentes, lo que aumenta el riesgo de perforación intestinal al acceder a la cavidad peritoneal con la aguj. Asistir la punción por medio de ultrasonido permite identificar la ubicación de las asas intestinales y reconocer los sitios de punción seguros.

Infección local. Ante la presencia de celulitis o algún proceso infeccioso de la pared abdominal se debe escoger un sitio de punción indemne y libre de infección. Así, es posible evitar la diseminación iatrogénica de la infección en curso.

Hematomas o venas en el sitio de punción. Se debe evitar puncionar sitios con hematomas en la pared abdominal o venas sub cutáneas visible para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga llena. Una vejiga distendida o la presencia de un globo vesical pueden resultar en una punción vesical al atravesar la pared abdominal. Es recomendable vaciar la vejiga antes de realizar el procedimiento o guiar la punción por medio de ultrasonido, para evitar una punción vesical.

Coagulación intravascular diseminada. Pese a ser una condición poco frecuente (<1/1000 pacientes), supone un importante aumento del riesgo hemorragíparo del paciente. En este contexto, la transfusión de plasma fresco congelado y plaquetas reduce el riesgo de sangrado, por lo que es aconsejable diferir el procedimiento hasta establecer estas medidas.

Fibrinolisis primaria. En un paciente con sospecha o diagnóstico de fibrinólisis primaria, la paracentesis solo debe ser realizada luego del adecuado tratamiento de esta patología.

Cabe destacar que un tiempo de protrombina prolongado o la presencia de trombocitopenia no son contraindicaciones para realizar una paracentesis. En la mayoría de estos casos es innecesario realizar una transfusión de plaquetas o administrar plasma fresco congelado. Más aún, cerca de un 70% de los pacientes con ascitis tienen un tiempo de protrombina anormal sin que este signifique un mayor riesgo de sangrado durante la paracentesis.

Preparación del paciente

Una vez que se ha decidido realizar la paracentesis, se debe discutir detalladamente con el paciente el procedimiento que se llevará a cabo, lo que se espera obtener, sus potenciales riesgos, beneficios y eventuales complicaciones (ver sección *Complicaciones*). Esto debe ser respaldado por escrito en el documento *Conocimiento Informado*, firmado por el médico y el paciente, o en su defecto, por un representante legal de éste en caso de no estar capacitado o con las facultades necesarias para hacerlo (Anexo 1).

Para la realización de una paracentesis no es necesario que el paciente realice ayunas previo a la intervención.

Como se mencionó previamente, para realizar un procedimiento seguro es aconsejable vaciar la vejiga del paciente y corregir comorbilidades concomitantes cuando sea posible.

Material y equipamiento

Dado que durante la intervención potencialmente se estará en contacto con fluidos del paciente, es necesario que el médico que realizará el procedimiento cuente con precauciones estándares. Dentro de estas precauciones se incluyen lavado de manos, delantal, pechera, mascarilla, gorro, guantes estériles y eliminación del material corto-punzante en recipientes debidamente habilitados para esto.

Además, para la correcta realización del procedimiento es necesario contar con los materiales e insumos detallados en la Tabla 2.

Tabla 2. Materiales necesarios para la paracentesis.

Materiales para la Punción	
Camilla	Paño perforado
Riñón	Pincelador
Clorexidina	Jeringa
Lidocaína	Agujas para Piel y musculo
Teflón de 16 mm	Jeringa de 20 cc
Trocar multifenestrado	Vía venosa
Gasa	Apósito
Recipiente de recolección	Tubos para el análisis de muestras

Técnica

Una vez que se haya reunido el equipo necesario, explicado al paciente el procedimiento y realizado el consentimiento informado respectivo, es posible proceder.

Se debe ubicar al paciente sobre una camilla en posición decúbito supino y con el abdomen descubierto.

Es de suma importancia que previo a examinar al paciente para determinar el sitio donde se realizará la punción, el médico realice un lavado clínico de manos.

Luego que el paciente se encuentra en posición, se debe identificar el sitio de punción, que habitualmente se ubica en la fosa iliaca izquierda.

En esta zona se traza una línea imaginaria entre el ombligo y la espina iliaca antero-superior. Esta línea debe ser dividida en tres partes iguales para realizar la punción en la unión entre los dos tercios proximales y el tercio distal. Se debe procurar mantener una distancia de al menos 2 a 4 cm alejado de la línea media (Figura 1).

Figura 1. Sitio de punción para paracentesis.

La mayor acumulación de líquido ascítico, menor grosor de la pared abdominal y la movilidad del colon sigmoides, hacen a este sitio de punción el lugar idóneo en términos de seguridad para acceder a la cavidad abdominal con respecto al resto del abdomen. Sin embargo, en caso de que la punción en la zona lateral del abdomen no sea exitosa en la obtención de líquido, es posible puncionar a nivel de la línea media, 2 cm bajo el ombligo, o guiar la punción por ultrasonido (Figura 2).

Figura 2. Sitios de punción alternativo en paracentesis.

Una vez identificado el sitio de punción es necesario repetir el lavado de manos y equiparse con pechera, mascarilla, gorros y guantes estériles, para proceder a desinfectar la zona usando un pincelador y clorhexidina 4%. Para la esterilización del sitio de punción se debe realizar círculos excéntricos desde el sitio de punción hacia la periferia con el pincelador, procurando no pasar dos veces por el mismo punto.

Una vez finalizado el proceso de asepsia, se procederá a anestesiar localmente al paciente. Para esto se usa lidocaína 2% en una jeringa de 5 ml, infiltrando la mayor cantidad posible en la zona superficial de la piel y cercano al peritoneo parietal. La punción se debe realizar avanzando lentamente desde la piel hasta el peritoneo, aspirando alternadamente para así comprobar que no exista daño de alguna estructura vascular.

Al alcanzar el peritoneo, el clínico sentirá una disminución en la resistencia de la aguja y al aspirar verá parte del líquido ascítico ascender por la jeringa, lo que indicará la finalización de la administración del anestésico y el consiguiente retiro de la jeringa siempre traccionando del émbolo.

Con el paciente ya anestesiado localmente, se puede proceder a realizar la paracentesis. Para la realización de ésta se debe utilizar una jeringa de 20 ml con un teflón de 14-16 mm (Figura 3), trocar multifensetrado de camisa metálica o trocar multifensetrado/catéter de *pigtail* o cola de chancho (Figura 4)

Figura 3. Teflón de 16 mm.

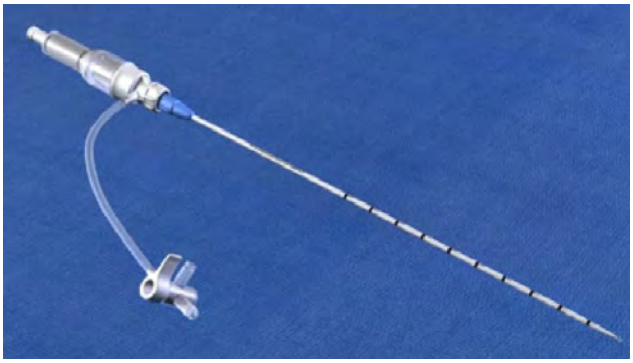


Figura 4. Trocar multifenestrado.

Existen dos técnicas de punción independiente del instrumental elegido, la técnica de inserción angular y la técnica en Z.

Inserción angular. En la técnica de inserción angular la aguja se introduce en la piel con una angulación de 45°, continuando en esta angulación por el tejido sub-cutáneo hasta acceder a la cavidad peritoneal (Figura 5).

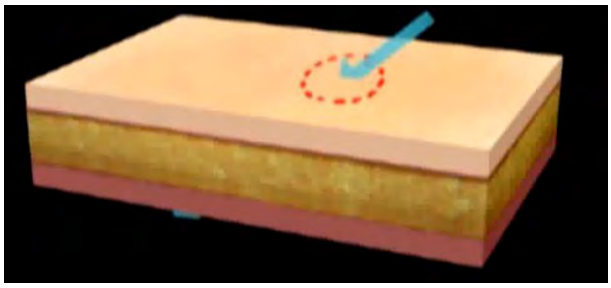


Figura 5. Tecnica de insercion angular.

Técnica en Z. Para esta técnica se tracciona la piel hacia caudal aproximadamente 2 cm con el pulgar de la mano libre, desplazando de esta manera la piel del tejido muscular subyacente. Esta técnica evita una comunicación directa entre la superficie cutánea y el peritoneo cuando se retire la aguja y se suelte la tracción de la piel (Figura 6).

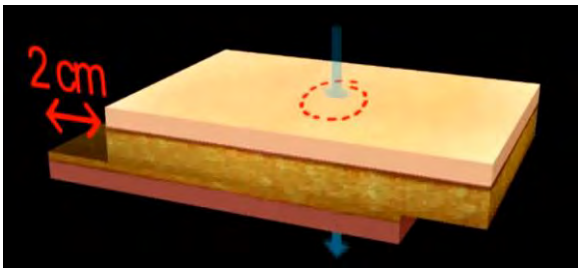


Figura 6. Técnica de inserción en Z.

Al avanzar la aguja durante la punción, se debe mantener una aspiración suave y continua para evitar succionar un asa intestinal o parte del omento.

Una vez en la cavidad peritoneal, el líquido ascítico comenzará a fluir espontáneamente a través del teflón llegando a la jeringa. Cuando esto ocurra, es posible soltar la piel si se utiliza la técnica en Z y traccionar el embolo para así llenar la jeringa con 20 ml de líquido ascítico, que servirá para su posterior análisis.

En el caso de una paracentesis evacuadora, luego de tomar la muestra para el análisis del líquido ascítico, se procede a retirar la jeringa y conectar al teflón una llave de tres pasos (Figura 7) y una "bajada de suero" (Figura 8) que lleve el líquido ascítico a un recipiente dimensionado para la recolección del líquido excedente.

Dado que la salida del líquido que contiene la cavidad peritoneal en una paracentesis evacuadora puede tardar varios

minutos, es necesario fijar el teflón a la piel utilizando gasa y tela adhesiva.

Se debe medir la cantidad de líquido extraído al finalizar el procedimiento, ya que, en el contexto de un paciente con daño hepático crónico, al retirar más de 5 litros será necesario administrar 8 gr de albumina por vía intravenosa por cada litro de líquido ascítico extraído. Esta medida permite prevenir la disfunción circulatoria post-paracentesis que puede evolucionar a síndrome hepatorenal.

Al finalizar el procedimiento se debe retirar cuidadosamente el teflón, aplicando presión sobre el sitio de punción con una gasa, la cual se fija con tela adhesiva para evitar un filtración y sangrado local.

Hecho esto, el clínico debe realizar un lavado de manos final, asegurar que el paciente se encuentre en buenas condiciones, registrar el procedimiento y solicitar a la enfermera el control de signos vitales a los 30 , 60 y 120 min.

Finalmente el material corto-punzante, debe ser depositado en los contenedores destinados para su eliminación (Figura 9).

Figura 7. Llave de tres pasos.

Figura 8. Bajada de suero.

Figura 9. Contenedor material corto-punzante

Estudio del Líquido Ascítico

Ver capítulo *Ascitis* para descripción del estudio del líquido ascítico.

Paracentesis guiada por ultrasonido

El ultrasonido es un examen económico, libre de radiación ionizante o reacciones alérgicas por el uso de medios de contraste. Además, es portátil y disponible para utilizarlo junto al paciente para guiar procedimientos.

En algunos casos es difícil determinar con exactitud la presencia de ascitis. En este contexto, el ultrasonido permite facilitar su diagnóstico.

Durante la preparación del paciente para la paracentesis, el ultrasonido entrega información precisa sobre la ubicación del líquido ascítico. El médico debe encontrar algún sitio de la cavidad abdominal en donde haya acumulación de líquido

ascítico, anecogénico en la imagen, el cual habitualmente se encuentra en mayor volumen en la fosa iliaca izquierda.

Junto con lo anterior, es posible medir la distancia entre la superficie de la piel y la cavidad peritoneal, lo cual permite estimar con mayor precisión la profundidad a la cual se debe avanzar la aguja para atravesar el peritoneo, otorgando mayor seguridad al procedimiento.

Durante la punción, es posible identificar estructuras que se deben evitar puncionar. Las asas intestinales son observables como estructura ecogénicas redondas al corte transversal, rodeadas por líquido anecogénico. Al Doppler es posible observar flujo vascular en ellas (Figura 10). Además, es posible reconocer la vejiga por su ubicación en el hipogastrio, pared hiperecogénica y contenido anecogénico. El hígado y el bazo también son estructuras identificables con un patrón característico al ultrasonido (Figura 11). Reconocer estos órganos permite guiar una punción segura.

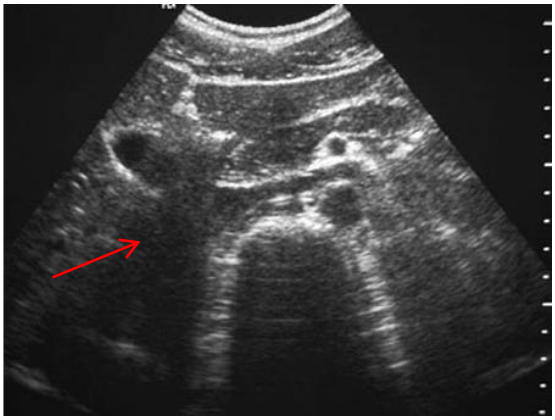


Figura 10. Corte transversal de una ecografía abdominal donde la flecha roja indica el duodeno.

Figura 11. Ecografía abdominal que muestra el hígado retraído, con un contorno irregular y rodeado

Figura 12. Bolsa recolectora de "ostomía".

Complicaciones

Pese a ser poco frecuentes, existen algunas posibles complicaciones descritas de la paracentesis.

Fuga de líquido ascítico y fistula peritoneo-cutánea. Es la complicación más común y se describe hasta en el 5% de las paracentesis. Típicamente se asocia a procedimientos no realizados con técnica en Z o a la utilización teflones de gran calibre. En caso de ocurrir se debe instalar una bolsa recolectora de "ostomía" (Figura 12) en el sitio para cuantificar el líquido. El manejo de la enfermedad de base y la disminución la producción de líquido ascítico, disminuirán el débito de la fístula, facilitando su cierre.

Sangrado. La rotura de una arteria o vena importante durante la punción puede ser una complicación grave y potencialmente mortal. En caso de que se produzca esta complicación se debe comprimir el sitio de sangrado. Puede ser necesario la colocación de una sutura externa en el sitio de entrada de la aguja o incluso la realización de una laparotomía para controlar la hemorragia.

Perforación intestinal. Es una complicación muy rara, produciéndose en alrededor de 6/1000 punciones. Puede ser sospechado al extraer material fecaloideo o gas luego de ingresar a la cavidad peritoneal. Habitualmente no requiere tratamiento a menos que el paciente presente síntomas de infección.

Muerte. Una complicación extremadamente rara, teniendo una prevalencia de solo 0,16%. Los casos reportados de muerte por paracentesis corresponden a sangrados o infecciones.

Referencias consultadas

1. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. Arch Intern Med 1986; 146:2259.
2. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology 2009; 49:2087.
3. Thomsen T, Shaffer R, White B, Setnik G. Paracentesis .N Engl J Med. 2006 Nov. Cited [2015 Apr 01]; Disponible en: http://www.nejm.org.ezproxy.puc.cl/doi/full/10.1056/nejmvcm062234
4. Godoy C, Ordenes M, Orus C, Rodriguez S, Robles J, Mendez L. Autoinstructivo: enfrentamiento del paciente con ascitis. Santiago, pp. 5-7.
5. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:906. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:525.
6. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, et al. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. Dis Markers 2011; 31:129.

Editores

Dr. Arnoldo Riquelme
Dr. Marco Arrese
Dr. Alberto Espino
Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic
Dr. Gonzalo Latorre