

CASOS CLÍNICOS DE GASTROENTEROLOGÍA, AUTOEVALUACIÓN Y REPASO

3.^a Edición

Editores:

Luis Federico Uscanga-Domínguez y Mario Peláez-Luna



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

CASOS CLÍNICOS DE GASTROENTEROLOGÍA, AUTOEVALUACIÓN Y REPASO

3.^a Edición

Editores:

Luis Federico Uscanga-Domínguez y Mario Peláez-Luna



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2023 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-05-3

Ref.: 7849AX231

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

AUTORES

Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Alta Especialidad en
Neurogastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Alfonso Fernández Ramírez

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Ignacio García Juárez

*Departamento de Gastroenterología
Servicio de Hepatología y Trasplante
Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Óscar Manuel Fierro

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Ivonne Hurtado Díaz de León

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Erick Augusto Jasso-Baltazar

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Óscar Alfredo Juárez León

*Departamento de Endoscopia
Gastrointestinal
Residente de Alta Especialidad en
Endoscopia del Aparato Digestivo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Stephanie López-Romero

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Mario Orlando Santana Montes

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Curso de Alta Especialidad
en Hígado y Trasplante Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Victoria Jaqueline Ornelas Arroyo

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Alta Especialidad en
Neurogastroenterología
Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Mario Peláez-Luna

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Hiram Noel Tadeo Espinoza

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Luis Federico Uscanga-Domínguez

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Irwin Zamora Tapia

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

Carolina Ivette Zubia Nevárez

*Departamento de Gastroenterología
Residente de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México*

ABREVIATURAS

5-ASA	aminosalicilato	DILI	lesión hepática inducida por fármacos
Ac	anticuerpo	DM	diabetes <i>mellitus</i>
ACG	Colegio Americano de Gastroenterología	DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
AGA	anticuerpo antigliadina	DSE	disección endoscópica de la submucosa
ALT	alanina-aminotransferasa	EC	enfermedad celíaca
AMA	anticuerpo antimitocondrial	EE	esofagitis erosiva
AML	anticuerpo antimúsculo liso	EEl	esfínter esofágico inferior
ANA	anticuerpo antinuclear	EGJOO	obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica
ANCA	anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo	EHEDM	enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica
anti-GD	anticuerpo antigliadina desaminada	EII	enfermedad inflamatoria intestinal
anti-LKM-1	anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón	ELF	<i>enhanced liver fibrosis score</i>
APRI	aspartato-aminotransferasa <i>to platelet index</i>	EMA	antiendomisio
AST	aspartato-aminotransferasa	EndoFLIP	tecnología de sonda de imagen luminal funcional
AT	adenoma tubular	ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
ATP-asa	adenosin trifosfato	ERNE	enfermedad por reflujo no erosiva
ATV	adenoma tubular avanzada	ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
AUDC	área bajo la curva	ET	elastografía por vibración
AUROC	área bajo la curva característica operativa del receptor	FA	fosfatasa alcalina
AVI	atrofia de vellosidades intestinales	FIB-4	<i>Fibrosis-4 Index</i>
AZA	azatioprina	FNA/B	aspirado/biopsia con aguja fina
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>	FODMAP	oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables
BT	bilirrubina total	GDH	glutamato deshidrogenasa
CBP	colangitis biliar primaria	GGT	γ -glutamiltransferasa
CD	crura diafragmática	GIST	tumor de estroma
CEP	colangitis esclerosante primaria	H-K	hidrógeno-potasio
CREST	calcinosis, fenómeno de Reynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, teleangiectasias	HAI	hepatitis autoinmune
CUCI	colitis ulcerosa crónica idiopática	HCC	hepatocarcinoma
DAG	displasia de alto grado	HLA	antígeno leucocitario de histocompatibilidad
DBG	displasia de bajo grado		
DGP	péptido desaminado de gliadina		

Casos clínicos de gastroenterología, autoevaluación y repaso

HPCS	hipertensión portal clínicamente significativa	NAFLD	enfermedad hepática por hígado graso no relacionada con consumo de alcohol
HRM	<i>high resolution manometry</i>	NASH	esteatohepatitis no alcohólica
HTA	hipertensión arterial sistémica	NBI	<i>narrow band imagen</i>
IBP	inhibidor de bomba de protones	NFS	<i>NAFLD Fibrosis Score</i>
IC	intervalo de confianza	NICE	<i>International Colorrectal Endoscopic</i>
ICD	infección por <i>Clostridioides difficile</i>	NK	<i>natural killer</i>
IEL	linfocito intraepitelial	OCA	ácido obeticólico
IL-13	interleucina-13	p-ANCA	anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos
IgA	inmunoglobulina A	PCR	proteína C reactiva
IgE	inmunoglobulina E	PNI	prueba no invasiva
IgG	inmunoglobulina G	POEM	<i>peroral endoscopic myotomy</i>
IgG4	inmunoglobulina G4	PS	pólipo serrado
IgM	inmunoglobulina M	REM	resección endoscópica de la mucosa
IMC	índice de masa corporal	RM	resonancia magnética
INR	relación internacional normalizada	RR	riesgo relativo
IPE	insuficiencia pancreática exocrina	RT	relajación transitoria
IRM	resonancia magnética nuclear	SLA	antígeno soluble hepático
IRP	presión de relajación integrada	SWE	elastografía por ondas de corte bidimensional
iv.	intravenoso	TC	tomografía computarizada
LC1	citosol hepático tipo 1	TE	elastografía transitoria
LKM	microsoma hepático renal	TG	transglutaminasa
LSM	medición de la rigidez hepática	Th9	infocitos T ayudadores
LSN	límite superior de la normalidad	TMP	trimetropin
MAR	manometría esofágica de alta resolución	TNF	factor de necrosis tumoral
MARS	<i>machine assisted recirculating system</i>	TRE	terapia de reemplazo enzimático
MASH	esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica	tTg	transglutaminasa
MASLD	enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica	UDCA	ácido ursodesoxicólico
MELD	modelo de enfermedad hepática termina	UEG	unión esófago gástrica
MEtALD	enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y a consumo de alcohol	USMSTF	<i>United States multi-society task force</i>
MMF	micofenolato de mofetilo	USTE	ultrasonido transendoscópico
MRCP	colangiopancreatografía por resonancia magnética	VCTE	elastografía por vibración controlada
MRE	elastografía por resonancia magnética	VHB	virus de hepatitis B
NAAT	prueba de amplificación de ácidos nucleicos	VHC	virus de hepatitis C
		VPN	valor predictivo negativo
		VPP	valor predictivo positivo
		VR	valor de referencia
		VSG	velocidad de sedimentación globular

SUMARIO

Prólogo	IX
<i>Luis Federico Uscanga-Domínguez</i>	
Capítulo 1	
Alteración de enzimas hepáticas en una joven	1
<i>Erick Augusto Jasso-Baltazar y Stephanie López-Romero</i>	
Capítulo 2	
Atrofia de vellosidades duodenales en una enferma con problemas digestivos crónicos	11
<i>Alfonso Fernández Ramírez</i>	
Capítulo 3	
Diarrea aguda asociada a cuidados de la salud	23
<i>Irwin Zamora Tapia</i>	
Capítulo 4	
Diarrea crónica en un enfermo con diabetes mellitus de larga evolución	31
<i>Óscar Manuel Fierro</i>	
Capítulo 5	
Mujer con dolor retroesternal recidivante	39
<i>Josealberto Sebastiano Arenas Martínez y Victoria Jaqueline Ornelas Arroyo</i>	
Capítulo 6	
Pirosis y regurgitación en una enferma de 36 años	47
<i>Josealberto Sebastiano Arenas Martínez</i>	
Capítulo 7	
Disentería en una mujer joven	57
<i>Hiram Noel Tadeo Espinoza</i>	

Capítulo 8

Enferma con ictericia y prurito

67

Stephanie López-Romero y Erick Augusto Jasso-Baltazar

Capítulo 9

Hombre con episodios de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen de larga evolución

77

Ivonne Hurtado Díaz de León

Capítulo 10

Pólipo hiperplásico en persona de 67 años

85

Óscar Alfredo Juárez León

Capítulo 11

Lesión subepitelial descubierta de manera fortuita

93

Carolina Ivette Zubia Nevárez

Capítulo 12

Alteraciones en enzimas hepáticas en un enfermo con diabetes mellitus y síndrome metabólico

103

Mario Orlando Santana Montes e Ignacio García Juárez

PRÓLOGO

En esta tercera edición de *Casos clínicos de gastroenterología. Autoevaluación y repaso* he querido reflejar lo que podría ocurrir en una consulta médica. Los casos seleccionados se han atendido en la consulta externa de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que ha sido por más de 40 años el nicho académico del cual obtengo el material clínico que cubre los objetivos didácticos que pretendo en esta serie de publicaciones breves. Como verán, los casos que se presentan cubren en buena parte las condiciones que motivan una consulta médica, y en algún caso, la interconsulta a una persona que fue hospitalizada y recibió antimicrobianos como parte de su tratamiento médico. Algunos parecerán raros, pero en la práctica cotidiana pueden asomar a nuestro consultorio, por lo que deberíamos estar preparados para atenderlos de manera correcta.

El *formato* en el que se presenta el material seleccionado es similar al de las ediciones previas. Primero, el resumen clínico, que muestra los estudios de laboratorio y gabinete indispensables para establecer un posible diagnóstico que tendría que generar la ruta para la atención médica apropiada. A continuación, tres preguntas con cinco opciones, con las que cada uno deberá autoevaluarse (en mi opinión, el único examen realmente válido). Y a partir del caso se elabora una

revisión sucinta sobre el tema que creemos explica mejor el escenario clínico presentado, aunque es posible que nos equivoquemos; los errores son parte del quehacer cotidiano y representan una retroalimentación positiva para mejorar en todo sentido. Agradecemos sus comentarios, que siempre serán bienvenidos; sin embargo, debo decir que los casos seleccionados son problemas clínicos concluidos, por lo que los diagnósticos finales están confirmados. ¡Ésa es la ventaja del presentador! Pero en todo momento tratamos de plasmar la realidad con la que atendimos cada caso en el instituto.

Agradezco la entusiasta participación del grupo de residentes de gastroenterología que han participado en la tercera edición de este interesante ejercicio. Pienso sinceramente que ésta es una enseñanza más que puedo dejarles. El análisis de los datos clínicos, la búsqueda de evidencia que sustente las decisiones de diagnóstico o tratamiento, y la confección de preguntas que inciten a la investigación de cada problema clínico representan el quehacer primordial del médico comprometido con la persona enferma.

Luis Federico Uscanga-Domínguez
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México

1

ALTERACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS EN UNA JOVEN

Erick Augusto Jasso-Baltazar y Stephanie López-Romero

Mujer de 27 años, con antecedentes heredo-familiares irrelevantes, acude a consulta por cuadro clínico de dos meses de evolución caracterizado por malestar general, fatiga y pérdida de peso. Negó fiebre, ictericia, prurito, náusea o vómito. No fuma. Negó consumo de alcohol, drogas, medicamentos o productos de herbolaria.

En la exploración física se encontró una mujer en buenas condiciones generales, con signos

vitales normales, índice de masa corporal de 21 kg/m², sin ictericia ni adenomegalias, ruido respiratorio y ruidos cardíacos sin patología aparente, abdomen plano, blando, indoloro sin hepatomegalia o esplenomegalia. Sin matidez cambiante.

Los exámenes de laboratorio se muestran en la tabla 1. El ultrasonido abdominal reportó hígado de bordes lisos, ecogenicidad normal, longitud de 148 mm y sin dilatación de las vías biliares.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Hemoglobina	13.5 g/dl
Plaquetas	171 × 10 ³ /μl
Bilirrubina total	0.92 mg/dl
Bilirrubina directa	0.46 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.46 mg/dl
ALT	545 U/l
AST	330 U/l
Fosfatasa alcalina	180 U/l
Albúmina	4.1 g/dl
γ-glutamilttransferasa	221 U/l
Anticuerpo IgM con hepatitis A	Negativo
Anticuerpo contra hepatitis C	Negativo
Antígeno de superficie de virus B	Negativo
Inmunoglobulina G	3,280 mg/dl
AMA	7.0 U/ml
ANA	Moteado grueso 1:80; citoplásmico 1:80

IgM: inmoglobulina M.

Autoevaluación

- 1. ¿Qué diagnóstico establecería en el caso de esta enferma?**
 - a) Hepatitis viral aguda
 - b) Hepatitis autoinmune (HAI) tipo 1
 - c) Colangitis esclerosante primaria (CEP)
 - d) Colangitis biliar primaria (CBP)
 - e) Ninguno de los anteriores

- 2. ¿Qué hallazgos esperaría encontrar en la biopsia hepática?**
 - a) Hepatitis de interfase, infiltrado linfoplasmocitario, emperipolesis
 - b) Fibrosis laxa periductal concéntrica obliterante
 - c) Conducto biliar portal con degeneración e inflamación granulomatosa periductal
 - d) Esteatosis macrovesicular con infiltrado inflamatorio lobulillar leve
 - e) Ninguno de los anteriores

- 3. ¿Cuál sería el tratamiento de primera línea en un caso como el de esta enferma?**
 - a) Ácido ursodesoxicólico 15 mg/kg/día
 - b) Prednisona 20-40 mg/kg/día y azatioprina (AZA) 50 mg/día
 - c) Budesónida 6 mg/día
 - d) Rivabirina 400 mg/día
 - e) Ninguno de los anteriores

Hepatitis autoinmune

Introducción

La HAI es una enfermedad hepática inflamatoria inmunomediada de causa incierta que afecta a todas las edades, ambos sexos y todos los grupos étnicos¹. Es una enfermedad rara, se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, hiperglobulinemia y alteraciones en la histología hepática, medibles mediante criterios específicos. Actualmente no existen características patognomónicas, la patogenia es parcialmente desconocida y su diagnóstico es por exclusión². El tratamiento inicial consiste en terapia de inducción con esteroides, dependiendo de la gravedad histológica y estadio de fibrosis, seguida de mantenimiento con un agente ahorrador de esteroides. Para algunos pacientes, el trasplante de hígado es una opción en situaciones especiales tanto en fase aguda como en crónica^{1,2}.

Epidemiología

La HAI ocurre en todas las edades y dentro de todos los grupos étnicos, aunque su presentación clínica varía según la raza y el origen étnico. Se ha visto que los hispanos presentan con mayor frecuencia cirrosis en comparación con otras poblaciones, en las cuales se observa progresión acelerada de la enfermedad o mayor tasa de recurrencia después de trasplante hepático, como en la población afroamericana¹. Es más común en las mujeres tanto en la edad adulta como en la infancia (71-95% en adultos y 60-76% en niños, respectivamente)³. Para la HAI tipo 1, la proporción mujeres:hombres es de 4:1; sin embargo, para la HAI tipo 2 la proporción es de 10:1. Los primeros informes epidemiológicos sugirieron que el inicio de la HAI tenía picos de edad entre los 10 y 30 años y entre los 40 y 60 años; sin embargo, se han informado edades de inicio

más altas (> 60 años) en Dinamarca y Nueva Zelanda^{1,3}. Es casi imposible obtener cifras precisas sobre la prevalencia de la HAI dada la escasez de datos basados en población³. La mayor conciencia sobre la HAI entre los médicos de todo el mundo en los últimos años ha contribuido a reducir el número de pacientes no diagnosticados, lo que podría explicar el aumento en prevalencia⁴.

Cuadro clínico

La presentación clínica varía ampliamente. La mayoría de los pacientes no presenta síntomas ni signos de enfermedad hepatobiliar, y suelen consultar por elevación de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST)³. En casos asociados a otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca (EC), diabetes *mellitus* tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal o esclerosis múltiple, las manifestaciones suelen atribuirse a éstas, y no a la posibilidad de hepatitis^{1,3}. Aunque raros, en algunos casos la presentación inicial es cirrosis hepática con o sin datos de descompensación, hepatitis aguda ictericia y remotamente insuficiencia hepática aguda, definida por la aparición de ictericia, coagulopatía y encefalopatía hepática. Por lo tanto, la HAI debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes que se presenten con insuficiencia hepática aguda, hepatitis aguda o cirrosis^{3,4}.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con la combinación de datos clínicos, de laboratorio, específicamente elevación de ALT, AST, inmunoglobulina G y anticuerpo característicos, y alteraciones histológicas compatibles.

Tabla 2. Subtipos de HAI

Características	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Edad al diagnóstico	Dos picos: niñez o adolescencia y otro a los 40 años	Generalmente menores de 14 años
Modo de presentación	Síntomas crónicos comunes Ascitis o sangrado gastrointestinal raro Asintomáticos: 25-34% Aguda severa: 2-6%	Comienzo agudo en el 40% Posible insuficiencia hepática aguda Recaída frecuente
Anticuerpos	ANA y AML	Anticuerpos anti-LKM1, anti-LC1 y anti-LKM3
Enfermedades autoinmunes concomitantes	Tiroiditis autoinmune Enfermedades reumatológicas EII	Tiroiditis autoinmune Diabetes <i>mellitus</i> Vitíligo
Cirrosis en la presentación	Adultos: 28-33% Niños: < 33%	Raro
Respuesta a tratamiento	Buena respuesta a esteroides + AZA	Buena respuesta a esteroides + AZA
Remisión después de retirar el fármaco	Posible	Rara, necesita inmunosupresión a largo plazo

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

De acuerdo al tipo de anticuerpos, la HAI se clasifica en dos grupos: tipo 1, que se caracteriza por anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (AML) o anticuerpos antiantígeno soluble hepático (anti-SLA), y tipo 2, definida por anticuerpos contra microsoma hepático renal tipo 1 (anti-LKM1), generalmente sin ANA o AML^{1,3}. Las características clínicas de ambos tipos se presentan en la tabla 2.

A pesar de signos característicos de HAI, hasta el 20% de los casos son negativos para anticuerpos ANA, AML y LKM1 (HAI seronegativa). Si ésta se sospecha, se deben buscar otros anticuerpos como anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA), anticitosol hepático tipo 1 (LC1) o anticuerpos LKM3¹.

La elevación de ALT, AST y γ -glutamilttransferasa con niveles normales o ligeramente elevados de

fosfatasa alcalina se consideran los rasgos típicos de HAI. En cambio, los de bilirrubina total y bilirrubina directa varían de manera notable y pueden ser normales o significativamente elevados. En el momento del diagnóstico, la inmunoglobulina G está elevada en el 85% de los pacientes³.

El diagnóstico de la HAI no se puede realizar sin biopsia hepática. La hepatitis de interfase es el sello que define la HAI, se acompaña con infiltración de células plasmáticas (66% de los casos), hepatitis lobulillar (47%) y necrosis centrolobulillar (29%). La emperipolesis es la penetración de una célula intacta en otra célula intacta está presente en el 65% de los pacientes con HAI, y rosetas de hepatocitos en el 33%. Es importante tomar en cuenta que, de manera aislada, ninguno de estos hallazgos establece el diagnóstico de HAI, y que sólo se

Tabla 3. Criterios simplificados para diagnóstico de HAI

Criterio		Puntos
Anticuerpos	ANA o AML > 1:40	1
	ANA o AML > 1:80	2
	LKM1 > 1:40	2
	Anti-SLA > 1:20	2
Niveles de inmunoglobulinas G	Superior al nivel normal	1
	> 1.1 veces al valor normal	2
Hepatitis viral	Presente	0
	Ausente	2
Histología	Compatible (infiltrado linfocitario portal)	1
	Típica (hepatitis de interfaz, infiltrado linfoplasmocitario, rosetas, emperipolesis)	2
Interpretación con puntuación total	Probable	> 6
	Definitiva	> 7

considera claro cuando coexisten hepatitis de interfase con células linfocíticas, emperipolesis y rosetas.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el diagnóstico diferencial se debe establecer con daño hepático inducido por fármacos. Se sabe que las lesiones histológicas de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (EHEDM) y esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) están presentes en el 17-30% de los pacientes con HAI^{1,4}.

El sistema de puntuación para el diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune fue creado en 1993, revisado en 1999 y simplificado en 2008. El sistema de puntuación revisado original tiene mayor sensibilidad en comparación con el simplificado (100 vs. 95%, respectivamente), mientras que el sistema simplificado tiene una especificidad superior (90 vs. 73%, respectivamente). En la tabla 3 se presentan los criterios simplificados para el diagnóstico de HAI y en la figura 1 se resume el algoritmo diagnóstico ante la sospecha de HAI.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, controlar la inflamación, lograr la remisión bioquímica, prevenir la progresión y promover la regresión de la fibrosis. La respuesta al tratamiento se evalúa con niveles de ALT, AST e inmunoglobulina G (IgG)¹. El tratamiento de primera línea se resume en la figura 2. Actualmente, la terapia estándar consiste en la combinación de prednisona y AZA; sin embargo, el 15% de los pacientes presentan efectos colaterales con AZA. Existen datos que indican que el micofenolato de mofetilo (MMF) puede inducir una respuesta bioquímica completa en la mayoría de los pacientes. El estudio CAMARO (ensayo de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos) busca explorar los potenciales beneficios del MMF en comparación con AZA, ambos combinados con prednisolona como terapia de inducción en pacientes con HAI sin tratamiento previo; los resultados aún no se han publicado⁵.

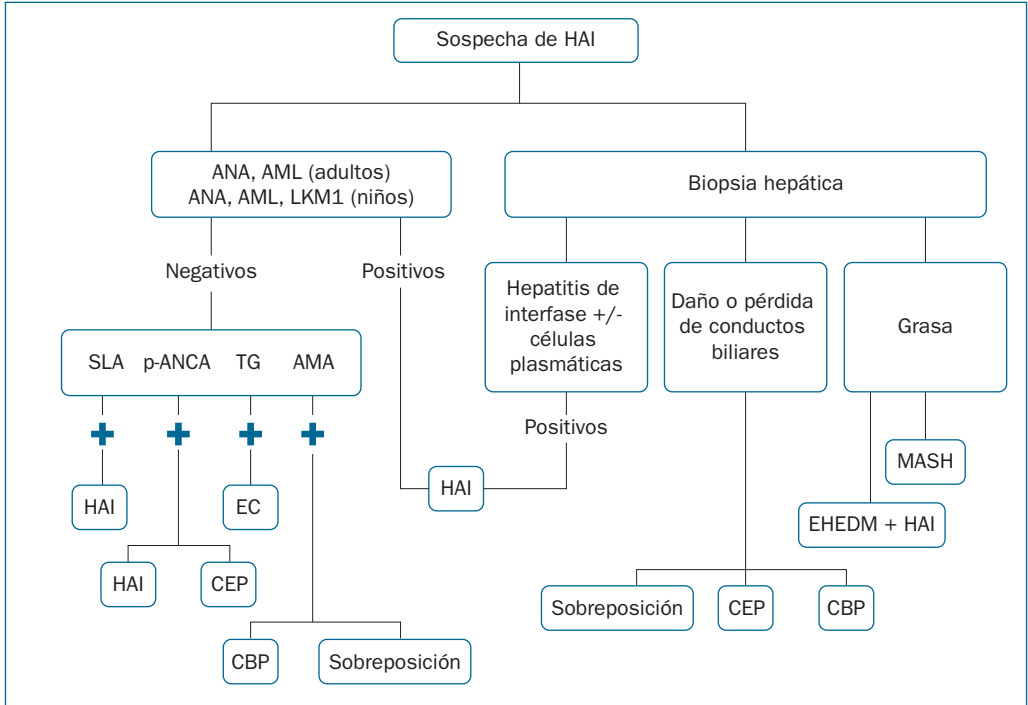


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en hepatitis autoinmune.

Las terapias de segunda línea se indican en caso de fracaso al tratamiento inicial, respuesta incompleta o intolerancia a los medicamentos, e incluyen MMF, inhibidores de calcineurina, mercaptopurina y productos biológicos como rituximab o infliximab⁶.

El tratamiento de mantenimiento puede retirarse si se encuentran niveles normales sostenidos de ALT, AST e IgG durante al menos dos años. La recaída ocurre en el 50-87% de los adultos y en el 60-80% en los niños después de la suspensión de los fármacos⁴.

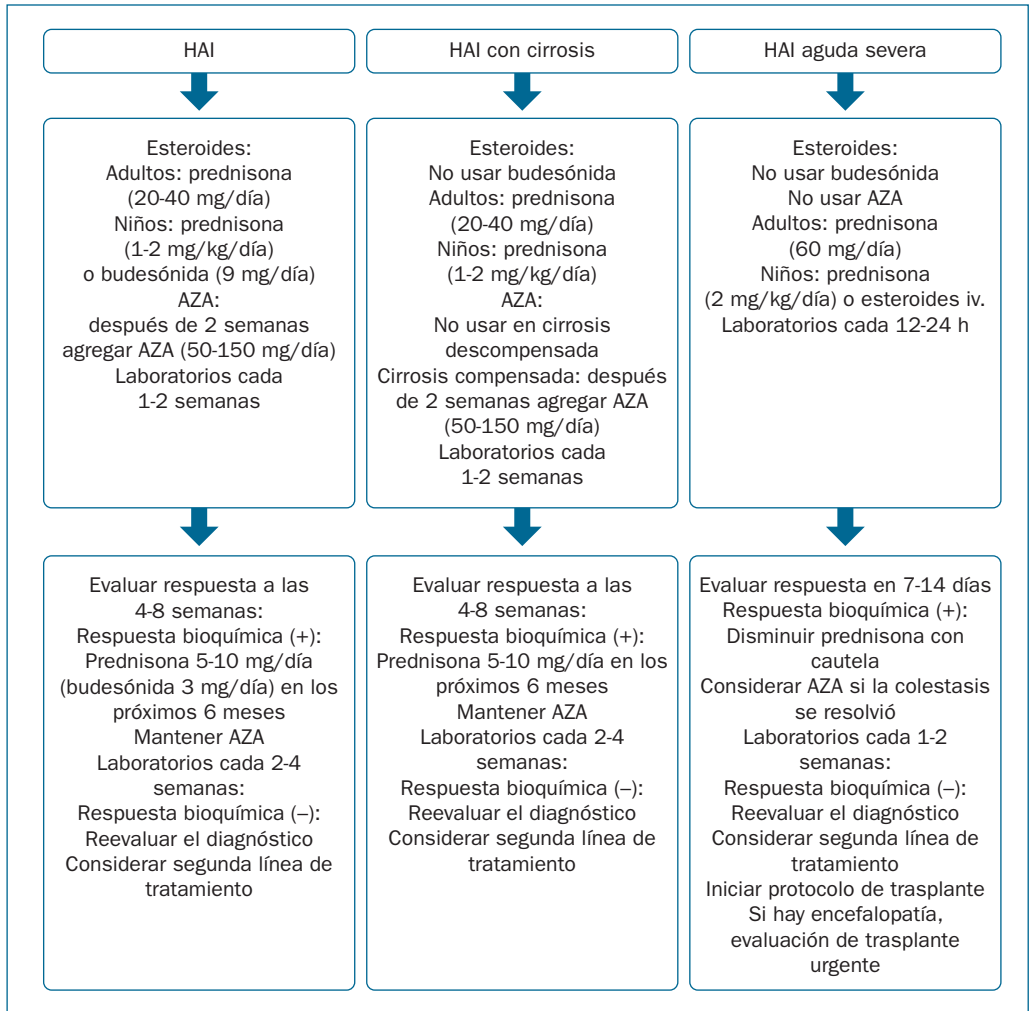


Figura 2. Tratamiento de primera línea para la HAI.

Respuestas

1.(b)

Las manifestaciones clínicas de esta enferma son inespecíficas; sin embargo, el ser mujer, la edad de presentación y la fatiga, junto con los resultados de laboratorio, que descartan etiología viral (a), sugieren HAI. Los hallazgos en el ultrasonido hepático, sin datos que sugieran hepatopatía crónica o alteraciones en la vía biliar, y los ANA positivos confirman la sospecha de HAI tipo 1. La HAI tipo 2 generalmente se presenta en mujeres menores de 14 años con anticuerpos anti-LKM1. La CEP afecta más a hombres (60%), la mediana de edad de inicio es entre los 30 y 40 años, y hasta el 90% de los pacientes tienen colitis ulcerosa crónica idiopática; en exámenes de laboratorio se muestra patrón colestásico con aminotransferasas < 300 U/l (c).

La CBP se expresa con signos y síntomas sugerentes de colestasis. Además, para el diagnóstico, aparte de descartar obstrucción biliar, se necesitan dos de los siguientes criterios: fosfatasa alcalina elevada al menos > 1.5 veces por arriba del límite superior de referencia, presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) > 1:40 o evidencia histológica de CBP (d).

2. (a)

Ninguno de los hallazgos histológicos individuales es específico de HAI, pero los característicos son hepatitis de interfase con células linfocíticas, emperipolesis y rosetas. La fibrosis laxa periductal concéntrica obliterante (fibrosis en piel de cebolla) es el sello patológico de la CEP (b). La lesión del conducto biliar «florida» es la lesión distintiva de la CBP. La actividad de la CBP afecta a los conductos biliares pequeños interlobulillares y septales, sin lesionar a los conductos grandes y extrahepáticos (c). Aunque puede coexistir esteatosis hepática con o sin componente inflamatorio en el marco de HAI, en este caso en particular no hay factores de riesgo para sospechar enfermedad esteatótica de hígado (d).

3. (b)

El tratamiento de elección en adultos con HAI es prednisona a dosis de 20-40 mg/kg/día. Se recomienda agregar AZA después de dos semanas de tratamiento en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada. La budesónida es una opción que, sin embargo, no debe utilizarse en personas con cirrosis descompensada (c). El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento recomendado para la CBP (a). La rivabirina es un antiviral sin indicación en personas con HAI.

Bibliografía

1. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
2. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841-9.
3. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
4. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):58-69.
5. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. Assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with autoimmune hepatitis (CAMARO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2022;23(1):1012.
6. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2020;73(6):1496-506.

2

ATROFIA DE VELLOSIDADES DUODENALES EN UNA ENFERMA CON PROBLEMAS DIGESTIVOS CRÓNICOS

Alfonso Fernández Ramírez

Mujer de 39 años, con antecedentes heredofamiliares irrelevantes, sufre dermatitis atópica, fuma 10 cigarrillos diarios y consume dos copas de vino tinto tres veces a la semana.

Desde hace varios años presenta dolor ardoroso en epigastrio, sin relación clara con la ingesta o tipo de alimento, niega pirosis, regurgitación o dolor retroesternal. Se queja de distensión abdominal leve cuando ingiere pan y otros alimentos. Consume 3-4 sobres de esplenda por día y 2-3 latas de refresco bajo en calorías tres veces por semana. No ha perdido peso.

La exploración física fue irrelevante. Se le han hecho varios estudios endoscópicos (Fig. 1), y

en el último se tomaron biopsias de duodeno, cuyo informe señala: «linfocitosis intraepitelial (IEL) que se extiende hasta la punta de la vellosidad, con atrofia parcial y aumento en celularidad en lámina propia sin componente inflamatorio agudo. La imagen histopatológica se observa en enfermedad celíaca (EC) latente o en familiares de primer grado de enfermos con EC establecida».

Se practicó exámenes de laboratorio que fueron normales o negativos. El panel celíaco mostró anticuerpos antitransglutaminasa tisular inmunoglobulina A (IgA) < 3 U/ml (positivo > 8), antiendomisio IgA negativo y anti gliadina desaminada IgA 10 U/ml, IgG 3 U/ml, inmunoglobulina G (IgG) 3 (normal = 20).

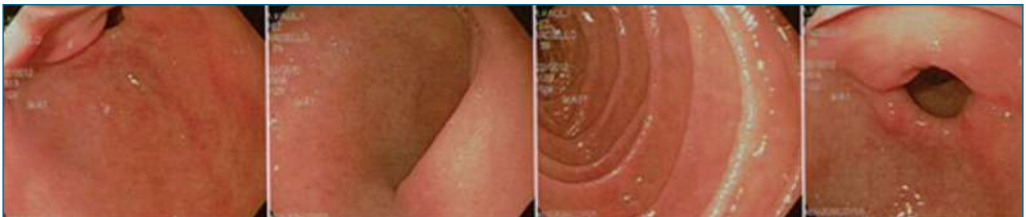


Figura 1. Imágenes representativas de estudio endoscópico.

Autoevaluación

- 1. ¿Qué diagnóstico establecería en el caso de esta enferma?**
 - a) Enfermedad celíaca seronegativa
 - b) Intolerancia a oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP)
 - c) Esprúe tropical
 - d) Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano
 - e) Síndrome de intestino irritable

- 2. ¿Qué estudios solicitaría en su caso?**
 - a) Antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA)
 - b) Anticuerpos antivinculina/antitoxina de distensión citoletal B
 - c) Prueba en aire espirado con lactulosa
 - d) Calprotectina en heces
 - e) Ninguno

- 3. ¿Cuál es la causa más frecuente de atrofia de vellosidades intestinales (AVI)?**
 - a) Esprúe tropical
 - b) Enteropatía autoinmune
 - c) Enfermedad celíaca
 - d) Sobrecrecimiento bacteriano
 - e) Enteropatía asociada a medicamentos

Atrofia de vellosidades intestinales. Una característica común a varias entidades clínicas

Introducción

La AVI es el término utilizado para caracterizar el acortamiento, aplanamiento o destrucción de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado. Se asocia con múltiples enfermedades, de forma que para proponer un tratamiento preciso es necesario conocer el contexto en el cual ésta se presenta, analizando de manera minuciosa las características clínicas y alteraciones bioquímicas que la acompañan. Los enfermos con AVI presentan a menudo síntomas que reflejan absorción deficiente de nutrientes y disfunción intestinal, y si bien la EC es la causa más común y el diagnóstico de compatibilidad que se propone desde el punto de vista histológico con mayor frecuencia, se deben considerar diagnósticos alternos, sobre todo en casos con pruebas serológicas para EC negativas^{1,2}.

Presentación clínica

La diarrea crónica con o sin pérdida de peso suele ser la manifestación más común, aunque no está presente en todos los casos. Ésta se debe a pérdida de la superficie intestinal de absorción o a defectos en los procesos de absorción y transporte de agua y electrólitos. La pobre absorción de nutrientes y el acúmulo de sustancias osmóticamente activas en la luz intestinal atraen agua, produciendo diarrea osmótica, cuya característica clínica es su naturaleza posprandial y que cede con el ayuno. Otros síntomas comunes son borborigmos, distensión abdominal, flatulencia, esteatorrea y pérdida de peso. Es importante señalar que no existe correlación estricta entre el grado de atrofia con la presencia o intensidad de los síntomas, y casos con atrofia parcial pueden

presentar molestias similares a las referidas por pacientes con atrofia intensa^{3,4}.

Los síntomas extraintestinales son comunes incluyen: fatiga y cansancio fácil debidos a síndrome anémico por deficiencia de hierro (anemia microcítica), ácido fólico o vitamina B₁₂ (anemia macrocítica), cambios en la densidad mineral ósea, (osteopenia/osteoporosis, 70%), edema en miembros inferiores (hipoalbuminemia), cefalea, mialgias o artralgias⁵.

En algunos casos, como en enfermos celíacos, coexisten otras enfermedades de origen autoinmune como: dermatitis herpetiforme, diabetes *mellitus* tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, deficiencia selectiva de IgA, *alopecia areata*, enfermedad de Addison, enfermedades del tejido conectivo o enfermedades hepáticas (colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria)⁵. En otros existen padecimientos que de manera contundente se asocian con diarrea crónica y AVI (Tabla 1).

La diversidad de condiciones que se relacionan con esta característica histológica explica de manera clara la dificultad que existe para establecer un diagnóstico de certeza. Puesto que la EC es la causa más común de atrofia de vellosidades, se presenta con mayor detalle la estrategia de diagnóstico.

Enfermedad celíaca

La EC es una enfermedad autoinmune generalizada, caracterizada por inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado, que se debe a la reacción inmunoinflamatoria desencadenada por la exposición al gluten de la dieta que afecta a personas con susceptibilidad genética. Se manifiesta a cualquier edad, desde la infancia hasta la vejez, con dos picos de inicio: uno poco después del destete, con la ingestión de gluten en los primeros años de vida, y otro entre la segunda y tercera década

Tabla 1. Entidades que comparten el hallazgo histológico de AVI

Diagnóstico	Sospecha clínica	Paraclinicos	Tratamiento
Imunomediadas			
Enfermedad de Crohn	Otras áreas del tracto gastrointestinal involucradas	Niveles elevados de VSG, proteína C-reactiva, biopsia característica	Inmunosupresión, esteroides, inmunoterapia
Enteropatía autoinmune	Otra enfermedad autoinmune, adenopatía mesentérica	Anticuerpo antienterocito positivo	Inmunosupresión, esteroides, budesónida
Relacionada a medicamentos (Olmesartán)	Historia de hipertensión, lista de medicamentos	Falta de autoanticuerpos, HLA-DQ2 o HLA-DQ8 presentes	Retirar el fármaco
Neoplásicas			
Linfoma (células grandes B, linfoma T asociado)	Pérdida de peso, fiebres, sudores nocturnos, historia de EC, infección por virus de Epstein-Barr	Biopsias con inmunohistoquímica	Consulta a hematología, quimioterapia
Infiltrativa			
Amiloidosis	Pseudoobstrucción, diarrea o estreñimiento, macroglosia, neuropatía, púrpura periorbital después de la proctoscopia	Tinción con rojo Congo en biopsia o de tejido adiposo subcutáneo	Opciones limitadas
Enteritis eosinofílica	Alergias, intolerancias alimentarias	Niveles elevados de IgE, infiltración de eosinófilos, eosinofilia	Esteroides
Esprúe colágeno	Mujeres mayores, puede ser un producto secundario de otra enfermedad primaria	Banda gruesa de colágeno subepitelial en histopatología	Esteroides, budesónida
Infecciosas			
Esprúe tropical	Viajes a las zonas tropicales (México es zona endémica)	Vitamina B12 y folatos séricos bajos	Tetraciclina y ácido fólico de 3 a 6 meses

(Continúa)

Tabla 1. Entidades que comparten el hallazgo histológico de AVI (continuación)

Diagnóstico	Sospecha clínica	Paraclínicos	Tratamiento
Infección por VIH	Pérdida de peso, cambios en la distribución de la grasa	Prueba de VIH positiva, conteo de CD4+	Terapia antirretroviral
Enfermedad de Whipple	Afectación ocular, fiebres, artralgias, ataxia, deterioro cognitivo	Organismos intracelulares en la tinción de ácido periódico-Schiff, PCR	Ceftriaxona o penicilina G y luego TMP/SMX o doxiciclina y hidroxiquina
Infección viral/síndrome posviral	Enfermedad autolimitada reciente	Otros estudios negativos	Tratamiento de soporte
Intestinal			
Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado	Cirugías abdominales previas, estructura o función anormal (motilidad) del intestino delgado, esclerosis sistémica	Deficiencia de B12 y elevación de ácido fólico, prueba de aliento	Antibióticos
<i>helicobacter pylori</i>	(Raramente puede provocar cambios similares a la celiaquía, generalmente enteritis linfocítica)	Detección de infección activa por <i>H. pylori</i>	Terapia antibiótica cuádruple
Otras			
Enteritis por radiación	Tratamiento previo con radiación	Palidez, friabilidad, ectasias vasculares en la endoscopia	Modificación dietética, agentes antidiarreicos, resinas de ácidos biliares
Isquemia de intestino delgado	Historia de enfermedad cardiovascular, condiciones trombóticas	Isquemia u oclusión visible en la angiografía por TC	Control del dolor, soporte hemodinámico, anticoagulación, antibióticos, exploración quirúrgica
Inmunodeficiencia variable común	Infecciones sinopulmonares recurrentes, citopenias autoinmunes	Niveles bajos de IgG, IgA o IgM, falta de respuesta a la vacuna contra el neumococo, ausencia de células plasmáticas en la biopsia	Inmunoglobulina intravenosa (para infecciones recurrentes) y esteroides (para enteropatía)

IgE: inmunoglobulina E; IgM: inmunoglobulina M; PCR: proteína C reactiva; SMX: sulfametoxazol; TMP: trimetropin; VSG: velocidad de sedimentación globular.

de la vida. Es más común en mujeres que en hombres (proporción 2:1).

Esta enfermedad presenta una incidencia variable, con una prevalencia mundial del 1%. En México, en estudios en diferentes grupos poblacionales y con distintos métodos de diagnóstico, se ha encontrado una prevalencia entre el 0.3 y 0.8%⁶. En un estudio de casos y controles diseñado para conocer la frecuencia de la EC en personas con intestino irritable, se encontró serología celíaca positiva y datos histológicos compatibles con EC en el 0.8% de la población control⁷. Esta cifra sustenta la noción de que la frecuencia de la EC en nuestro país es similar a la informada en otras partes del mundo.

Diagnóstico

De manera similar a un rompecabezas, en donde cada pieza debe ensamblarse de manera perfecta para obtener una imagen, el diagnóstico de la EC se integra con la conjunción de datos clínicos, exámenes de laboratorio y aspectos histológicos. Es pertinente señalar que la respuesta clínica a una dieta libre de gluten no puede utilizarse como criterio de diagnóstico, ya que prácticamente todos los enfermos con AVI o enteropatías mejoran al eliminar el gluten de la dieta. La evaluación de estos factores debe llevarse a cabo cuando el enfermo está consumiendo gluten, ya que una dieta libre de gluten modifica el patrón clínico, serológico e histológico, lo que dificulta el reconocimiento de la enfermedad.

La EC es una condición subdiagnosticada. Los síntomas clásicos sugerentes de absorción intestinal deficiente como diarrea crónica y datos carenciales son, en el momento actual, los menos frecuentes. Por otro lado, existe poca conciencia sobre la enfermedad, sobre todo en países como el nuestro, donde se consideró como entidad rara. No sorprende, por tanto, los 4-13 años de retraso en el diagnóstico que se ha informado en varias publicaciones⁷.

Serología celíaca

El rendimiento de los exámenes de laboratorio que se utilizan para diagnosticar la EC varía de acuerdo con la prevalencia en la población de estudio; es muy distinto en personas con riesgo alto que en población general. Es importante, por lo tanto, tomar en consideración en quién y cómo buscarla. Respecto a la primera noción, se han identificado personas de mayor riesgo y, por tanto, sujetas a tamizaje (Tabla 2). En cuanto a la segunda, uno de los avances más notables fue encontrar que el autoanticuerpo responsable del daño tisular se dirigía en contra del complejo transglutaminasa tisular-péptidos inmunoactivos de gliadina, lo cual permitió elaborar ensayos inmunoenzimáticos que identificaron anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-tTg) en sangre periférica, que ha facilitado el diagnóstico de la enfermedad. De manera más reciente se han introducido otros ensayos que utilizan péptidos desaminados de gliadina (DGP) como sustrato. Aunque con valores de sensibilidad menores a los de los anti-tTg, su especificidad es similar, y representan una alternativa atractiva en personas de alto riesgo en las que la prevalencia *a priori* de EC es alta; también se emplean para evaluar la adherencia a la dieta libre de gluten (Tabla 3).

Debido a su elevada sensibilidad y especificidad, los anticuerpos anti-tTg IgA se proponen como método de tamizaje en la mayoría de las guías de práctica clínica, aunque se deben tomar en cuenta dos aspectos prácticos:

- La prevalencia de la enfermedad influye de manera notable en el valor de predicción positiva. Considerando el 0.8% reportado en la población mexicana, un título bajo de anticuerpos anti-tTg IgA tiene más posibilidades de representar un valor falsamente positivo; en cambio, títulos ≥ 5 y sobre todo ≥ 10 veces por arriba del valor de referencia sustentan la EC.

Tabla 2. Personas en las que debe considerarse la posibilidad de EC

Los grupos de personas sujetos a prueba de escrutinio son aquellos con:
– Familiares de primer y segundo grado con EC
– Enfermedades autoinmunes (diabetes <i>mellitus</i> tipo I, distiroidismo, enfermedad de Addison)
– Síndrome de Down. Síndrome de Turner. Síndrome de Williams
– Retraso en crecimiento. Talla baja
– Anemia por deficiencia de hierro de causa no explicada
– Elevación de enzimas hepáticas de causa no explicada
– Osteopenia y osteoporosis no explicada
– Neuropatía, migraña y/o alteraciones neurológicas sin explicación
– Dermatitis herpetiforme

Adaptado de Remes-Troche, et al.⁶.

- La estandarización entre los distintos métodos de laboratorio que se emplean de manera común está lejos de ser la deseada. Un estudio internacional encontró que la sensibilidad entre los ensayos variaba del 63 al 93%, y la especificidad, del 96 al 100% (Fig. 2)^{8,9}.

Hallazgos endoscópicos

La panendoscopia es el método ideal para obtener biopsias de duodeno. En nuestro medio es relativamente común recibir enfermos con diagnóstico de AVI compatible con EC en biopsias de íleon terminal obtenidas durante colonoscopia y, aunque pueden perfectamente encajar en un cuadro clínico compatible, la mayoría de las veces corresponden a otras enteropatías que también exhiben las mismas características histológicas, como esprúe tropical o síndrome de sobrecrecimiento bacteriano. Al respecto, conviene recordar que las lesiones en la EC comienzan en las porciones proximales del intestino delgado. Por otro lado, debido a que éstas no afectan a la mucosa de manera

Tabla 3. Rendimiento de las pruebas utilizadas para el diagnóstico y tamizaje de EC

Anticuerpo	Sensibilidad	Especificidad
tTg-IgA	90-100%	95-100%
EMA	93-100%	98-100%
DGP-IgA	80-91%	91-95%
DGP-IgG	88-95%	86-92%
AGA-IgA	52-100%	72-100%
AGA-IgG	83-100%	47-94%

continua, se recomienda tomar al menos cuatro muestras de las porciones más distales del duodeno y una del bulbo duodenal.

Ninguna de las características macroscópicas descritas en los estudios endoscópicos como patrón en mosaico, festoneado con fisuras entre los pliegues de Kerckring o aplastamiento de las vellosidades intestinales vistas mediante inmersión con agua, son exclusivas

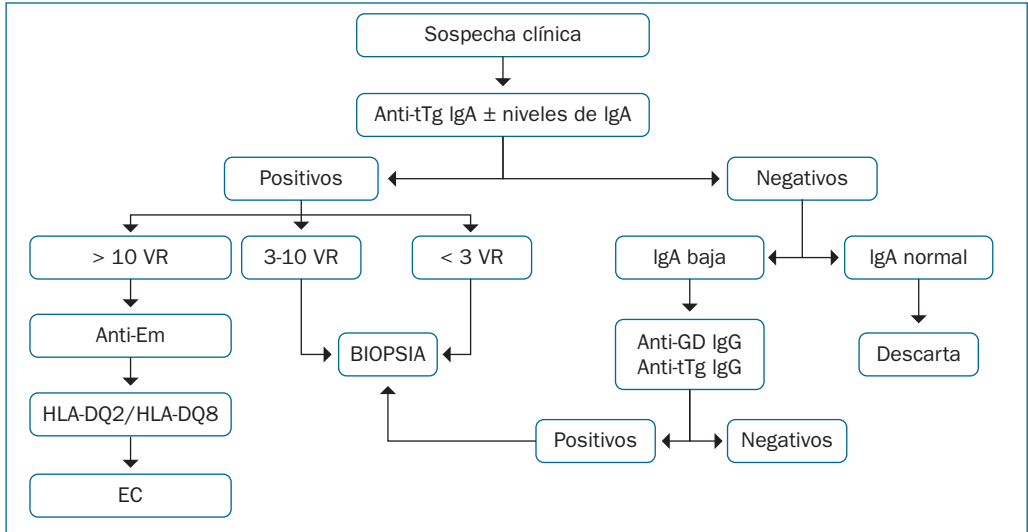


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico en personas con sospecha de EC.

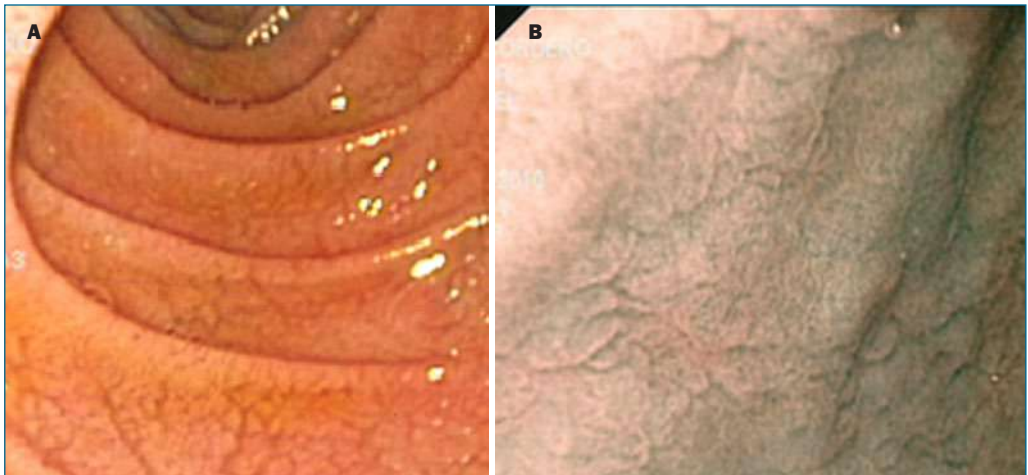


Figura 3. Aspecto endoscópico característico de enteropatía con AVI. A: patrón festoneado. B: patrón en mosaico.

de la EC, sino que acompañan a las enteropatías que cursan con absorción intestinal deficiente. Su identificación permite la obtención de biopsias dirigidas que facilitarán el diagnóstico de EC (Fig. 3).

Hallazgos histopatológicos

Como se ha mencionado, la AVI caracteriza a la EC, pero no es exclusiva de ésta. Sin embargo, es importante señalar que la atrofia intensa es

Tabla 4. Clasificación de Marsh/Oberhuber

Tipo Marsh	IEL/100 enterocitos - yeyuno	IEL/100 enterocitos - duodeno	Hiperplasia de criptas	Vellosidades
0	< 40	< 30	Normal	Normal
1	> 40	> 30	Normal	Normal
2	> 40	> 30	Incrementado	Normal
3a	> 40	> 30	Incrementado	Atrofia leve
3b	> 40	> 30	Incrementado	Marcada atrofia
3c	> 40	> 30	Incrementado	Atrofia completa

más común en el enfermo celíaco. El sistema de graduación más empleado es el propuesto por Marsh y modificado por Oberhuber, que estratifica la afección intestinal en tres grados (Tabla 4 y Fig. 4)¹⁰.

Pruebas genéticas

Por último, otro recurso que se puede utilizar es la identificación de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, que están fuertemente asociados con la susceptibilidad genética a la EC. Este estudio permite identificar a las personas genéticamente predispuestas y, si bien un resultado

positivo no diagnóstica de EC, su utilidad radica en su alto valor predictivo negativo. Esto es, ser HLA-DQ2/HLA-DQ8 negativo convierte el diagnóstico de EC en altamente improbable, con un valor predictivo negativo mayor al 98%⁸.

Nota final

La respuesta clínica a la dieta sin gluten no confirma el diagnóstico de EC, como tampoco lo hace el hallazgo aislado de AVI o el aumento de IEL, características que, como se ha visto, comparten muchas enteropatías que clínicamente semejan EC¹¹⁻¹⁴.

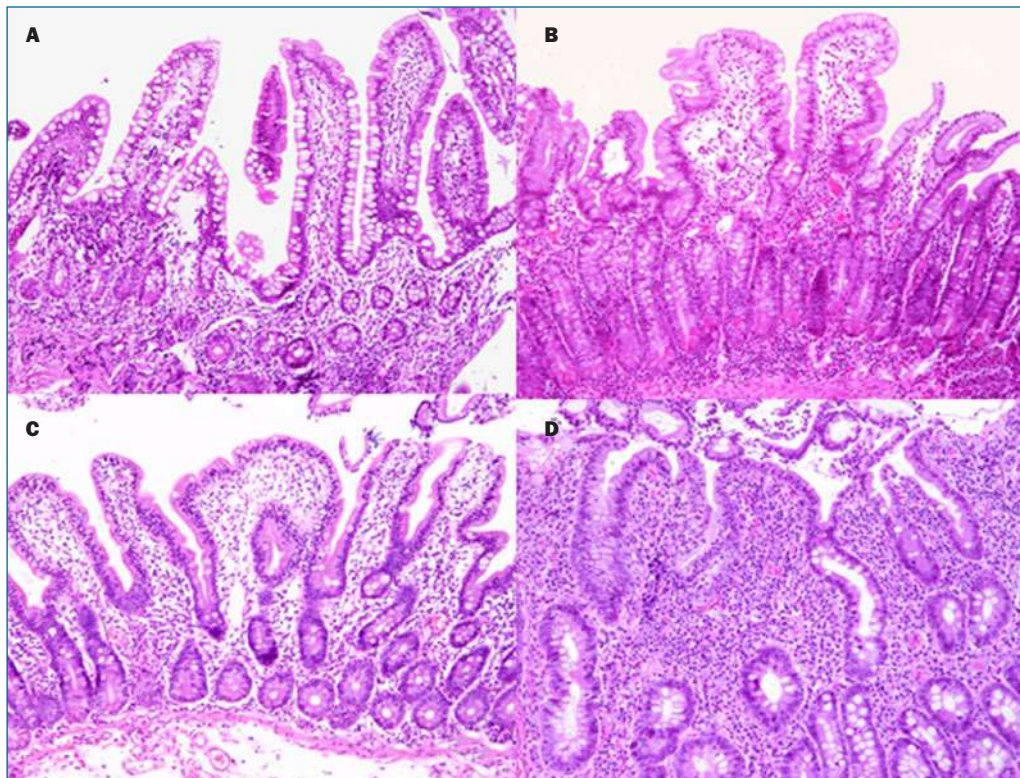


Figura 4. Atrofia de vellosidades intestinales en biopsias de segunda porción de duodeno. **A:** aspecto normal. **B:** ensanchamiento de vellosidad y elongación de cripta. **C:** atrofia marcada de vellosidades. **D:** atrofia completa.

Respuestas

1. (b)

Si bien el caso de esta enferma podría corresponder a EC seronegativa (a), esta entidad es menos frecuente que la pobre tolerancia a FODMAP (b). Además de que no existen factores predisponentes para sospechar celiaquía, las alteraciones histológicas son leves y muy comunes a otras entidades, como uso de medicamentos o infección por *H. pylori*, muy común en nuestro medio. El diagnóstico de EC seronegativa se establece en base a la respuesta histológica a dieta libre de gluten; esto es, se requiere tomar una biopsia de mucosa duodenal que muestre recuperación de la AVI. El esprúe tropical (c) y el sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (d) pueden presentar características clínicas e histológicas similares, y deben ser parte del diagnóstico diferencial. Sin embargo, en el caso no se refieren datos ni clínicos ni epidemiológicos compatibles; para el caso de esprúe tropical, viaje o estancia en zonas endémicas y deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂, para sobrecrecimiento bacteriano, factores de riesgo como cirugía abdominal o enfermedades que produzcan trastornos de la motilidad intestinal, como la esclerosis sistémica. La ausencia de dolor abdominal asociado a cambios en el hábito intestinal descarta síndrome de intestino irritable (e).

2. (e)

Los HLA están estrechamente relacionados con la predisposición genética a EC (a). Su utilidad radica principalmente en descartar la posibilidad de celiaquía. Se justifican en familiares de primer grado para tamizar a los que requerirán más estudios y en pacientes con sospecha elevada de EC, con anticuerpos específicos negativos y que siguen dieta sin gluten. Los anticuerpos antivinculina/antitoxina de distensión citoletal se han propuesto para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable postinfeccioso (b). La prueba en aire espirado con lactulosa se utiliza para detectar sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, pero no sería la primera elección de estudio en este caso (c). La calprotectina en heces se utiliza para evaluar inflamación en el tracto gastrointestinal, y no proporcionaría información relevante en este contexto. Por último, dado que la paciente presenta síntomas gastrointestinales crónicos, atrofia de vellosidades duodenales y hallazgos histopatológicos sugestivos de EC, se justifica realizar estudios adicionales.

3. (c)

La EC es la causa más frecuente de atrofia de vellosidades. Aunque el esprúe tropical (a), enteropatía autoinmune (b), sobrecrecimiento bacteriano (d) y enteropatía asociada a medicamentos (e) pueden tener hallazgos histológicos indistinguibles, la EC se encuentra en el 60-70% de todos los casos de atrofia de vellosidades.

Bibliografía

1. Schiepatti A, Cincotta M, Biagi F, et al. Enteropathies with villous atrophy but negative coeliac serology in adults: current issues. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021;8:e000630.
2. Martins C, Teixeira C, Ribeiro S, et al. "Seronegative Intestinal Villous Atrophy: A Diagnostic Challenge". *Case Rep Gastrointest Med*. 2016;2016:6392028.
3. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis*. 2007;39(1):26-9.
4. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):186-25.
5. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17:142.
6. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares GR, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(4):434-50.
7. Paez MA, Gramelspacher AM, Sinacore J, et al. Delay in Diagnosis of Celiac Disease in Patients Without Gastrointestinal Complaints. *Am J Med*. 2017;130(11):1318-23.
8. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
9. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S25.
10. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186-96.
11. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):573-4.
12. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, Rubio-Tapia A, et al. Not All That Flattens Villi Is Celiac Disease: A Review of Enteropathies. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(4):509-17.
13. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):380-90.
14. Schiepatti A, Sanders DS, Baiardi P, et al. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus. *Gut*. 2022;71(11):2218-25.

3

DIARREA AGUDA ASOCIADA A CUIDADOS DE LA SALUD

Irwin Zamora Tapia

Hombre de 77 años con diabetes *mellitus* tipo 2 y cáncer gástrico metastásico, actualmente recibiendo quimioterapia sistémica, hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad, para la cual recibió levofloxacino por siete días, egresado a domicilio sin eventualidades.

Acude a valoración médica 72 h después de su alta hospitalaria por evacuaciones líquidas, sin moco o sangre, hasta seis al día, acompañadas de dolor abdominal difuso tipo cólico, malestar general y sensación de alza térmica no cuantificada. Negó lentería o esteatorrea.

En la exploración física destacó dolor abdominal generalizado a la palpación profunda, sin datos de irritación peritoneal o visceromegalia, sus signos vitales mostraron taquicardia (104 por minuto), tensión arterial normal (110/66 mmHg) y fiebre (38.3 °C).

Se realizaron estudios de laboratorio, en los que destacó leucocitosis (leucocitos, 16.7), neutrofilia (neutrófilos, 86%) y elevación de reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva = 15.7 mg/dl). Se realizó radiografía de abdomen que no mostró aire libre ni dilatación de asas de intestino.

Autoevaluación

1. **¿Cómo se realiza el diagnóstico de infección por *Clostridioides difficile* (ICD)?**
 - a) Cuadro clínico compatible
 - b) Factores de riesgo
 - c) Antígeno de glutamato deshidrogenasa (GDH) positivo
 - d) Toxinas A/B
 - e) Todos son necesarios

2. **¿Qué datos clínicos integran el diagnóstico de infección grave?**
 - a) Leucocitosis > 15,000/ml
 - b) ≥ 10 evacuaciones al día
 - c) Dolor abdominal
 - d) Temperatura > 38 °C
 - e) Presencia de evacuaciones melánicas

3. **¿Qué tratamiento iniciaría en este paciente?**
 - a) Metronidazol por vía oral
 - b) Vancomicina o fidaxomicina por vía oral
 - c) Vancomicina por vía intravenosa
 - d) Vancomicina por vía oral y metronidazol por vía intravenosa
 - e) Trasplante de microbiota fecal

Infección por *Clostridioides difficile*

Introducción

La ICD es reconocida como una de las principales causas de infecciones asociadas a cuidados de la salud, la cual representa un importante problema de salud pública con significativa morbilidad y mortalidad, con 15,000-30,000 muertes por año en EE.UU.¹.

A pesar de que existen múltiples causas de diarrea asociada a cuidados de la salud, actualmente la ICD es la más frecuente en los países desarrollados, con un 4-25% de los casos². Una revisión sistemática con metaanálisis reciente reportó una incidencia variable entre 1.1 y 631.8 por 100,000 habitantes-año y 4.08 por cada 10,000 pacientes-año³.

La ICD se diagnostica cada vez más en enfermos que no fueron hospitalizados. Las guías de práctica clínica más recientes de la *Society for Healthcare Epidemiology of America* clasifican la ICD adquirida en la comunidad cuando los pacientes presentan diarrea fuera de áreas de hospitalización o durante las primeras 48 h de haber sido hospitalizados o sin haber egresado de una unidad de cuidados de la salud en las últimas 12 semanas⁴. La incidencia de la ICD adquirida en la comunidad fue de 65.93 casos por cada 100,000 pacientes-año en 2017 en EE.UU.¹.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo más comúnmente descritos son: edad avanzada (> 65 años), uso de antibióticos y hospitalización o uso reciente de servicios de salud; sexo femenino, enfermedades crónicas como diabetes *mellitus*, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y enfermedad inflamatoria intestinal, así como uso de inhibidores de bomba de protones y corticoesteroides y, de manera relevante,

el antecedente de episodios de infección por clostridiodes^{3,5}.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es variable y puede ir desde un episodio de diarrea leve hasta casos graves con colitis fulminante, íleo, choque y muerte. A pesar de que sólo el 5-15% de los pacientes hospitalizados con ICD requieren cuidados intensivos, la admisión a una unidad de terapia intensiva se asocia con peores desenlaces y mortalidad elevada, reportada entre un 20 y 40%⁶.

La ICD debe ser considerada en pacientes con factores de riesgo que presentan diarrea aguda (tres o más evacuaciones al día). Dolor abdominal, náusea, vómito y fiebre son menos frecuentes; de igual forma, evacuaciones melánicas o hematoquecia son raras, pero en caso de presentarse obligan a considerar diagnósticos alternativos^{5,7}.

La diarrea asociada al uso de antibióticos ocurre durante el tratamiento o en las siguientes dos semanas, aunque el riesgo persiste hasta 90 días después de la exposición⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico rápido y preciso es fundamental para identificar a los pacientes con ICD e iniciar el tratamiento de forma oportuna, reduciendo así el riesgo de transmisión nosocomial y para discontinuar el tratamiento antibiótico en aquellos que lo recibieron de manera empírica y resultan con estudios negativos⁸.

El diagnóstico se establece según la combinación de síntomas compatibles y estudios en materia fecal que confirme la presencia de cepa toxigénica o toxina A y B. Es importante recordar que los estudios deben practicarse en muestras de heces líquidas o semilíquidas (Bristol 5-7)⁸.

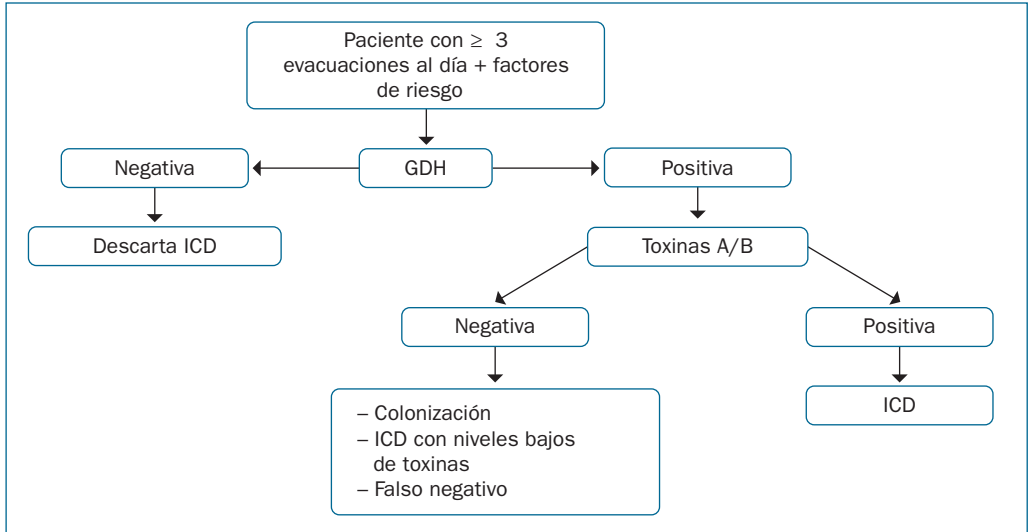


Figura 1. Diagnóstico de ICD (adaptado de Kelly, et al.⁹).

Actualmente no existe un estudio que por sí mismo ofrezca una alta sensibilidad y especificidad. Por ello, las guías de práctica clínica recomiendan un algoritmo de varios pasos^{4,9}. Se sugiere iniciar con un ensayo que ofrezca una alta sensibilidad, como la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) o antígeno de glutamato deshidrogenasa (GDH), y posteriormente uno altamente específico para confirmar la presencia de toxinas (Fig. 1)⁹.

El resultado debe interpretarse adecuadamente para discriminar entre pacientes con ICD y portadores de *Clostridioides difficile*. El diagnóstico de ICD se establece cuando ambas pruebas son positivas y se descarta cuando son negativas. En caso de resultados discordantes con NAAT o GDH positivos y toxinas negativas, se debe considerar el estado de colonización o ICD con niveles bajos de toxinas⁹.

Clasificación

Se clasifica en leve, grave y fulminante según la presentación clínica y estudios paraclínicos. La

infección grave es aquella que al momento del diagnóstico se presenta con conteo de leucocitos $\geq 15,000$ cel/mm³ o creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl. Se define como ICD fulminante cuando, además de los criterios de gravedad, se encuentra hipotensión arterial, estado de choque, íleo o megacolon⁹.

Tratamiento

La ICD representa un reto desde el punto de vista terapéutico, sobre todo en casos graves o fulminantes, además del manejo y prevención de la infección recurrente¹⁰. Para el tratamiento de un primer episodio en casos leves o graves se recomienda vancomicina o fidaxomicina por 10 días, ya que ambos tienen una efectividad semejante; sin embargo, se prefiere fidaxomicina, pues ha demostrado ser superior en la prevención de la recurrencia. Metronidazol se recomienda solamente para casos no graves en sitios en los que no se dispone de vancomicina o fidaxomicina⁹⁻¹¹.

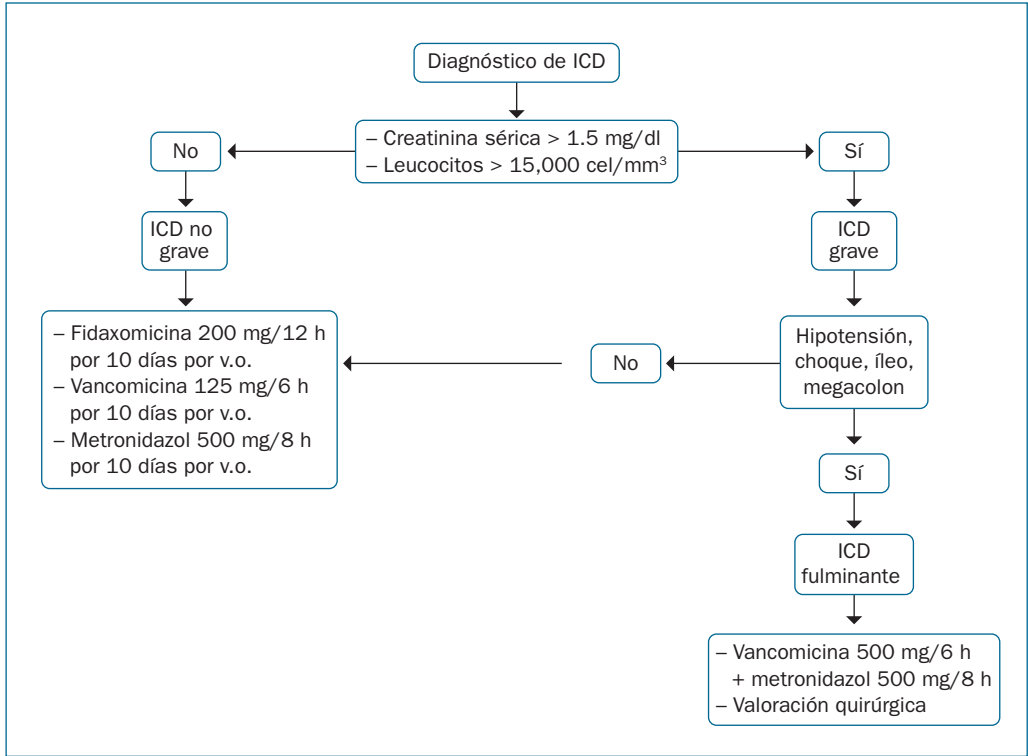


Figura 2. Clasificación y tratamiento de la ICD.

En casos fulminantes se indica vancomicina por vía oral en dosis altas (500 mg/6 h) y metronidazol por vía intravenosa. En presencia de íleo, debe administrarse vancomicina en enema de retención para garantizar una adecuada distribución del fármaco en el colon. No se recomienda el uso de fidaxomicina en este escenario debido a que en los estudios iniciales con este antibiótico se excluyeron a los pacientes con ICD fulminante.

En el escenario de ICD refractaria, la cual se define como ausencia de respuesta después de 3-5 días de tratamiento médico, se puede utilizar trasplante de microbiota fecal, que se considera como rescate, y tigeciclina intravenosa^{10,11}.

La valoración quirúrgica concurrente de forma oportuna es fundamental en todos los pacientes con cuadros de ICD fulminante, debido a que se calcula que el 25% de los pacientes requerirán colectomía, la cual se asocia a elevada morbilidad y mortalidad postoperatoria (30-50%)⁶.

El riesgo de complicaciones graves como hipotensión o choque, megacolon tóxico y perforación intestinal aumenta con el uso de medicamentos que afecten al tránsito intestinal, como los narcóticos, que deben suspenderse ante la sospecha o diagnóstico de ICD⁷.

El manejo de la ICD fulminante debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos e integrar el manejo multidisciplinario con

especialistas en gastroenterología, infectología, cirugía y medicina crítica, que consiste en vigilancia estrecha y antibióticos. Otra opción es el trasplante de microbiota fecal en una o múltiples administraciones¹².

Recurrencia

La prevención de la recurrencia debe ser una prioridad desde el primer episodio de ICD, debido a que, a pesar de un tratamiento efectivo, del 15 al 35% de los pacientes experimentarán ICD recurrente, con mayor riesgo de recidiva con cada episodio subsecuente. Otros factores de riesgo son la edad avanzada (> 65 años), presentación inicial grave e infección por ribotipos virulentos (O27/O78/244)¹¹.

La ICD recurrente se define como la recidiva sintomática ocho semanas después de haber resuelto de manera exitosa el episodio inicial¹⁰.

La fidaxomicina se recomienda para el tratamiento de los episodios de recidiva. Otras opciones son los tratamientos extendidos con fidaxomicina o vancomicina en pulsos. Se puede utilizar vancomicina por vía oral en dosis estándar (125 mg/6 h) en los casos en los que se administró metronidazol en el episodio inicial. El trasplante de microbiota fecal está autorizado para pacientes con ≥ 3 episodios de ICDr^{9,11}.

Para la prevención de la recurrencia se recomienda bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la toxina B de *Clostridioides difficile*, en pacientes con riesgo alto (edad ≥ 65 años, ICD recurrente, inmunocomprometidos, ICD grave) y aquellos con un episodio de recidiva en los últimos seis meses^{9,11}.

Respuestas

1. (e)

El diagnóstico de ICD se integra con un cuadro clínico compatible con ≥ 3 evacuaciones disminuidas en consistencia al día en pacientes con factores de riesgo y estudios que confirmen la presencia de *Clostridioides difficile*, inicialmente con GDH o NAAT positivo y posteriormente toxina A/B, por lo que todos son necesarios.

2. (a)

Los criterios de un episodio grave lo definen los niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl y leucocitosis $\geq 15,000$ cel/mm³. El número de evacuaciones al día (b), el dolor abdominal (b), la presencia de fiebre (c) o melena (e) son importantes, pero no se incluyen en los criterios de gravedad.

3. (b)

La leucocitosis la clasifica como ICD grave, por lo que el tratamiento debe incluir vancomicina o fidaxomicina por vía oral. No se recomienda metronidazol (a) en cuadros graves de ICD. La administración de vancomicina por vía intravenosa es inadecuada debido a su pobre distribución en el colon (c). Debido a que no se trata de un episodio fulminante, el tratamiento dual con vancomicina por vía oral y metronidazol por vía intravenosa no estaría justificado (d). De igual forma, el trasplante de microbiota fecal sería útil en el escenario de ICD fulminante refractario a tratamiento médico óptimo (e).

Bibliografía

1. Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021; 14:17562848211016248.
2. Turner NA, Saullo JL, Polage CR. Healthcare associated diarrhea, not *Clostridioides difficile*. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(4):319-26.
3. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):456.
4. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
5. Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):ITC49-ITC62.
6. Adelman MW, Woodworth MH, Shaffer VO, et al. Critical Care Management of the Patient with *Clostridioides difficile*. *Crit Care Med*. 2021;49(1):127-39.
7. Donskey CJ. Update on *Clostridioides difficile* Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37(1):87-102.
8. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: Diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019; 366:l4609.
9. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124-47.
10. Bishop EJ, Tiruvoipati R. Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. *J Antimicrob Chemother*. 2022;78(1):21-30.
11. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029-e44.
12. Kanjee Z, Allegretti JR, Alonso CD, et al. How Would You Manage This Patient With *Clostridioides difficile* Infection? *Ann Intern Med*. 2023; 176(8):1101-8.

4

DIARREA CRÓNICA EN UN ENFERMO CON DIABETES MELLITUS DE LARGA EVOLUCIÓN

Óscar Manuel Fierro

Hombre de 58 años con diabetes *mellitus* de 18 años de evolución, insuficiencia renal crónica y neuropatía sensitiva consulta por dolor en mesogastrio y distensión abdominal, iniciado un año antes, al que se agregó en los últimos tres meses evacuaciones flojas, hasta 10 por día, sin sangre, moco, pujo o tenesmo, con esteatorrea y pérdida de peso. Indica que en algunas ocasiones son nocturnas. Negó incontinencia fecal. No fuma ni toma alcohol. En la exploración física se le encontró adelgazado, con hipotrofia muscular acentuada, tensión arterial de 164/94 mmHg, 52 kg de peso, talla de 162 cm e índice de masa corporal de 19.1 kg/m². Conjuntivas y mucosas pálidas y húmedas, cuello y tórax sin enfermedad aparente, abdomen plano, blando, doloroso a la palpación profunda en mesogastrio con timpanismo generalizado y aumento de ruidos intestinales. Extremidades hipotróficas sin edema. Sus exámenes de laboratorio más relevantes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultado de los exámenes de laboratorio mas relevantes

Hemoglobina	9.4 g/dl
Volumen corpuscular medio	89 fl
Hemoglobina corpuscular media	31 pg
Glucosa	312 mg/dl
Nitrógeno de urea	45 mg/dl
Creatinina	2.1 mg/dl
Calcio	7.38 mg/dl
Fósforo	1.89 mg/dl
Magnesio	1.68 mg/dl
INR	2.4
Hemoglobina glicada	13%
Vitamina D (OH 25)	4 ng/ml
Elastasa en materia fecal	3.3 µg/g

INR: relación internacional normalizada.

Autoevaluación

- 1. ¿Cuál de las siguientes condiciones consideraría más probable en el caso de este enfermo?**
 - a) Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano
 - b) Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)
 - c) Pancreatitis crónica
 - d) Neuropatía visceral
 - e) Ninguna de las anteriores

- 2. ¿Qué estudio solicitaría para confirmar su impresión diagnóstica?**
 - a) Prueba de hidrógeno en aire espirado con lactulosa o glucosa
 - b) Tomografía axial computarizada trifásica de páncreas
 - c) Velocidad de conducción nerviosa
 - d) Ultrasonido endoscópico
 - e) Ninguno de los anteriores

- 3. ¿Cuál sería su estrategia de tratamiento?**
 - a) Rifaximina 550 mg tres veces por día
 - b) Lidamidina antes de cada comida
 - c) Enzimas pancreáticas con cada comida
 - d) Colestiramina 4 g antes del desayuno
 - e) Loperamida antes de cada comida

Insuficiencia pancreática exocrina

Concepto

La digestión y absorción de nutrientes se lleva a cabo de manera secuencial y progresiva en las porciones proximales del intestino delgado, donde la bilis y las enzimas digestivas, sintetizadas y secretadas por el páncreas, transforman los componentes complejos de la dieta en sustancias simples que, por mecanismos diferentes, atraviesan la barrera intestinal para transportarse por vía venosa o linfática a diferentes órganos y tejidos del organismo.

La IPE denota reducción en la cantidad o actividad de enzimas pancreáticas a un nivel inadecuado para la digestión de nutrientes¹⁻³. Las condiciones que la provocan incluyen:

- Estimulación pancreática insuficiente debido a disminución en la producción de colecistocinina o secretina secundaria a la atrofia de la mucosa intestinal, que acompaña a enteropatías de etiología diversa, resecciones intestinales amplias o tratamiento con análogos de somatostatina.
- Mezcla inadecuada de las enzimas con los nutrientes ocasionada por asincronía entre la llegada del quimo al duodeno o porciones proximales de yeyuno y la secreción pancreática, como ocurre en gastroyeyuno anastomosis o pancreatoduodenectomía.
- Disminución en la producción de enzimas (pancreatitis, resección pancreática) o procesos obstructivos en el conducto pancreático principal que limitan o impiden su traslado al duodeno (neoplasias, estenosis inflamatorias o cicatriciales).
- Inactivación de las enzimas en el tubo digestivo por hipersecreción de ácido clorhídrico.

Epidemiología

La prevalencia de IPE en población general se desconoce. Se considera una entidad subdiagnosticada debido a que las manifestaciones clínicas son sutiles y a la carencia de herramientas sensibles para reconocerla en estadios precoces. La alteración se ha encontrado en personas con trastornos funcionales digestivos (4.6%) y en el 6% de los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (6%), e incluso se la considera un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares^{4,7}.

De manera general, las condiciones asociadas a la IPE se separan en dos grupos: las originadas en el páncreas (Tabla 2) y las generadas por otras causas (Tabla 3).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen de la etiología o condición asociada y el grado de insuficiencia pancreática⁸. En estadios iniciales y aun con moderada insuficiencia pancreática, las manifestaciones son sutiles y rara vez hay datos sugerentes de digestión o absorción deficiente que, en cambio, son clínicamente aparentes cuando la reserva funcional de páncreas es inferior al 10%². Para su identificación, por tanto, se requiere un alto índice de sospecha, ya que datos como distensión abdominal, borborigmos o evacuaciones flojas pueden atribuirse erróneamente a otras entidades como síndrome de intestino irritable.

En etapas más avanzadas, cuando existe diarrea, esteatorrea y pérdida de peso, aparecen los signos secundarios a la deficiente absorción de vitaminas liposolubles, entre los cuales destacan: ceguera nocturna (deficiencia de vitamina A), parestesias, disestesias, osteopenia, osteoporosis (deficiencia de vitaminas D y K), alteraciones en tiempos de coagulación (INR prolongado por deficiencia de vitamina K) o debilidad muscular y trastornos en la visión (deficiencia de vitamina E). Otros datos

Tabla 2. Insuficiencia pancreática asociada con trastornos pancreáticos

Condición	Prevalencia	Factores asociados
Pancreatitis crónica	30-90%	<ul style="list-style-type: none"> - Larga duración de la enfermedad - Etiología alcohólica - Calcificaciones extensas - Obstrucción ductal
Pancreatitis aguda	Leve: 15-20% Grave: 30-40%	<ul style="list-style-type: none"> - Extensión de la necrosis (> 30%) - Etiología alcohólica
Pancreatitis autoinmune	30-60%	Tumor/calcificación extensa
Cáncer de páncreas irresecable	20-60%	<ul style="list-style-type: none"> - Localización en cabeza - Tamaño grande - Obstrucción ductal - Coexistencia con pancreatitis crónica
Neoplasias pancreáticas después de la cirugía	Pancreatoduodenectomía: 80-90% Pancreatectomía distal: 20-50%	
Tumor pancreático benigno (antes de la cirugía)	30-60%	<ul style="list-style-type: none"> - Localización en cabeza - Tamaño grande - Obstrucción ductal - Coexistencia con pancreatitis crónica
Fibrosis quística	80-90%	- Mutaciones <i>CFTR</i> clase I, II, III, VI
Síndrome de Shwachman-Diamond	80-90%	

que denotan carencias nutricias son edema y retención de líquidos secundaria a hipoproteinemias y pérdida de masa muscular⁸.

Otras quejas comunes son borborismos, distensión abdominal y flatulencia, además de las que suelen acompañar a las enfermedades o condiciones que se asocian con IPE⁹⁻¹¹.

Diagnóstico

El primer paso es sospechar la IPE, que debe confirmarse, dependiendo de la probabilidad clínica, con pruebas especiales que evalúan la función exocrina del páncreas.

Los primeros intentos se hicieron colocando sondas nasoduodenales o mediante la intubación del conducto pancreático principal

estimulando la secreción de agua, bicarbonato y enzimas con secretina y colecistocinina o sus análogos. Éstas, conocidas como pruebas de función pancreática directa por utilizar secretagogos, fueron empleadas para estudios de investigación y su aplicación en la clínica se vio limitada por ser invasoras, costosas y ocupar equipo y material especializados. Como alternativa se han propuesto las llamadas pruebas indirectas, que evalúan la función secretora utilizando sustancias que para absorberse requieren el efecto de las enzimas pancreáticas; sin embargo, ningún examen de laboratorio ha permitido identificar de manera precoz la existencia de IPE. Los disponibles actualmente son la cuantificación de elastasa 1 en heces y la prueba en aire espirado con una mezcla de triglicéridos marcados con carbono 13, que son

Tabla 3. Insuficiencia pancreática asociada a condiciones no pancreáticas

Diabetes tipo 1	30-50%	<ul style="list-style-type: none"> – Alto requerimiento de insulina – Pobre control glucémico – Diabetes de inicio temprano
Diabetes tipo 2	20-30%	<ul style="list-style-type: none"> – Requerimiento de insulina – Pobre control glucémico – Diabetes de larga duración
Enfermedad inflamatoria intestinal	Colitis ulcerativa: 10% Enfermedad de Crohn: 4%	<ul style="list-style-type: none"> – Reactivación de la enfermedad (sólo para IPE temporal) – Larga duración de la enfermedad – Pacientes quirúrgicos
Enfermedad celíaca	5-80%	Ausencia de tratamiento
Trasplante intestinal pediátrico	10%	
Infección por VIH	10-50%	– Terapia antirretroviral
Cirugía gastrointestinal	Gastrectomía subtotal/total: 40-80% Esofagectomía: 16%	<ul style="list-style-type: none"> – Resección intestinal extensa – Denervación vagal
Síndrome de Sjögren	10-30%	
Envejecimiento	15-30%	– Edad > 80 años
Tabaquismo	10-20%	– Consumo de alcohol
Terapia con análogos de somatostatina	20%	

poco sensibles en casos de daño pancreático incipiente. Por otro lado, la primera (elastasa en heces) debe cuantificarse en heces formadas, lo que limita su empleo en los casos de diarrea crónica, y la segunda (la prueba en aire espirado) requiere para su ejecución de al menos 10 h. En México contamos con una prueba en materia fecal que cuantifica las isoformas A2 y A3 de elastasa, una proteasa parecida a la quimiotripsina que correlaciona con la secreción de lipasa, amilasa y tripsina. Su ventaja es que es fácil de realizar, tiene alta estabilidad en las heces y no se modifica por la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas. Su desventaja es la baja sensibilidad que se ha reportado en

casos de IPE leve (63%), si bien es aceptable para casos moderados (75%) y buena en los graves (95%). Valores por encima de 300 µg de elastasa por gramo de heces descarta la insuficiencia pancreática, mientras que menores de 100 identifican a los casos graves y entre 100 y 200 a personas con moderada IPE⁸.

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo normalizar el estado nutricional del paciente y aliviar sus síntomas. Se compone de una dieta balanceada sin restricciones y terapia de reemplazo enzimático (TRE), la cual se realiza con enzimas

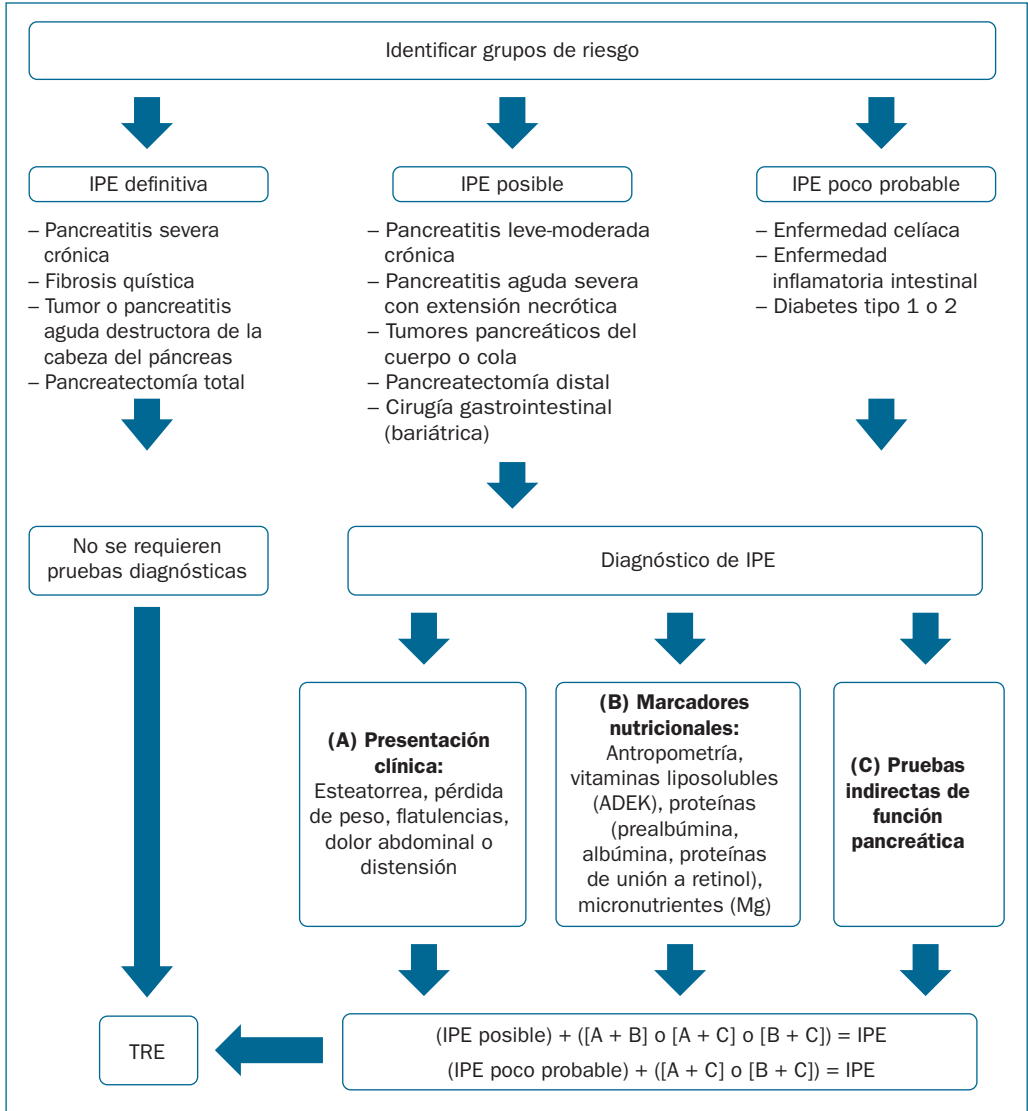


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la IPE¹.

pancreáticas de origen porcino disponibles en el mercado. La dosis se expresa en unidades internacionales (UI) de lipasa y se inicia con 500 UI/kg/comida (aproximadamente 25,000-50,000 UI en las comidas principales) y la mitad de la dosis en caso de refrigerios¹⁰. Es

importante ajustar la dosis de acuerdo a modificaciones en el peso, presencia de esteatorrea o la persistencia de deficiencias nutricionales, teniendo precaución de no exceder 2,500 UI/kg/comida o 10,000 UI/kg/día por el riesgo de colonopatía fibrosante¹⁰.

Respuestas

1. (b)

Si bien este enfermo tiene condiciones para padecer varias de las opciones planteadas en el enunciado, los niveles de elastasa en materia fecal establecen el diagnóstico de IPE, que se presenta en un porcentaje nada despreciable de enfermos con diabetes *mellitus*. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que la posibilidad de neuropatía visceral (d), que, por otro lado, puede causar sobrecrecimiento bacteriano (a), es una posibilidad que debe descartarse en personas con diabetes *mellitus*, sobre todo si existen, como en el caso, complicaciones tardías. No hay factores de riesgo ni datos clínicos para sospechar pancreatitis crónica (c).

2. (e)

Ninguno de los estudios propuestos en el enunciado modificaría la conducta terapéutica. La insuficiencia renal limita el uso de medios de contraste necesarios para la tomografía axial computarizada trifásica de páncreas (b), que se justifica en todo caso de IPE de causa desconocida. La baja posibilidad de enfermedad pancreática limita la utilidad del ultrasonido endoscópico (d). La velocidad de conducción nerviosa confirmaría la existencia de neuropatía sensitiva, pero aportaría poco al tratamiento del problema digestivo (c). Por último, la prueba de hidrógeno en aire espirado con lactulosa o glucosa (a), útil para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano, tiene una pobre sensibilidad y es difícil de interpretar en personas con trastornos de la motilidad debidos a neuropatía visceral.

3. (c)

Este enfermo reúne las condiciones para recibir tratamiento de reemplazo con enzimas pancreáticas: tiene un cuadro clínico compatible, hay evidencia de datos carenciales y absorción deficiente, y se encontraron niveles bajos de elastasa en materia fecal. Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar con 500 UI/kg/comida de lipasa o 25,000-50,000 UI/comida. Dicha dosis se deberá modificar de acuerdo a las necesidades del paciente, sin rebasar 2,500 UI/kg/comida o 10,000 UI/kg/día por el riesgo de presentar colonopatía fibrosante.

Bibliografía

1. Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust.* 2017;207(4):161-5.
2. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(10):523.
3. Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(5):455-9.
4. Talley NJ, Holtmann G, Nguyen QN, et al. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(11):1813-7.
5. Lee AA, McNabb-Baltar J. Undiagnosed Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2022;67: 5364-5.
6. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, et al. Some Patients With Irritable Bowel Syndrome May Have Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):433-8.
7. De la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):277-83.
8. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019; 12:129-39.
9. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(3):306-15.
10. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000643.
11. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol.* 2003;3(5):395-402.

5

MUJER CON DOLOR RETROESTERNAL RECIDIVANTE

Josealberto Sebastiano Arenas Martínez y Victoria Jaqueline Ornelas Arroyo

Mujer de 64 años consulta por molestias del tubo digestivo iniciadas varios meses atrás. Manifiesta sensación de cuerpo extraño en la región retroesternal proximal y ardor en el epigastrio. Le practicaron panendoscopia, que mostró gastropatía radial en antrum, y ultrasonido abdominal, que fue normal. Recibió varios esquemas de tratamiento a base de inhibidores de bomba de protones y procinéticos, sin mejoría. En las últimas semanas se agregó dolor retroesternal intenso, autolimitado, sin predominio de horario ni relación con ingesta o tipo de alimento. Además, refirió distensión abdominal y eructos frecuentes. Negó disfagia u odinofagia. Conserva

peso y apetito. Nunca ha tenido melena o hematemesis.

En el momento de la consulta tomaba dos comprimidos de esomeprazol antes del desayuno y cena, sin mejoría.

En la exploración física se encontraron buenas condiciones generales, signos vitales normales, peso de 70.500 kg y talla de 170 cm. Orofaringe normal. Se palpó tiroides crecida, lisa y con ligero aumento de consistencia. Tórax normal. Abdomen blando, depresible, con dolor en epigastrio y mesogastrio, sin visceromegalia o tumores. Se solicitó esofagograma (Fig. 1) y posteriormente manometría de alta resolución (Fig. 2).



Figura 1. Esofagograma.

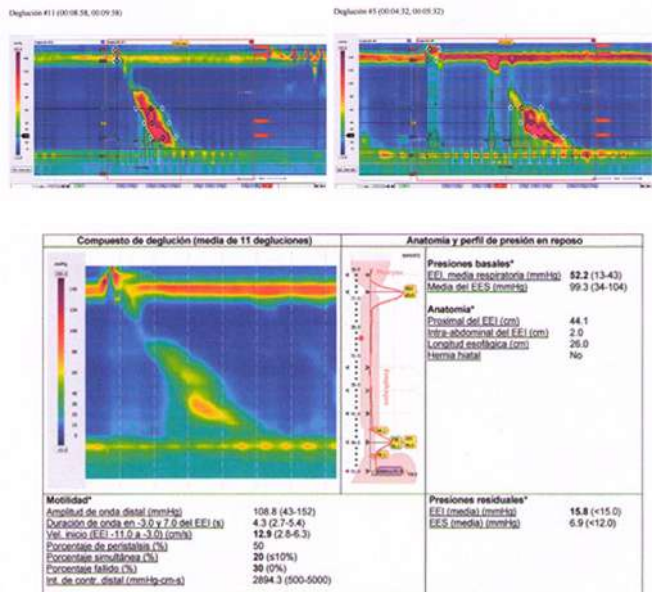


Figura 2. Manometría de alta resolución.

Autoevaluación

1. **¿Qué diagnóstico sería el más probable en el caso de esta enferma?**
 - a) Acalasia tipo I
 - b) Pseudoacalasia
 - c) Espasmo esofágico distal
 - d) Obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica (EGJOO)
 - e) Enfermedad por reflujo gastroesofágico
2. **¿Cuál de las siguientes opciones seleccionaría para aliviar el dolor?**
 - a) Tramadol
 - b) Ibuprofeno
 - c) Amitriptilina
 - d) Capsaicina
 - e) Fluoxetina
3. **¿Qué procedimiento ofrecería mejores resultados en un caso de dolor torácico con pobre respuesta al tratamiento farmacológico?**
 - a) *Peroral endoscopic myotomy* (POEM)
 - b) Esofagectomía
 - c) Funduplicatura de Nissen
 - d) Dilatación endoscópica estándar
 - e) Colocación de *stent* esofágico totalmente cubierto

Obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica

Introducción

La disfagia es un síntoma común que impacta negativamente en la calidad de vida. La EGJOO es un hallazgo manométrico que se ha descrito en manometría esofágica de alta resolución (MAR). En el contexto de síntomas obstructivos no mecánicos: disfagia y dolor torácico de origen no cardíaco, y cuando se ha descartado acalasia se debe considerar la posibilidad de EGJOO en los enfermos con presión de relajación integrada (IRP) alta y peristalsis esofágica normal^{1,2}.

Definición

La EGJOO se define como la ausencia de relajación de la unión esofagogástrica en presencia de peristalsis normal del cuerpo esofágico, es decir, la presencia de una mediana de IRP elevada en ausencia de criterios de acalasia.

Aunque EGJOO es un hallazgo frecuente, al ser una entidad recientemente descrita aún se desconoce su significado clínico e historia natural, así como el tratamiento apropiado.

La EGJOO se divide en dos grupos: primaria (también conocida como idiopática o funcional) y secundaria. Las formas secundarias incluyen las causadas por obstrucción mecánica en la unión esofagogástrica, como tumores, estenosis, hernia hiatal, compresiones vasculares, anillos esofágicos y divertículos. Otras entidades de EGJOO secundaria son las postoperatorias (funduplicatura de Nissen, banda gástrica), enfermedades infiltrativas (esofagitis eosinofílica, amiloidosis) y las relacionadas con fármacos, sobre todo opioides.

Epidemiología

Después de la introducción de la EGJOO como un trastorno de la motilidad esofágica

en la Clasificación de Chicago 3.0 en 2014, se mostró que cerca del 10% de los pacientes a quienes se les practicó MAR presentaba un patrón manométrico compatible con esta entidad, y aunque una proporción evolucionan hacia acalasia o representan una variante de la misma, más de un tercio de los casos son clínicamente irrelevantes y están asociados con padecimientos benignos, incluidos efectos mecánicos o consumo de opiáceos.

En ausencia de estudios poblacionales se desconoce la prevalencia real de la EGJOO. Según la Clasificación de Chicago 3.0, centros de atención terciaria han informado en pacientes referidos para MAR frecuencias que varían entre el 3 y 21%. Parece ser más frecuente en mujeres con un índice de masa corporal elevado (25-30 kg/m²) y con edad entre 56 y 67 años³. En un estudio reciente se reportó que, aplicando la Clasificación de Chicago 4.0 en pacientes diagnosticados con EGJOO de acuerdo con la Clasificación de Chicago 3.0, la prevalencia era notablemente menor (7.2 y 1.2%, respectivamente)⁴.

Cuadro clínico

Disfagia es el síntoma predominante (50-75%) y el motivo principal de consulta médica. Otras molestias informadas son las relacionadas con reflujo gastroesofágico (síntomas típicos: 29-67%; atípicos: 21-36%), dolor torácico (16-46%), regurgitación (38%) y dolor abdominal (43%). La ausencia de síntomas obstructivos (disfagia y dolor torácico) hace poco probable que exista relación entre los hallazgos manométricos y otros síntomas.

En general, la disfagia es más frecuente en las personas con EGJOO y obstrucción mecánica, mientras que en ausencia de ésta predomina el dolor torácico y regurgitación.

Los pacientes con disfagia tienen más probabilidades de que los síntomas sean persistentes,

aunque hay que puntualizar que no se ha encontrado una clara asociación entre la elevación de la IRP y las manifestaciones clínicas.

Diagnóstico

El diagnóstico concluyente de EGJOO se establece con un patrón manométrico compatible, presencia de síntomas obstructivos (disfagia y/o dolor torácico no cardíaco) y al menos otro estudio que corrobore la presencia de obstrucción: esofagograma cronometrado con o sin tableta de bario o tecnología de sonda de imagen luminal funcional (EndoFLIP).

La Clasificación de Chicago 4.0 define la EGJOO cuando se encuentra: IRP elevada en posición primaria y secundaria, $\geq 20\%$ de las degluciones con aumento de la presión intrabolo y peristalsis. Otros hallazgos que sustentan el diagnóstico son: obstrucción al flujo y presurización esofágica en la prueba de bebida rápida, obstrucción al flujo durante la prueba con alimentos sólidos y respuesta anormal a provocación farmacológica. Es importante aclarar que la presencia aislada de un patrón manométrico compatible con EGJOO no es suficiente para establecer el diagnóstico, por lo que se requieren estudios complementarios, cuya finalidad es diferenciar los subgrupos mecánicos, funcionales o artificiales y excluir cualquier obstrucción mecánica que no puede hacerse con *high resolution manometry* (HRM)².

La panendoscopia y el esofagograma son pruebas esenciales. La primera se practica con frecuencia antes de la manometría y no es necesario repetirla una vez hecho el diagnóstico de EGJOO, a menos que no se hayan tomado biopsias esofágicas para excluir entidades como la esofagitis eosinofílica o existan otras razones clínicas para repetir el examen.

El esofagograma con bario estándar o cronometrado proporciona información adicional sobre la motilidad, anatomía o compresión extrínseca.

Si bien el esofagograma con tableta de bario es el recomendado por la Clasificación de Chicago 4.0, éste no se encuentra disponible en México. En un estudio, el rendimiento diagnóstico de la endoscopia fue de 54% y del esofagograma de 73%. En la deglución de bario se observó hernia hiatal en el 50%, dismotilidad en 43% y estrechamiento de la unión esofagogástrica en el 25%. En la endoscopia se encontró hernia de hiato en el 31%, anillos en el 15%, esofagitis en el 7% y tumor en el 2%⁵.

La tomografía computarizada puede tener indicación en algunos casos particulares.

La EndoFLIP es auxiliar para el diagnóstico de la EGJOO. En ésta se utiliza un globo que se introduce en el esófago bajo visualización endoscópica directa o a ciegas. Una vez en la unión esofagogástrica, el balón se infla con líquido, y la distensibilidad y el área de la sección transversal se miden mediante planimetría de impedancia.

Tratamiento

Dado que EGJOO puede representar un artificio manométrico, la terapia sólo debe considerarse cuando otros datos sustenten el diagnóstico y en personas con síntomas compatibles con este trastorno motor.

Las medidas terapéuticas se basan en el síntoma predominante y la gravedad del mismo. Se debe puntualizar que entre el 52 y 92% de los pacientes con síntomas leves presentan resolución espontánea¹. El alivio de los síntomas se ha informado en el 69.6% de los enfermos que reciben dilatación endoscópica estándar y en el 63.6% de los que se aplica toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior³. La miotomía endoscópica oral se ha evaluado en series de casos pequeñas, que informan una tasa de resolución sintomática entre el 82 y 93%, con una mediana de seguimiento de 6.4 meses⁶.

Ante la poca evidencia sobre los resultados de las medidas terapéuticas, lo más recomendable es iniciar tratamiento conservador con dilatación endoscópica estándar o inyección de toxina botulínica, reservando para casos especiales la dilatación neumática o la miotomía. En todo caso se debe concientizar al enfermo sobre los posibles efectos colaterales y la respuesta variable que se ha informado en la literatura médica⁷.

En los pacientes con dolor torácico como síntoma dominante debe considerarse tratamiento farmacológico con calcioantagonistas, relajantes de músculo liso o neuromoduladores, que mejoran los síntomas en el 41% de los casos a los 3-6 meses. En los enfermos que refieren pirosis o regurgitación será necesario descartar enfermedad por reflujo gastroesofágico y eventualmente prescribir inhibidores de bomba de protones.

En general, el diagnóstico manométrico de la EGJOO no es suficiente para indicar medidas terapéuticas, que deben implementarse sólo en los pacientes con síntomas moderados o graves.

Pronóstico

La historia natural de la EGJOO se desconoce. No es raro que progrese a acalasia, lo que sugiere que, en ciertos casos, representa un estadio temprano de esta entidad y podría plantear la necesidad de una intervención precoz⁸. Actualmente no es posible determinar qué pacientes van a progresar y muchos tienen una resolución espontánea. Un estudio informó resultados de manometría repetida en 10 pacientes con EGJOO, en la mitad de los cuales se mantuvo el diagnóstico y en el resto se resolvió⁹.

Respuestas

1. (d)

El cuadro clínico de esta enferma es compatible con EGJOO. Las características que sustentan este diagnóstico son la ausencia de dilatación esofágica y pérdida de peso, como probablemente ocurriría en caso de acalasia (a), y la ausencia de lesiones en la panendoscopia, como se esperaría en la pseudoacalasia (b). El espasmo esofágico distal es un diagnóstico manométrico que se caracteriza por contracciones esofágicas prematuras (latencia distal < 4.5 s) sin presencia de obstrucción de la unión esófago gástrica (UEG) (c). Los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) son pirosis y regurgitación (e). El diagnóstico definitivo requiere la presencia de hallazgos compatibles por endoscopia (esofagitis erosiva, estenosis péptica, esófago de Barret) o una pH-metría con presencia de exposición patológica al ácido.

2. (c)

Los neuromoduladores pueden mejorar el dolor torácico en los pacientes con EGJOO, específicamente los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, que por sus efectos en recaptura noradrenalina a nivel presináptico tienen efectos analgésicos. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la fluoxetina no presentan estos efectos analgésicos (e). Los antiinflamatorios no esteroideos no son adecuados para el tratamiento de dolor crónico y están asociados a efectos adversos gastrointestinales (b). Los opiáceos, como el tramadol, producen trastornos motores esofágicos, incluyendo la EGJOO; por otro lado, pueden causar dependencia, así como efectos adversos gastrointestinales (a). La capsaicina no ha sido evaluada en el tratamiento de la EGJOO (d).

3. (d)

En aquellos pacientes con diagnóstico concluyente, síntomas graves y que no mejoran con tratamiento conservador se pueden ofrecer tratamientos endoscópicos. De manera inicial se procuran tratamientos conservadores como dilatación esofágica o la aplicación de toxina botulínica. Otros tratamientos, como miotomía endoscópica, se reservan para casos seleccionados con síntomas persistentes (a). Otros tratamientos como la colocación de prótesis o tratamientos quirúrgicos no tienen lugar en el manejo de la EGJOO (b, c, e).

Bibliografía

1. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology*. 2022;162:1617-34.
2. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14058.
3. Zikos TA, Triadafilopoulos G, Clarke JO. Esophagogastric Junction Outflow Obstruction: Current Approach to Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:9.
4. Visaggi P, Ghisa M, Corso GD, et al. Chicago classification v4.0 protocol improves specificity and accuracy of diagnosis of oesophagogastric junction outflow obstruction. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56:606-13.
5. Okeke FC, Raja S, Lynch KL, et al. What is the clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction? evaluation of 60 patients at a tertiary referral center. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e13061.
6. Fillicori F, Dunst CM, Sharata A, et al. Long-term outcomes following POEM for non-achalasia motility disorders of the esophagus. *Surg Endosc*. 2019;33:1632-9.
7. Bredenoord AJ, Babaei A, Carlson D, et al. Esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14193.
8. Pérez-Fernández M-T, Santander C, Marinero A, et al. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:116-26.
9. Triadafilopoulos G, Clarke JO. Clinical and manometric characteristics of patients with oesophagogastric outflow obstruction: towards a new classification. *BMJ Open Gastroenterol*. 2018;5:e000210.

6

PIROSIS Y REGURGITACIÓN EN UNA ENFERMA DE 36 AÑOS

Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

Mujer de 36 años que consulta porque desde muy joven sufre «gastritis y colitis». Refiere sensación de vacío en el epigastrio, que mejora transitoriamente al comer y puede acompañarse de regurgitaciones posprandiales, pirosis y ardor de garganta. Los síntomas se presentan de forma episódica con periodos de exacerbación intensa que le duran hasta una semana. En alguna ocasión tomó inhibidores de bomba de protones por año y medio. El cuadro que motiva la consulta lo inició cuatro semanas antes. Le han realizado dos estudios endoscópicos con biopsias de antro-gástrico (Fig. 1). No fuma ni consume alcohol.

En la exploración física se encontró con signos vitales normales, peso de 49.5 kg, talla de 168 cm

e índice de masa corporal (IMC) de 17.7 kg/m². Orofaringe normal, y cuello, tórax y abdomen sin alteraciones.

Se le practicó pH-metría impedancia, en la que se reportaron 113 episodios de reflujo; tres de más de 5 min, siendo el episodio de reflujo más prolongado de 10 min. El tiempo de pH < 4 fue de 121 min, que corresponde al 9.4% del total del tiempo estudiado.

Impedancia: se observaron 40 eventos de reflujo, de los cuales 21 fueron ácidos. El índice de síntomas fue del 44.4%; la probabilidad de asociación de síntomas fue del 99.7%.



Figura 1. Imágenes representativas del estudio endoscópico.

Autoevaluación

- 1. ¿Qué diagnóstico establecería en el caso de esta enferma?**
 - a) Esofagitis leve
 - b) Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva
 - c) Hipersensibilidad esofágica al reflujo
 - d) Pirosis funcional
 - e) Dispepsia funcional

- 2. ¿Qué recomendaciones terapéuticas le sugeriría a esta enferma?**
 - a) Recomendaciones higiénico-dietéticas
 - b) Antagonista de los receptores H₂ de histamina «a demanda»
 - c) Inhibidor de bomba de protones antes del desayuno
 - d) Alginatos antes de acostarse
 - e) Inhibidores selectivos de potasio

- 3. ¿En qué casos justificaría realizar pH-metría impedancia con inhibidor de bomba de protones?**
 - a) En enfermos con esófago de Barrett
 - b) Personas con síntomas crónicos recurrentes
 - c) Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractario
 - d) Pacientes que han recibido funduplicatura laparoscópica
 - e) Sujetos con esofagitis erosiva (EE) grave

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Introducción

La ERGE es una condición en la que el ascenso de contenido gástrico al esófago produce síntomas o complicaciones. Las erosiones, estenosis péptica o esófago de Barrett de al menos 3 cm confirmado mediante biopsia caracterizan a la esofagitis, mientras que la exposición anormal al ácido demostrada mediante monitorización ambulatoria continua establece el diagnóstico de reflujo patológico.

La ERGE se clasifica en tres fenotipos según los hallazgos endoscópicos: enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), esofagitis erosiva (EE) y esófago de Barrett¹. La ERNE y la EE tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos y características clínicas².

Epidemiología

La frecuencia de síntomas sugerentes de reflujo gastroesofágico es elevada, si bien resulta variable en diferentes regiones y poblaciones. En México se ha informado en el 19.6%, siendo una de las tasas más altas en el mundo^{3,4}.

No se ha demostrado una relación clara entre los síntomas, edad, sexo o etnicidad. De igual

forma, tampoco se ha encontrado entre familiares. En cambio, sí que existe una asociación con factores ambientales: es mayor en fumadores y consumidores de alcohol, usuarios de antiinflamatorios no esteroideos y en personas con menor nivel educativo, así como con un consumo mayor de grasa, dulces, chocolate y sal⁵.

La obesidad es un importante factor de riesgo para ERGE, y el aumento en su prevalencia explicaría, en parte, el incremento de síntomas e incidencia de las complicaciones relacionadas con esta enfermedad. Tampoco se ha encontrado una asociación sólida entre la presencia o tratamiento de *Helicobacter pylori* con los síntomas de ERGE⁵.

Fisiopatología

La disfunción de la barrera antirreflujo, formada por el esfínter esofágico inferior (EEI) y la crura diafragmática (CD), junto con alteración de la depuración esofágica y en la integridad de la mucosa esofágica, son los mecanismos que inducen reflujo. La esofagitis se desarrolla cuando el jugo gástrico regurgitado provoca liberación de citocinas y quimiocinas que atraen células inflamatorias. Otros factores que participan en la generación de síntomas son la disminución en la producción de saliva, retraso del vaciamiento gástrico e hipersensibilidad esofágica (Fig. 2). Como tal, la ERGE

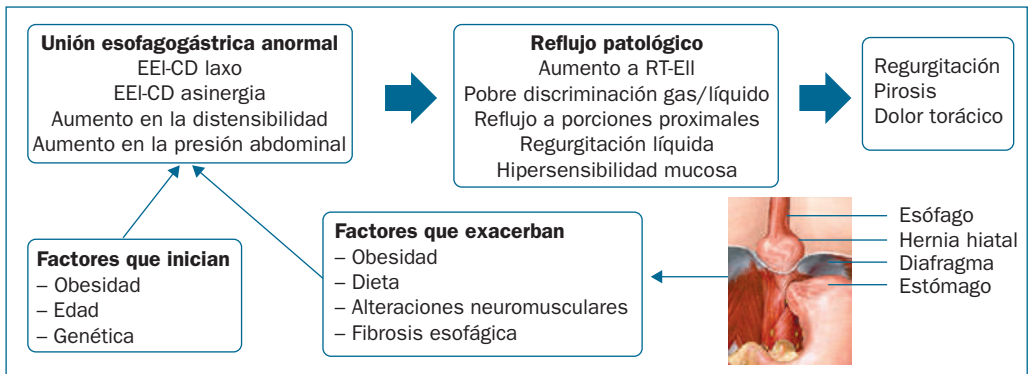


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la ERGE.

no puede considerarse una entidad aislada, sino una enfermedad con fenotipos distintos que requieren consideraciones de diagnóstico y tratamiento diferentes⁶.

Cuadro clínico

La pirosis, definida como sensación de ardor o quemazón dolorosa detrás del esternón, y regurgitación, precepción de ascenso del contenido gástrico hacia hipofaringe o boca, son los síntomas típicos de la ERGE. El dolor torácico, a veces indistinguible del dolor cardíaco, se puede presentar sólo o de manera concomitante con pirosis y regurgitación.

Las manifestaciones extraesofágicas incluyen síntomas laríngeos y pulmonares como ronquera, carraspeo, tos crónica y entidades como laringitis, faringitis y fibrosis pulmonar. También se ha propuesto que el reflujo gastroesofágico puede exacerbar el asma. Las manifestaciones extraesofágicas representan un reto de diagnóstico porque, aunque pueden deberse a ERGE, también ocurren por otras causas. Incluso en pacientes con ERGE claramente diagnosticada no es fácil discernir si ésta es causa o simplemente coexiste con otras entidades que también son frecuentes en la población general⁶.

Los síntomas relacionados con la ERGE se consideran relevantes cuando afectan negativamente al bienestar del individuo, y en la práctica clínica son ellos los que consideran si sus molestias ameritan o no una consulta médica. En general, los síntomas leves que se presentan ≥ 2 días por semana o moderados a graves que ocurren > 1 día por semana son frecuentemente considerados como molestos.

Diagnóstico

No existe un método ideal para el diagnóstico, por lo que éste se establece según la combinación de síntomas, evaluación endoscópica de la mucosa esofágica, monitoreo ambulatorio del reflujo y respuesta al tratamiento.

La pirosis y la regurgitación son los síntomas con mayor sensibilidad y especificidad; sin embargo, su rendimiento diagnóstico es mediocre: se confirmó ERGE sólo en el 54% de enfermos con pirosis y en el 29% de los que refirieron regurgitación⁷. Estos síntomas son comunes en otras enfermedades como gastroparesia, trastornos funcionales del esófago, dispepsia funcional o esofagitis eosinofílica. Los síntomas extraesofágicos atribuidos a reflujo tienen una sensibilidad aún menor para el diagnóstico de la ERGE⁵.

Ni la prueba terapéutica con inhibidor de bomba de protones administrados dos veces al día en dosis convencional, ideada originalmente para establecer una asociación entre dolor torácico y reflujo gastroesofágico, ni la respuesta al tratamiento con dosis habitual antes del desayuno durante ocho semanas, recomendada como medida inicial de tratamiento en personas con síntomas típicos sin datos de alarma, pueden utilizarse como evidencia contundente de ERGE. Por un lado, la respuesta sintomática es variable y depende del fenotipo de la enfermedad, y por otro, la sensibilidad informada es de apenas 78%, con especificidad de 54% utilizando como método ideal de diagnóstico endoscopia y pH-metría (Tabla 1)⁶.

La endoscopia es el único método que objetivamente evalúa las características de la mucosa esofágica. Este procedimiento debe realizarse sin inhibidor de bomba de protones (IBP) que, en caso de que se estén utilizando, deben suspenderse por 2-4 semanas. Los pacientes pueden tomar antiácidos para mitigar sus síntomas durante este periodo.

Suspender los IBP permite evaluar con mayor certeza la mucosa esofágica y tomar biopsias para descartar esofagitis eosinofílica, entidad que plantea un diagnóstico diferencial en personas con síntomas persistentes a pesar de IBP.

La endoscopia debe practicarse en todo enfermo con síntomas de alarma: disfagia, pérdida de peso, sangrado, vómitos o anemia.

Tabla 1. Respuesta a los IBP según los fenotipos de enfermos con pirosis

	IBP (%)	PLA (%)	RR (IC 95%)	NNT
Pirois	70.3	25.1	2.80 (2.25-3.50)	2.2
Pirois sin esofagitis	39.7	12.6	3.15 (2.71-3.67)	3.7
Pirois con esofagitis	55.5	7.5	6.93 (3.55-13.2)	2.1
EE	85.6	28.3	2.96 (2.14-4.11)	1.8
Regurgitación	64.0	46.4	1.40 (1.29-1.47)	5.7
Dolor torácico con ERGE	74.5	17.2	4.33 (3.04-6.18)	1.7
Dolor torácico sin ERGE	23.6	28.2	0.84 (0.54-1.31)	22
Tos crónica	18.1	9.3	1.94 (0.87-4.34)	11.4
Síntomas laríngeos	14.7	16	0.92 (0.41-2.05)	79.2

Adaptado de Gyawali CP, Fass R. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302-318⁸.

Desde el punto de vista endoscópico, el diagnóstico definitivo de ERGE se establece cuando se observa esofagitis grado B, C o D de la Clasificación de Los Ángeles, estenosis péptica o esófago de Barrett de segmento largo. Aunque recientemente se ha demostrado que también los enfermos con esofagitis grado A tienen ERGE, la variabilidad interobservador disminuye el rendimiento diagnóstico de esta característica. En cambio, las de grado C y D siempre indican ERGE. En el caso de la esofagitis grado B, se indica que es diagnóstica cuando coexiste con síntomas típicos y responde de manera adecuada al tratamiento con IBP⁹. En pacientes con EE grado C y D se recomienda repetir el estudio endoscópico después del tratamiento con IBP para evaluar la cicatrización de las lesiones y descartar esófago de Barrett, que puede ser difícil de identificar en estas condiciones.

A pesar de las bondades de la endoscopia, la presencia de una mucosa esofágica macroscópicamente normal es el hallazgo más frecuente en los pacientes con pirosis o regurgitación. Ante este, el diagnóstico de ERGE sólo debe hacerse si la endoscopia se realiza sin IBP

La manometría esofágica de alta resolución se emplea para evaluar las anomalías de la motilidad asociadas con ERGE, pero por sí misma no es una prueba de diagnóstico y en la práctica se utiliza para localizar el EEI y colocar de manera adecuada el catéter para monitorización ambulatoria de reflujo (pH o pH-impedancia), que permite evaluar la exposición esofágica al ácido y confirma o descarta ERGE, además de relacionar los síntomas con episodios de reflujo utilizando el índice de síntomas o la probabilidad de asociación de síntomas. Los principales métodos son la cápsula de telemetría inalámbrica (Bravo Reflux Capsule; Medtronic, Minneapolis, MN) y la prueba basada en catéter transnasal.

Con los catéteres de pH y pH-impedancia el periodo de monitoreo se limita a 24 h, y los parámetros que se evalúan son tiempo de exposición al ácido, número de eventos de reflujo y correlación de síntomas. Con este método también se detecta reflujo débilmente ácido y no ácido, aclaramiento del bolo y la extensión del reflujo proximal. La asociación de síntomas de reflujo en la prueba de pH-impedancia


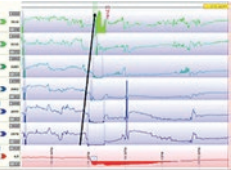
Evidencia	Endoscopia	pH-metría/impedancia		
Definitiva	Esofagitis C/D Esófago de Barret Estenosis péptica	Exposición a ácido > 6%		
Límitrofe	Esofagitis A/B	Exposición a ácido > 4-6% 40-80 episodios de reflujo		

Figura 3. Criterios de Lyon para el diagnóstico de la ERGE (adaptado de Gyawali, et al.¹).

Nota: Actualmente se acepta el diagnóstico de ERGE en esofagitis grado B con síntomas típicos y respuesta a tratamiento farmacológico.

predice la respuesta al tratamiento y establece el diagnóstico de hipersensibilidad a reflujo fisiológico.

Se recomienda realizar la pH-metría después de suspender los IBP durante siete días si el diagnóstico de ERGE no fue claro y antes de cirugía antirreflujo o terapia endoscópica para ERGE para documentar reflujo ácido patológico. Se sugiere monitorear el reflujo durante la terapia con IBP en los pacientes que han tenido el diagnóstico de ERGE establecido pero tienen síntomas refractarios a IBP (Fig. 3)⁶.

Tratamiento

El tratamiento de la ERGE requiere un enfoque holístico tomando en cuenta síntomas, hallazgos endoscópicos y las posibles alteraciones fisiológicas. La decisión de manejo difiere según el tipo y tamaño de hernia hiatal, grado de EE, esófago de Barrett, IMC y alteraciones concomitantes como gastroparesia o motilidad esofágica ineficaz con ausencia de reserva contráctil.

Las recomendaciones generales incluyen pérdida de peso para los pacientes con sobrepeso, elevar la cabecera de la cama, dejar de fumar y de beber alcohol, evitar las comidas nocturnas y los refrigerios al menos 3 h antes de acostarse, mantenerse erguido durante y después de las comidas, y dejar de comer alimentos que agravan los síntomas, como café,

chocolate, bebidas carbonatadas, alimentos picantes, alimentos ácidos como cítrico o tomates, con alto contenido de grasa.

La terapia farmacológica la ofrecen agentes antisecretores como antagonistas de los receptores H₂ de histamina o IBP. De éstas, la terapia a base de IBP es la más efectiva tanto para ERGE erosiva como para la variedad no erosiva. La dosis y el tiempo de administración recomendado se muestran en la tabla 2.

Algunas consideraciones prácticas sobre el uso de IBP son las siguientes:

- La mayoría son profármacos y requieren un medio ácido para activarse.
- El canalículo secretor de la célula parietal en reposo es el nicho donde se unen a la bomba de protones y su efecto sólo se ejerce en bombas activas.
- El alimento es el estímulo para activar la bomba de protones, por lo tanto, los IBP deben administrarse antes de la primera comida.
- Se unen de forma covalente con la hidrógeno-potasio ATP-asa (adenosin trifosfato), bloqueándola de manera definitiva.
- Tienen una vida media relativamente corta en la sangre, pero su efecto es más prolongado y aditivo. El máximo bloqueo de ácido se observa a partir del séptimo día.

Tabla 2. Posología de IBP como tratamiento de primera línea en la ERGE

Inhibidor de la bomba	Dosis estándar	Doble dosis	Dosis dividida ^a
Convencionales			
Omeprazol	20 mg 30 min antes del desayuno	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	10 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Lansoprazol	15 mg 30 min antes del desayuno	15 mg 30 min antes del desayuno y la cena	–
Rabeprazol	20 mg 30 min antes del desayuno	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	10 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Pantoprazol	40 mg 30 min antes del desayuno	40 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Esomeprazol	40 mg 30 min antes del desayuno	40 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena	20 mg 30 min antes del desayuno y antes de la cena
Liberación dual retardada			
Dexlansoprazol	30 mg por la mañana, independiente de la ingesta de alimentos	60 mg por la mañana, independiente de la ingesta de alimentos	–
Liberación inmediata			
Omeprazol + HCO ₃	20 mg + 1,100 mg 30 min antes	40 mg + 1,100 mg 30 min antes	–

Adaptado de Huerta-Iga, F, et al.¹⁰.

Actualmente existen formulaciones de IBP de liberación controlada, así como inhibidores selectivos de potasio que no requieren la administración preprandial y ofrecen algunas ventajas sobre los IBP, sobre todo en casos de esofagitis grave (C o D de la Clasificación de Los Ángeles) o en personas con síntomas nocturnos.

El papel de los agentes procinéticos es limitado y sólo se justifica cuando existe retraso en el vaciamiento gástrico.

Si los síntomas no se controlan adecuadamente con la optimización del estilo de vida y

farmacoterapia, se requieren pruebas adicionales para excluir otras entidades como acalasia o trastornos de vaciamiento gástrico, y caracterizar si la persistencia de los síntomas se debe a ERGE refractaria, en cuyo caso la pH-metría debe hacerse con IBP, o corresponde a la superposición con otras entidades como hipersensibilidad al ácido, síndrome de rumiación o eructos supragástricos.

En la mayoría de los casos la respuesta al tratamiento farmacológico es efectiva y rápida; sin embargo, la ERGE es una enfermedad crónica y algunas personas requieren tratamiento médico

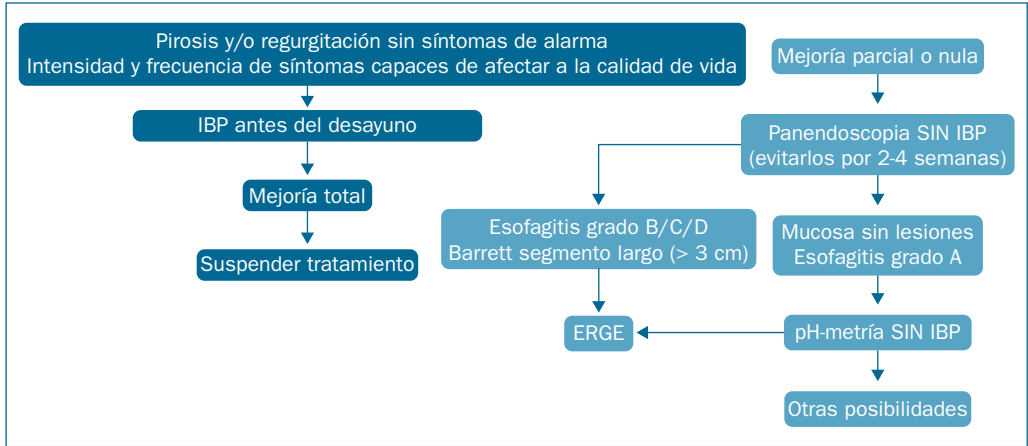


Figura 4. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la ERGE (adaptado de Katz, et al.⁶).

prolongado que puede ser un inconveniente para ellas y optan por procedimientos antirreflujo invasores. Al respecto se debe considerar que los pacientes que tienen mejor respuesta a la cirugía antirreflujo son aquellos con síntomas típicos que responden bien a los IBP, por lo que resulta fundamental establecer que los «síntomas refractarios» están realmente relacionados con reflujos antes de recomendar un tratamiento antirreflujo invasivo⁶.

La funduplicatura laparoscópica es el procedimiento que más se emplea en las personas sin

obesidad. El tipo de funduplicatura se puede adaptar, prefiriéndose la parcial en los enfermos con hipomotilidad esofágica o reserva peristáltica alterada en los que existe preocupación de disfagia postoperatoria. En los pacientes con ERGE comprobada, el *bypass* gástrico en Y de Roux es una intervención antirreflujo primaria efectiva en los pacientes obesos y una opción de rescate en las personas no obesas, mientras que la gastrectomía en manga tiene el potencial de empeorar la ERGE. Resulta imperativo realizar en todo enfermo candidato a cirugía antirreflujo pH-metría y manometría de alta resolución.

Respuestas

1. (b)

La paciente presenta un fenotipo de ERNE, pues acude con una endoscopia superior normal y evidencia objetiva de reflujo patológico en pH-metría impedancia. La hipersensibilidad esofágica al reflujo se define con síntomas típicos en ausencia de hallazgos endoscópicos, trastornos motores significativos del esófago y evidencia de síntomas por eventos de reflujo pese a la exposición ácida normal en pH-metría o pH-impedancia (c). La pirosis funcional se establece al descartar el reflujo patológico y la relación de síntomas en personas con reflujo fisiológico (d). La dispepsia es el conjunto de molestias abdominales persistentes o recurrentes, localizadas en hemiabdomen superior o epigastrio, que no están relacionadas con alteraciones orgánicas, infecciosas, metabólicas o inducidas por fármacos (e). Al no tener evidencia de lesiones esofágicas en endoscopia, descarta el diagnóstico de esofagitis (a).

2. (c)

Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos más efectivos para el tratamiento de la ERGE. La mayoría son profármacos que requieren un medio ácido para activarse, actúan en canalículo secretor de la célula parietal en reposo y su efecto sólo se ejerce en bombas activas. El alimento es el estímulo para activar la bomba de protones, por lo que los IBP deben administrarse antes de la primera comida. En todo caso se recomienda seguir medidas higiénico-dietéticas (a) que, sin embargo, suelen no ser suficientes. Los antagonistas de receptores H_2 de histamina han mostrado efectos benéficos superiores al placebo, pero notablemente menores al compararlos con los inhibidores de la bomba de protones. Agregar alginatos mejora los síntomas nocturnos, pero deben emplearse como adyuvante al tratamiento con inhibidores de bomba (d). Los inhibidores selectivos de potasio son una alternativa atractiva en las personas con cuadros graves de esofagitis (grados C o D) (e).

3. (c)

Se sugiere monitorear el reflujo durante la terapia con IBP en los pacientes que han tenido el diagnóstico de ERGE establecido pero que tienen síntomas refractarios a los IBP a pesar de tratamiento cada 12 h. Esto permite establecer una relación entre los episodios de reflujo detectados por impedancia y los síntomas para establecer un tratamiento personalizado. En ninguno de los otros escenarios se justifica realizar estudios con tratamiento a base de inhibidores de la bomba de protones (a, b, d, e).

Bibliografía

1. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67:1351-62.
2. Schey R, Shapiro M, Navarro-Rodríguez T, et al. Comparison of the Different Characteristics of Sensed Reflux Events Among Different Heartburn Groups. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:699-704.
3. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:606174.
4. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67:430-40.
5. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, et al. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7:55.
6. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:27-56.
7. Moayyedi P, Axon ATR. The Usefulness of The Likelihood Ratio in The Diagnosis of Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3122-5.
8. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2):302-318.
9. Visaggi P, Corso GD, Gyawali CP, et al. Ambulatory pH-Impedance Findings Confirm That Grade B Esophagitis Provides Objective Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:794-801.
10. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL; en representación del Grupo para el estudio de la ERGE 2015. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(4):208-22. doi:10.1016/j.rgmx.2016.04.003

DISENTERÍA EN UNA MUJER JOVEN

Hiram Noel Tadeo Espinoza

Mujer de 20 años, con antecedentes heredo-familiares y personales irrelevantes, consulta por un cuadro clínico de ocho meses de evolución caracterizado por evacuaciones líquidas con sangre, pujo y tenesmo. Además, refiere dolor abdominal de moderada intensidad y fiebre de 38 °C. Tomó paracetamol, con lo que notó mejoría. En la exploración física se ve en aceptables condiciones generales, con frecuencia cardíaca de 113 latidos por minuto, tensión arterial de 110/70 mmHg y temperatura de 38 °C. Conjuntivas pálidas, mucosas húmedas, ruido respiratorio y cardíaco sin agregados, y abdomen

blando, depresible, doloroso en marco cólico, sin rebote o visceromegalia.

En sus exámenes de laboratorio destacó anemia (11.3 g/dl), con leucocitos y plaquetas normales, velocidad de sedimentación globular de 21", proteína C-reactiva de 4.21 mg/dl, cociente internacional normalizado de 1.1, bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y γ -glutamiltanspeptidasa normales y albúmina de 3.84 g/dl. Se le practicó colonoscopia con toma de biopsias (Fig. 1).

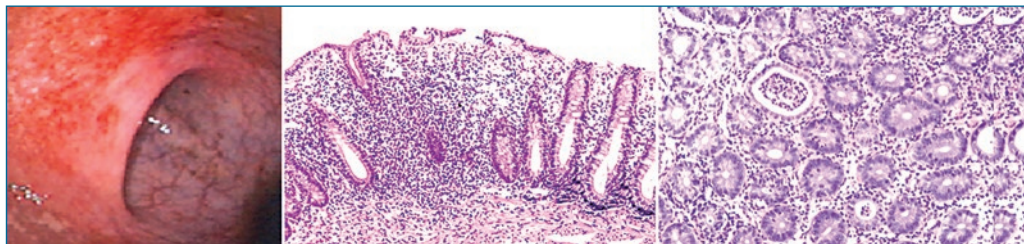


Figura 1. Imagen endoscópica y biopsias de mucosa de recto.

Autoevaluación

1. ¿Cuál sería su recomendación terapéutica en este momento?

- a) Metronidazol por vía bucal cada 8 h
- b) Mesalazina de liberación retardada
- c) Ciprofloxacina dos veces al día
- d) Prednisona por vía bucal
- e) Hidrocortisona cada 8 h

2. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta?

- a) Ileocolonoscopia es en la mayoría de los casos normal colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) leve-moderada
- b) La calprotectina en materia fecal puede estar elevada en procesos infecciosos
- c) Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* son indispensables para establecer el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- d) La radiografía de abdomen es inútil para el diagnóstico de megacolon tóxico
- e) Los esteroides sistémicos son el tratamiento de elección para mantener la remisión

3. ¿Con qué biomarcador seguiría la evolución de esta enferma?

- a) Proteína C reactiva (PCR)
- b) Velocidad de sedimentación globular
- c) Hemoglobina
- d) Calprotectina fecal
- e) Ninguno. Requiere estudios endoscópicos

Colitis ulcerosa crónica idiopática

Introducción

La CUCI es una enfermedad intestinal autoinmune que se caracteriza por inflamación de la mucosa del colon, siempre afecta al recto y se extiende en forma simétrica, circunferencial e ininterrumpida al resto del intestino grueso¹⁻³. Se presenta con episodios de remisión, a veces espontánea, y periodos de exacerbación de gravedad variable.

Se desconoce su causa, pero se piensa que individuos genéticamente susceptibles presentan una respuesta inmune desregulada y alteración en la microbiota intestinal que, con factores ambientales y/o infecciosos, provocan la inflamación de la mucosa colónica³.

El diagnóstico se establece con la combinación de datos clínicos, lesiones sugerentes en colonoscopia y alteraciones microscópicas compatibles^{1,3}.

Epidemiología

La frecuencia de la EII está aumentando alrededor del mundo, si bien en los países occidentales parece haber alcanzado un estado de meseta; en el año 2000, la incidencia reportada en Canadá fue de 15 casos por 100,000 habitantes y en el año 2010 fue similar¹. Por el contrario, en regiones en vías de desarrollo (América del Sur, Europa del Este, Asia y África) la incidencia está incrementado de manera rápida.

En México, la frecuencia de EII va al alza: la incidencia se incrementó 2.6 veces durante el periodo 1997-2006, con 19-29 casos nuevos por año, tasa de hospitalización de 1.55 por 100,000 habitantes y mortalidad anual de 0.6 por millón de habitantes³.

Factores de riesgo

Entre un 8 y 14% de los enfermos con CUCI y enfermedad de Crohn tienen familiares que

padecen alguna de estas entidades. Se calcula que el riesgo de que un familiar de primer grado desarrolle EII es cuatro veces mayor². Por otro lado, es más común en ciertas poblaciones: la tasa de CUCI es notablemente mayor entre personas de origen judío⁴. En estudios del genoma completo se han identificado hasta 200 *locus* de riesgo para EII que contribuyen tanto al fenotipo de CUCI como de enfermedad de Crohn. Algunos ejemplos de *locus* asociados a una mayor susceptibilidad a la colitis ulcerosa son el antígeno leucocitario humano (HLA-DR2, HLA-DRB1*0103, HLA-DR15, HLA-DRB1*0107) y genes asociados con la función de barrera epitelial (*NF4A* y *CDH1*)².

Otros factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad son: historia de infecciones, sobre todo gastrointestinales, y uso de fármacos como anticonceptivos orales, antiinflamatorios y antibióticos en etapas precoces de la vida².

Fisiopatología

En condiciones normales, la barrera intestinal se preserva gracias a la capa de moco y células epiteliales unidas a través de uniones estrechas. Además, la inmunoglobulina A y factores como Reg-III γ (péptido antimicrobiano) regulan la flora luminal y la mantienen lejos de las células del sistema inmunitario de la mucosa; las células dendríticas procesan y presentan antígenos a linfocitos T y B en los ganglios linfáticos, adoptando así un efecto de tolerancia inmunológica y que éstos expresen moléculas intestinales $\alpha 4\beta 7$ y CCR9.

La actividad coordinada de las células que participan en la inmunidad innata y adaptativa mantiene un estado de equilibrio. En la CUCI, el daño a la mucosa favorece que la microflora luminal desencadene una respuesta inflamatoria sostenida y desinhibida. Asimismo, células inflamatorias linfocitos T ayudadores (Th9), interleucina - 13 (IL-13), (producida por células *natural killer* [NK]) contribuyen a la producción de citocinas, perpetuando la respuesta inmunoinflamatoria².

Diagnóstico

Se debe realizar una historia clínica detallada y complementar con los siguientes estudios de laboratorio (de acuerdo a la necesidad, sitio o condiciones locales):

- Biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, albúmina, hierro, ferritina, calprotectina fecal, VIH, tuberculosis y otras infecciones intestinales. Ultrasonido abdominal, imagen por resonancia magnética con protocolo entero-gráfico, tránsito intestinal con bario y colon por enema, cuando no están disponibles resonancia magnética nuclear (IRM) y tomografía computarizada (TC).
- Colonoscopia.

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador serológico de inflamación⁵. Cifras de 3.2 mg/dl tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 67% para diferenciar la EII de trastornos funcionales⁶; sin embargo, también se incrementa en infecciones activas, procesos inflamatorios autoinmunes, embarazo y uso de medicamentos, por lo que no es específica de la EII⁷.

En EII, la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) con patrón atípico (x-ANCA) es más frecuente que p-ANCA (50 vs. 32%), y además tiene una especificidad (96 vs. 92%) y un valor predictivo positivo (99 vs. 96%) más altos; sin embargo, su utilidad radica en diferenciar la CUCI de la enfermedad de Crohn^{5,8}.

La calprotectina fecal, producida por neutrófilos de intestino delgado y colon, es útil para distinguir la CUCI de trastornos funcionales digestivos; sin embargo, puede estar elevada en infecciones del tubo digestivo, ya que únicamente indica inflamación⁵. En pacientes con diagnóstico establecido de CUCI, resulta útil en la monitorización de pacientes en remisión⁹.

La colonoscopia es la prueba más importante en el diagnóstico de CUCI y debe realizarse antes de iniciar cualquier tratamiento médico⁵, se pueden observar cambios endoscópicos que son proximales al borde anal y se extienden en sentido proximal, continuo y concéntrico¹⁰. Durante el procedimiento se deben tomar biopsias de áreas con niveles de inflamación, tanto altos como bajos, para representar de manera adecuada la intensidad y el espectro de la inflamación¹¹.

En cuanto a los estudios de imagen, la radiografía de abdomen es útil para el diagnóstico de megacolon tóxico (dilatación colónica > 5.5 cm en colon transversal)¹², y el ultrasonido abdominal, para detectar complicaciones (fístulas o abscesos), con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 85%⁵.

En caso de duda, la tomografía abdominal con contraste puede usarse como primera técnica de imagen para evaluar complicaciones (perforación, absceso, trombosis, isquemia) que requieren cirugía de emergencia⁵.

Extensión y criterios de gravedad

La Clasificación de Montreal caracteriza la extensión de la enfermedad en: proctitis (E1), colitis izquierda (E2) y colitis extensa (E3).

El consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la CUCI recomienda utilizar el índice de Truelove y Witts (Tabla 1), ya que identifica rápidamente a los pacientes que requieren tratamiento intrahospitalario, así como la puntuación de la Clínica Mayo, que considera, además de las características clínicas, aspectos endoscópicos (Tabla 2)¹³.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es curar la mucosa intestinal y debe ser de acuerdo a la gravedad de cada caso (Fig. 2)⁵:

Tabla 1. Clasificación de Truelove y Witts

	Leve	Moderada	Grave
Número de evacuaciones	< 4	4-6	> 6
Frecuencia cardíaca	< 70	70-90	> 90
Temperatura	< 37.1 °C	37.1-37.8 °C	> 37.8 °C
Sangre en heces	Ausente	Leve	Moderada
VSG	< 20 mm/h	20-30 mm/h	> 30 mm/h
Hemoglobina	> 11 g/dl	10.5-11 g/dl	< 10 g/dl
PCR	Normal	< 30 mg/dl	> 30 mg/dl

Inactiva: 6 puntos; leve: 7-10 puntos; moderada: 11-14 puntos; grave: más de 14 puntos. VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 2. Índice de actividad de la Clínica de Mayo

Variable	Puntos
Frecuencia de evacuaciones:	
– Normal	0
– 1-2/día más de lo habitual	1
– 3-4/día más de lo habitual	2
– > 4/día más de lo habitual	3
Sangrado rectal:	
– Ausente	0
– Hilos hemáticos en menos de la mitad de las evacuaciones	1
– Sangrado visible en la mayoría de las evacuaciones	2
– Rectorragia sin evacuaciones	3
Apariencia endoscópica de mucosa:	
– Normal	0
– Enfermedad leve	1
– Enfermedad moderada	2
– Enfermedad grave	3
Valoración médica:	
– Normal	0
– Leve	1
– Moderada	2
– Grave	3

Remisión: menos de 2 puntos; enfermedad grave: 9 puntos.

– Inducción a la remisión de casos leves-moderados:

- Proctitis leve-moderada. La primera línea son los aminosalicilatos tópicos (5-ASA)⁵, que son superiores a los esteroides rectales y 5-ASA orales^{14,15}. En proctosigmoiditis

y colitis izquierda, es preferible utilizar 5-ASA en enemas o espuma¹⁶.

- Colitis ulcerosa crónica idiopática leve-moderada con cualquier extensión:
 - 5-ASA oral + 5-ASA tópicos⁵.

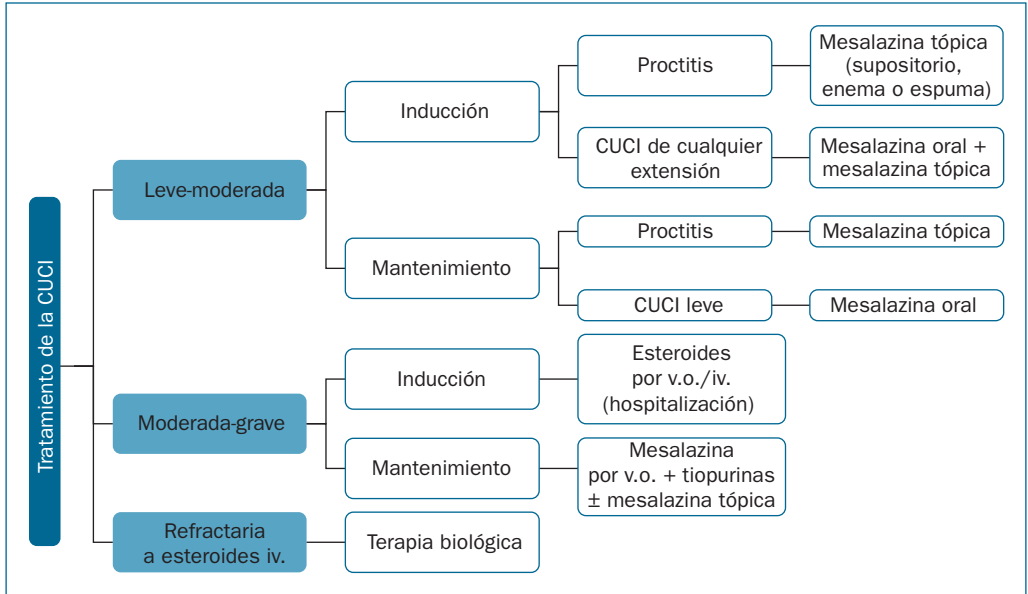


Figura 2. Algoritmo de tratamiento.

– Mantenimiento de la remisión en casos leves-moderados:

- Proctitis leve-moderada. Se recomienda 5-ASA tópicos¹⁷.
- Colitis ulcerosa crónica idiopática leve-moderada con cualquier extensión, se recomienda 5-ASA oral (2 g/día) y evitar esteroides sistémicos¹⁷.

– Inducción a la remisión en casos moderados-graves:

- Colitis ulcerosa crónica idiopática moderada-grave:
 - Los esteroides sistémicos son el tratamiento de primera línea por un tiempo no superior a 12 semanas¹⁸; sin embargo, no se recomiendan como terapia de mantenimiento debido a los efectos adversos (acné, edema, fluctuaciones

en estado de ánimo, intolerancia a glucosa, entre otros)⁵.

- En casos graves que requieren hospitalización, el uso de esteroide intravenoso alcanza una tasa de remisión del 73.5%¹⁹.

• Mantenimiento de la remisión:

- El uso de tiopurinas se recomienda para el mantenimiento de la remisión⁵.

La terapia biológica con anti-TNF (factor de necrosis tumoral) (infliximab, adalimumab y golimumab) está indicada como inducción a la remisión y mantenimiento de la remisión en pacientes con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento con 5-ASA, inmunomoduladores o esteroides en pacientes con CUCI moderada-grave⁵. Dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo demostraron que infliximab (5 y 10 mg/kg) fue mejor que placebo en respuesta clínica a la semana 54

(44, 45 y 19.8%, respectivamente) y semana 30 (60, 47 y 26%), con remisión clínica del 32 y 35% versus 10.6%, respectivamente²⁰. Infliximab es útil en casos de CUCI grave refractaria a esteroides intravenoso (IV); el 46% de los pacientes alcanzó respuesta clínica con una tasa de colectomía del 21%²¹.

Adalimumab como terapia de inducción alcanza tasas de remisión del 18.5% comparado con placebo (9.2%), y como terapia de mantenimiento tiene respuesta clínica del 30.2 versus 18.3% del grupo placebo, con mayor efectividad en los pacientes *naïve* a anti-TNF (22 vs. 1.2% placebo)²².

Respuestas

1. (b)

Los 5-ASA durante 4-8 semanas son la primera opción terapéutica para inducción a la remisión en pacientes con CUCI activa leve-moderada. Por el tiempo de evolución sería poco probable que la causa fuera infecciosa, por lo que el uso de metronidazol (a) o ciprofloxacino (c) no estaría justificado. Los esteroides por vía bucal se recomiendan para inducir la inducción en casos que no mejoran con 5-ASA o graves que requieren hospitalización (d, e).

2. (b)

En la mayoría de los casos de CUCI con actividad leve-moderada habrá cambios endoscópicos sugerentes de inflamación (a). La calprotectina fecal es un marcador de inflamación colónica y, por lo tanto, no es específico de la CUCI (b). La medición de anticuerpos séricos no es necesaria para establecer el diagnóstico de EII (c). La radiografía de abdomen es el estudio de elección para determinar la presencia de megacolon tóxico (d). El uso de esteroides sistémicos se reserva para los pacientes que se quieren inducir a la remisión; para el mantenimiento están contraindicados por los efectos adversos (e).

3. (d)

La proteína C-reactiva es un marcador serológico de inflamación sistémica; sin embargo, en pacientes con CUCI y actividad no siempre se encontrará elevada (a). Esto se aplica también para la velocidad de sedimentación globular (b), por lo que ambos marcadores no deben tomarse de forma aislada para determinar si un enfermo tiene o no actividad de CUCI.

La hemoglobina es un marcador que tiende a disminuir en exacerbaciones únicamente si la pérdida sanguínea por heces es grave y/o continua (c).

La calprotectina fecal en pacientes con diagnóstico establecido de CUCI es útil para la monitorización de la actividad, ya que en la mayoría de los casos se encontrará elevada si existe actividad de CUCI (d).

La colonoscopia se utiliza en casos graves y refractarios para descartar causas secundarias de inflamación como infección por citomegalovirus (e).

Bibliografía

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:74.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
3. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, et al. Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85(3):246-56.
4. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
5. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84.
6. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:409-12.
7. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:827-33.
8. Barahona-Garrido J, Hernández-Calleros J, Cabiedes J, et al. Distinguishing between anti-neutrophil cytoplasmic antibody patterns in inflammatory bowel disease: Is the "atypical pattern" adding more information? *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1854-5.
9. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:364-8.
10. Manes G, Imbesi V, Arduzzone S, et al. Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: A prospective study in an open Access endoscopy service. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1133-8.
11. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7-27.
12. O'Regan K, O'Connor OJ, O'Neill SB, et al. Plain abdominal radiographs in patients with Crohn's disease: Radiological findings and diagnostic value. *Clin Radiol*. 2012;67:774-81.
13. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática*. *Rev Gastroenterol Mex (English)*. 2018;83(2):144-67.
14. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD004115.
15. Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:167-76.
16. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:264-73.
17. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
18. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
19. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
20. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
21. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909-15.
22. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.

ENFERMA CON ICTERICIA Y PRURITO

Stephanie López-Romero y Erick Augusto Jasso-Baltazar

Mujer de 39 años consulta por ictericia, coluria, fatiga y prurito. El cuadro inició 12 meses antes. En la evaluación médica se solicitaron estudios de laboratorio, destacando anemia por deficiencia de hierro con trombocitopenia, por lo que se le prescribió fumarato ferroso. No mejoró, sino que sus molestias empeoraron, por lo que se solicitaron nuevos estudios de laboratorio (Tabla 1). La paciente negó dolor abdominal, fiebre, calosfríos, pérdida de peso, hematemesis o melena.

En la exploración física se encontraba en aceptables condiciones generales, con un peso de 42.3 kg, talla de 1.50 m e índice de masa corporal de 18.8 kg/m²; ictericia conjuntival, cuello sin adenomegalias. Tórax sin enfermedad aparente. Abdomen plano, blando, indoloro, no se palpa esplenomegalia, hepatomegalia ni ascitis.

Sus antecedentes heredofamiliares son irrelevantes. No consume alcohol, tabaco, medicamentos ni productos naturistas o de herbolaria. Negó transfusiones de sangre o cuadros sugerentes de hepatitis.

Le practicaron colecistectomía por coledolitiasis sin complicaciones.

Se le realizó ultrasonido de abdomen, que reportó como único hallazgo relevante

Tabla 1. Perfil bioquímico y panel inmunológico

Hemoglobina	10.9 g/dl
Plaquetas	100 x 10 ³ /ul
Bilirrubina total	4.28 mg/dl
Bilirrubina directa	3.1 mg/dl
ALT	114 ul (5-48 U/l)
AST	125 ul (8-40 U/l)
GGT	513 ul (10-61 U/l)
FA	806 ul (40-129 U/l)
Colesterol total	235 mg/dl
Ac Ags VHB	Negativo
Ac VHC	Negativo
ANA	
Moteado fino	1:1280
Citoplasmático	1:160
Mitocondrial	1:640
Anti-LKM	2.1
Anti-músculo liso	Negativo
AMA	166.6

esplenomegalia, y colangiorresonancia magnética nuclear, que descartó lesiones en las vías biliares y confirmó esplenomegalia.

Autoevaluación

1. ¿Qué propondría en este momento?

- a) Elastografía de vibración controlada
- b) Panendoscopia
- c) Biopsia hepática
- d) Colangiografía retrógrada endoscópica
- e) Elastografía por resonancia magnética nuclear

2. ¿Qué intervención terapéutica propondría a esta enferma?

- a) Prednisona 5 mg/kg de peso por un mes y dosis de reducción
- b) Azatioprina 1.5 mg/kg de peso por tiempo indefinido
- c) Bezafibrato 200 mg/12 h
- d) Ácido ursodesoxicólico (UDCA) 13-15 mg/kg
- e) Tacrolimus + micofenolato de mofetilo

3. ¿Cómo seguiría la evolución de esta enferma?

- a) Enzimas hepáticas cada 3-6 meses
- b) Elastografía por vibración controlada cada año
- c) Niveles de autoanticuerpos
- d) Panendoscopia anual
- e) Biopsia hepática al año de tratamiento

Colangitis biliar primaria

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP), antes denominada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad crónica colestásica autoinmune, de curso progresivo, caracterizada por destrucción de colangiocitos y conductos biliares intrahepáticos¹. El diagnóstico se establece con la presencia de colestasis y anticuerpos antimitocondriales (AMA). La presentación y el curso clínico son variables, pero la estratificación de riesgo es importante para garantizar que todos los pacientes reciban atención personalizada².

Epidemiología

Es una enfermedad de distribución mundial que afecta predominantemente a mujeres entre la quinta y sexta década de la vida, a razón de 10:1. En países europeos, la prevalencia y la incidencia oscilan entre 1.9-39.2 y 0.3-5.8 por 100,000 habitantes al año, respectivamente, mientras que se reportan entre 2.24-40.2 y 0.33-3.03 por 100,000 habitantes al año, respectivamente, en EE.UU. Se calcula que la incidencia anual en el mundo es de 17.6 casos por millón de habitantes al año¹⁻³.

Fisiopatología

De manera similar a lo que se plantea con otras enfermedades inmunomediadas, se aduce que en el desarrollo de la CBP participan factores genéticos que predisponen a individuos susceptibles al efecto deletéreo de condiciones ambientales (tabaquismo, exposición a toxinas o agentes infecciosos) capaces de desencadenar una respuesta inmunoinflamatoria que destruye los conductos biliares interlobulares y septales^{1,3}. En el caso de la CBP se ha demostrado que los AMA aumentan la expresión del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2),

Tabla 2. Frecuencia de síntomas y signos de CBP^{12,13}

Síntoma o signo de CBP	(%)
Fatiga	20-85
Prurito	20-75
Hiperpigmentación	25
Hepatomegalia	25
Esplenomegalia	15
Xantelasma/xantoma	15-50
Ictericia	10-60
Dolor hipocondrio derecho	17
Ninguno	25-61

que activa linfocitos T, generando inflamación, destrucción y cicatrización de los conductos biliares. La fuga de bilis hacia el parénquima hepático ocasiona necrosis y apoptosis de los hepatocito, generando fibrosis y cirrosis^{1,4}.

Cuadro clínico

La CBP cursa asintomática en las etapas iniciales. En un porcentaje alto de enfermos (60%) se descubre de manera incidental al encontrar alteración en las enzimas hepáticas. Los síntomas que refieren los enfermos son fatiga, prurito, ictericia o dolor abdominal, entre otros (Tabla 2). Más de la mitad tienen al menos otra enfermedad autoinmune concomitante, y la asociación más frecuente es con síndrome de Sjögren, reportada en 70%² (Tabla 3).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con dos de los siguientes criterios:

- Evidencia bioquímica de colestasis, con elevación persistente de fosfatasa alcalina (FA).

Tabla 3. Enfermedades extrahepáticas asociadas a CBP^{1,2,13}

Hepatitis autoinmune
Síndrome de Sjögren (síndrome seco)*
CREST
Fenómeno de Raynaud
Artritis reumatoide
Tiroiditis autoinmune
Escleroderma
Fibrosis pulmonar
Sarcoidosis
Enfermedad celíaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
HCC

* El síndrome de Sjögren está presente en un 30-70% de los pacientes con CBP. CREST: calcinosis, fenómeno de Reynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telectangiectasias.

- Anticuerpos antimitocondriales positivos (títulos > 1:40), que se encuentran en 95% de los casos.
- Colangitis no supurativa con destrucción de conductos biliares en biopsia hepática^{1,3,5,6}. En el caso de pacientes con AMA negativos (5-10%), se detectan anticuerpos antinucleares (ANA) específicos para CBP (sp100 y gp210) en el 30%, que están relacionados con el pronóstico de la enfermedad. La biopsia hepática sólo se realiza ante la duda diagnóstica (AMA negativos) o la presencia de características que sugieran síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune (alanina-aminotransferasa [ALT] > 5 × límite superior de la normalidad [LSN])^{1,5,6} (Fig. 1).

Los hallazgos histológicos que sugieren CBP son: infiltración de linfocitos en los espacios porta con destrucción de conductos biliares

interlobulares y septales. La «lesión ductal florida» y granulomas son característicos. Ductopenia (pérdida de > 50% de conductos biliares), fibrosis y nódulos de regeneración se presentan en estadios avanzados (estadio IV). Los estudios radiológicos, especialmente la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP), son útiles para excluir otras causas de colestasis^{1,4} (Fig. 1).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es retrasar la progresión a cirrosis o insuficiencia hepática y mejorar los síntomas que impactan en la calidad de vida de los pacientes.

El UDCA (13-15 mg/kg/día) se propone como la primera opción. Ensayos clínicos controlados con placebo han mostrado que mejora la colestasis y retrasa la progresión a la fibrosis^{1,7}. Actúa disminuyendo la toxicidad de las sales biliares al poseer propiedades coleréticas, citoprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Se reporta mejoría en los niveles de FA en el 90% de los casos entre los primeros 6-9 meses de haber iniciado el tratamiento, logrando valores normales alrededor de los dos años y evaluando la respuesta a través de modelos de pronóstico (Tabla 4)^{1,7}.

Ante una respuesta inadecuada, definida como elevación persistente de enzimas hepáticas, principalmente de FA y bilirrubina, al año de tratamiento, se opta por ácido obeticólico (5-10 mg/día), que también ha mostrado disminuir los niveles de FA y otros marcadores bioquímicos predictores de progresión^{3,8}. El ácido obeticólico es un agonista 100 veces más potente del receptor farnesoide X. Mediante la activación de éste, modula la síntesis, absorción, transporte, secreción y metabolismo de los ácidos biliares, con un efecto neto de coleresis¹.

La monitorización de la respuesta y seguimiento de los enfermos con CBP se muestra

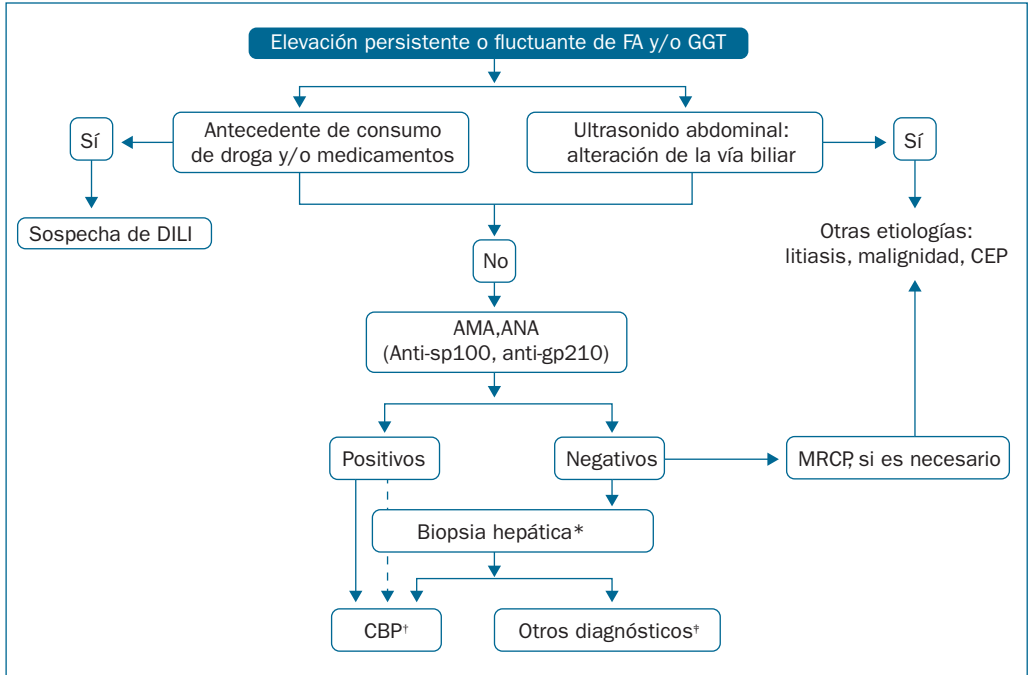


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en personas con sospecha de CBP (adaptado de You, et al.^{1,3}).

*El diagnóstico de CBP con AMA negativos no requiere biopsia hepática si se cumplen otros criterios: pruebas hepáticas colestásicas y anticuerpos específicos de la CBP, como sp100 o gp210. †Cuando la actividad de ALT es $> 5 \times$ LSN, debe considerarse una biopsia hepática para descartar hepatitis autoinmune concomitante (solapamiento CBP/hepatitis autoinmune [HAI]) u otra enfermedad hepática en pacientes con CBP. ‡Sarcoidosis, colangitis esclerosante secundaria, colangiopatía asociada a inmunoglobulina G4 (IgG4), colangiopatía maligna, linfoma, colangiopatías: mastocitosis sistémica, colangitis neutrofílica, eosinofílica, histiocitosis de células de Langerhans.

en la figura 2. Se han desarrollado y evaluado ensayos clínicos controlados con nuevos medicamentos que intentan retrasar la progresión de la enfermedad; sin embargo, los resultados no han sido mejores que los reportados con el UDCA o el ácido obeticólico⁷⁻¹¹.

Progresión de la enfermedad y modelos pronósticos

El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta la aparición de los síntomas es de 2-4 años, y la supervivencia a 10 años en pacientes asintomáticos varía entre el 50 y 70%. La progresión

histológica y el tiempo para desarrollar fibrosis avanzada ($> F3$) en personas que no reciben tratamiento es de dos años^{1,3,4}. La elastografía transitoria (TE) es el mejor método no invasivo para establecer la respuesta y progresión de la rigidez hepática (LSM) en pacientes con CBP bajo tratamiento, cuyo resultado es un factor predictivo de mal pronóstico.

Se ha estimado que la supervivencia una vez que la bilirrubina llega a 3.4 mg/dl es de cuatro años, y de dos cuando alcanza niveles de 10.2 mg/dl. El trasplante hepático se considera en pacientes con bilirrubina > 5.0 mg/dl. Con base en

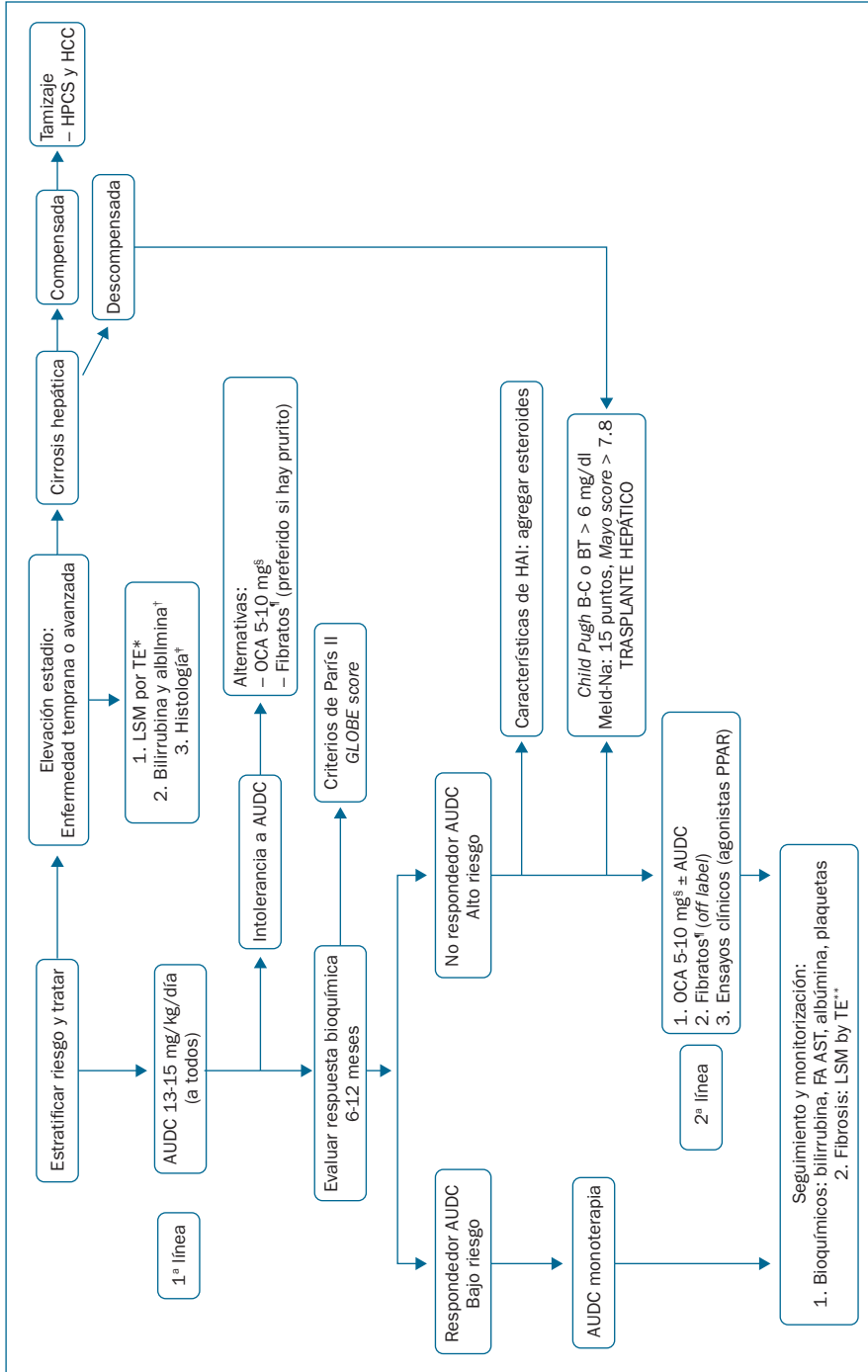


Figura 2. Algoritmo sobre el manejo y tratamiento de pacientes con CBP^{1,3,5,7}. *Estado de la enfermedad temprano o avanzado según LSM por ET (LSM < 10 kPa o LSM > 10 kPa). †Ambos parámetros normales frente al menos un parámetro anormal. ‡Fibrosis ausente o leve frente a fibrosis en puente o cirrosis. §Contraindicado en pacientes con cirrosis avanzada, con o sin descompensación hepática (encefalopatía, coagulopatía) o hipertensión portal (ascitis, vórices gastroesofágicas o trombocitopenia persistente). ¶No se recomiendan en pacientes con enfermedad hepática descompensada. **Repetir TE cada año para enfermedad avanzada. AUCD: área bajo la curva; ET: elastografía por vibración; OCA: ácido obeticoílico; PPAR: receptores activados por proliferadores peroxisómico.

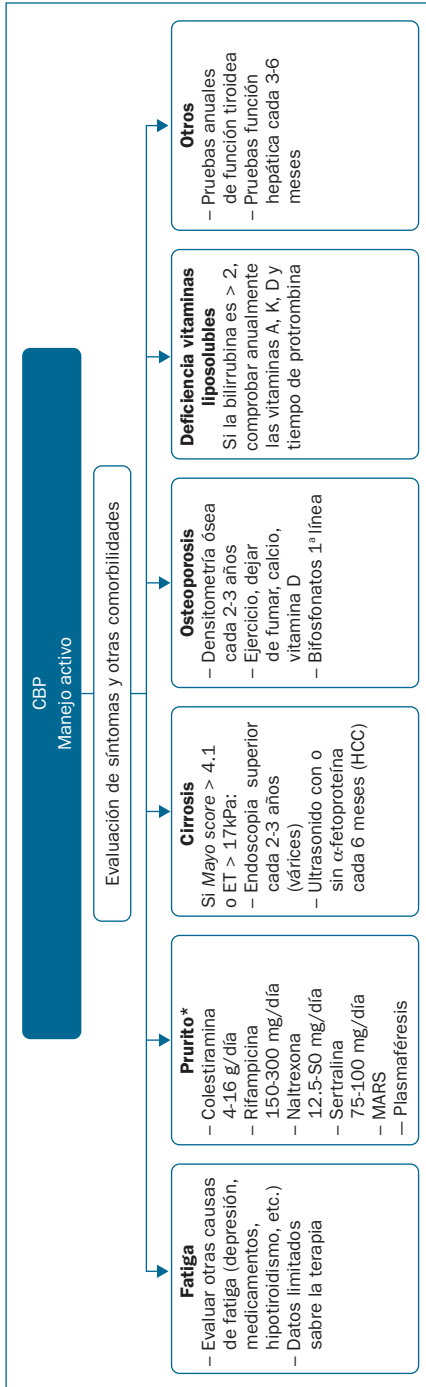


Figura 3. Manejo de los síntomas y otras comorbilidades en pacientes con CBP^{2,3,8}. * Los pacientes con síntomas refractarios (prurito intratable) o enfermedad hepática terminal deben ser evaluados para un trasplante de hígado. MARS: *machine assisted recirculating system*.

la respuesta bioquímica al tratamiento se han diseñado sistemas de puntuación para predecir la supervivencia libre de trasplante hepático (Tabla 4).

Manejo y evaluación de síntomas asociados

Los síntomas asociados (prurito [80%] y fatiga [50%]) tienen un impacto negativo en la calidad de vida, no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y no mejoran con la terapia convencional; sin embargo, deben evaluarse de forma continua, al igual que otras enfermedades asociadas, junto con su respuesta a las diferentes terapias^{1,2,4} (Fig. 3).

Trasplante hepático

Se debe evaluar y enviar a centros especializados a los pacientes con CBP que alcancen una puntuación de modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) ≥ 15 puntos, si la bilirrubina es > 6 mg/dl, Mayo score > 7.8 y prurito intratable refractario a tratamiento farmacológico^{1,2}. El resultado del trasplante hepático es bueno, con una tasa de supervivencia a cinco años del 80-85%. Entre el 20 y 30% de los pacientes presentan recurrencia de CBP a los 10 años del trasplante. El uso de UDCA posterior al trasplante mejora las enzimas hepáticas y retrasa la progresión histológica de la CBP recurrente^{1,2,4}.

Tabla 4. Criterios para evaluar la respuesta al tratamiento con UDCA en pacientes con CBP³

Criterios	Tiempo (meses)	Definición de respuesta
Barcelona	12	> 40% disminución o normalización de FA
Mayo	6	FA < 2 LSN
París I	12	FA ≤ 3.0 × LSN y AST ≤ 2.0 × LSN, BT normales
París II	12	FA y AST ≤ 1.5 × LSN y BT normales
Toronto	24	FA < 1.67 × LSN
Rotterdam	12	Normalización de BT anormal y/o albúmina
UK-PBC score	12	Niveles basales de albúmina, plaquetas, FA, BT, AST (ALT)
GLOBE score	12	Edad al diagnóstico, FA, BT, albúmina y plaquetas

BT: bilirrubina total.

Respuestas

1. (a)

La enferma presenta trombocitopenia y esplenomegalia. En esta situación, la elastografía de vibración controlada ayudaría a conocer el estadio de fibrosis, dato útil para establecer el riesgo de progresión y la necesidad de continuar con estudios de tamizaje como endoscopia (b) para buscar y caracterizar várices esofágicas. La elastografía de vibración controlada se considera el mejor método no invasivo para evaluar la progresión y respuesta al tratamiento; su fácil realización la colocan como método ideal sobre la elastografía por resonancia magnética nuclear (e). En el caso particular no se justifica una biopsia hepática, toda vez que tanto el cuadro clínico como los exámenes de laboratorio son suficientes para establecer el diagnóstico de CBP (c). En el mismo sentido, la colangiopancreatografía endoscópica pierde su utilidad diagnóstica y debe reservarse únicamente para el caso de procedimientos terapéuticos (d).

2. (d)

El UDCA en dosis de 13-15 mg/kg/día logra una reducción del 25% en la bilirrubina sérica, del 40% de FA y del 50% de γ -glutamilttransferasa (GGT), situación que se asocia con el control de astenia y prurito. En el 40% de los casos no se obtiene respuesta adecuada. En éstos, se indican tratamientos de segunda línea a base de ácido obeticólico (no disponible en nuestro país) y fibratos (c). Es importante señalar que en ningún caso se debe suspender el UDCA. Prednisona (a) y azatioprina (b) son medicamentos indicados en personas con hepatitis autoinmune o síndrome de sobreposición. No hay justificación para utilizar tacrolimus o micofenolato (d), que es el tratamiento de inmunosupresión indicado en el trasplante hepático.

3. (a)

Se recomienda realizar control con enzimas hepáticas a intervalos entre tres y seis meses, ya que ello ayuda a detectar a los pacientes que no responden de manera adecuada después de 6-12 meses de haber iniciado el tratamiento, además de identificar a los que desarrollan síndrome de sobreposición. No se ha evaluado en el seguimiento de enfermos con CBP la utilidad de elastografía por vibración controlada (b). Es pertinente señalar que en este escenario suele sobreestimar el grado de dureza hepática. Ni los niveles de autoanticuerpos ni la biopsia hepática se justifican en el seguimiento de estos enfermos (c, e). La endoscopia, con el fin de buscar várices esofágicas, se indica en caso de cirrosis establecida de acuerdo con las recomendaciones del consenso de Baveno VII (d).

Bibliografía

1. Lindor KC, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;69(1):394-419.
2. Mijic M, Saric I, Delija B, et al. Pretransplant Evaluation and Liver Transplantation Outcome in PBC Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022: 7831165.
3. You H, Ma X, Efe C, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatal Int*. 2022;16:1-23.
4. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018;67:1568-94.
5. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27:1-21.
6. Rigopoulou EI, Bogdanos DP. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(12): 1795-810.
7. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, et al. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8:49-60.
8. Sohal A, Kowdley KV. Primary Biliary Cholangitis: Promising Emerging Innovative Therapies and Their Impact on GLOBE Scores. *Hepat Med*. 2023; 15:63-77.
9. Yang Y, He X, Rojas M, et al. Mechanism-based target therapy in primary biliary cholangitis: opportunities before liver cirrhosis? *Front Immunol*. 2023;14:1184252.
10. Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, et al. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3: CD011648.
11. Corpechot C, Poupon R, Chazouillères O. New treatments/targets for primary biliary cholangitis. *JHEP Rep*. 2019;1:203-13.

9

HOMBRE CON EPISODIOS DE DOLOR EN EL CUADRANTE SUPERIOR DERECHO DEL ABDOMEN DE LARGA EVOLUCIÓN

Ivonne Hurtado Díaz de León

Varón de 35 años consulta por dolor abdominal intermitente localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen. Indica que lo padece desde su infancia en forma de episodios ocasionales, que ceden solos o con antiespasmódicos. En los últimos meses el dolor se ha hecho más frecuente e intenso; el último se acompañó de coluria, náusea y vómito. Negó fiebre, calosfrío, diaforesis, prurito o pérdida de peso.

Sus antecedentes heredofamiliares son irrelevantes. Negó consumo de alcohol. No fuma ni ha recibido transfusiones de sangre. Conserva peso y apetito.

En la exploración física se encontró en buenas condiciones generales, sin hipotrofia muscular con ictericia leve, mucosas húmedas, cuello y tórax sin enfermedad aparente. Abdomen con moderada cantidad de panículo adiposo, blando, depresible y doloroso en el cuadrante superior derecho, donde se palpa una masa dolorosa. No se encontró esplenomegalia ni ascitis.

De los exámenes de laboratorio solicitados al inicio de su hospitalización resaltaron: hiperbilirrubinemia (2.4 mg/dl) con predominio de bilirrubina directa (1.8 mg/dl), fosfatasa alcalina (180 mg/dl) y γ -glutamiltanspeptidasa (80 mg/dl)

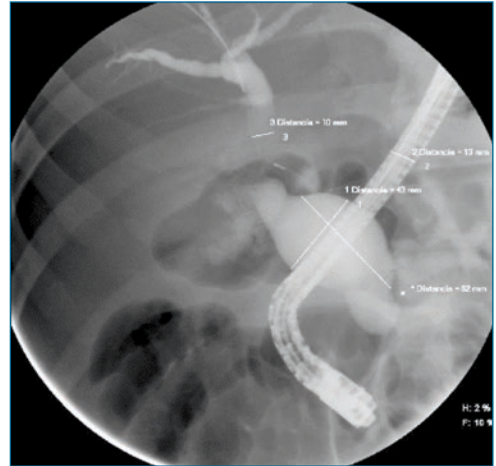


Figura 1. Imagen de colangiografía retrógrada endoscópica.

elevada, y aminotransferasas normales. Cito-metría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos y tiempos de coagulación dentro de límites normales.

Se le realizó una tomografía de abdomen y pelvis, que mostró una dilatación de la vía biliar intrahepática y extrahepática. Se le practicó colangiografía retrógrada (Fig. 1).

Autoevaluación

1. ¿Cuál es su posibilidad de diagnóstico?

- a) Hidrocolecisto
- b) Piocolecisto
- c) Coledocolitiasis con dilatación de la vía
- d) Tumor en la ampolla de Vater
- e) Quiste de la vía biliar

2. ¿Qué haría en este momento?

- a) Esfinterotomía con colocación de prótesis plástica
- b) Ultrasonido endoscópico
- c) Colangioscopia
- d) Colangiografía por resonancia magnética nuclear
- e) No requiere más estudios

3. ¿Qué tratamiento propondría?

- a) Esfinterotomía endoscópica
- b) Esfinteroplastia quirúrgica
- c) Colectomía laparoscópica
- d) Ampulectomía
- e) Resección quirúrgica con hepatoyeyuno anastomosis en Y de Roux

Quistes de la vía biliar

Introducción

Los quistes de las vías biliares, anteriormente conocidos como quistes de colédoco, son dilataciones, probablemente congénitas, que afectan, en forma segmentaria, única o múltiple, a distintas porciones de la vía biliar intrahepática, extrahepática o ambas. Son lesiones raras; representan el 1% de las enfermedades benignas del árbol biliar y, aunque son más frecuentes en la infancia, pueden observarse en adultos, representando un reto de diagnóstico y tratamiento¹⁻³.

Clasificación

La más utilizada es la propuesta por Todani, quien originalmente reconoció cinco variedades de lesiones quísticas⁴ (Fig. 2 y Tabla 1); sin embargo, los detractores de esta clasificación

aducen que la historia natural, las complicaciones y el tratamiento difieren entre las distintas formas de quistes, por lo que sugieren que lo mejor sería clasificar los quistes con base en sus mecanismos fisiopatológicos.

Etiología

No se conoce con exactitud la etiología, pero se postulan varios mecanismos que, en algunos casos, tienen sustento en estudios experimentales:

- Hipertensión intraductal causada por un conducto común largo resultado de una anomalía en la unión hepatobiliar que evade la acción del esfínter de Oddi⁵. En esta situación se hipotetiza que el reflujo de jugo pancreático al colédoco provoca la activación de enzimas pancreáticas por la bilis, iniciando un proceso inflamatorio recurrente y continuo capaz de ocasionar displasia y carcinoma. La dilatación sería el resultado de la hipertensión

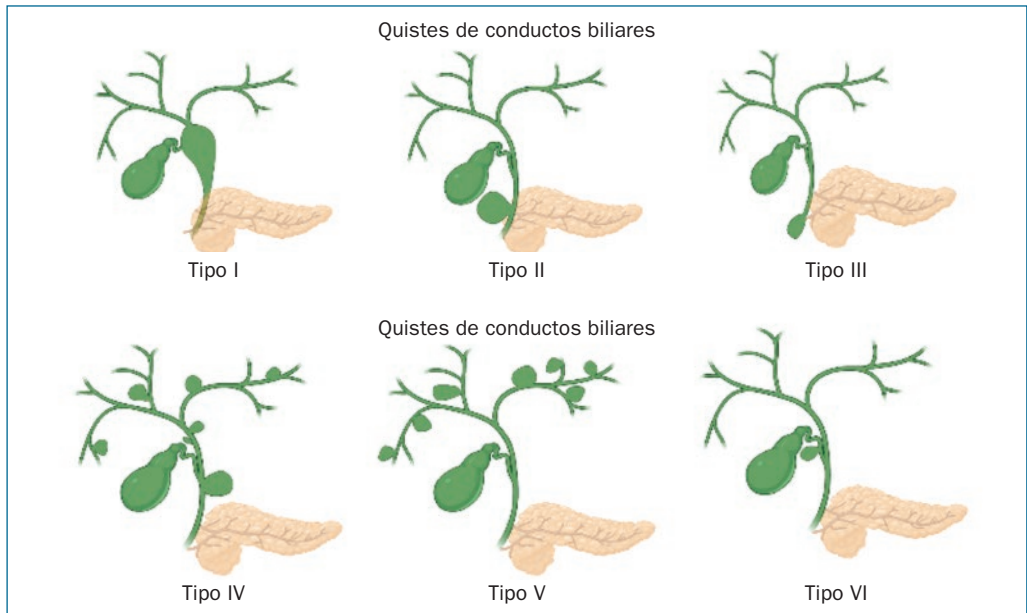


Figura 2. Aspecto de vía biliar con quistes. Clasificación de Todani modificada.

Tabla 1. Características y frecuencia de quistes de las vías biliares

Clasificación (frecuencia)	Características
Tipo I (50-85%)	Dilatación quística o fusiforme del conducto biliar común; no involucra conductos intrahepáticos
IA	Dilatación quística del conducto biliar común, así como parte o la totalidad del conducto hepático común y las porciones extrahepáticas de las conductos hepáticos izquierdo y derecho. Están asociados con una unión pancreatobiliar anormal
IB	Dilatación focal y segmentaria de conducto biliar extrahepático (frecuentemente el distal)
IC	Dilatación fusiforme de todos las conductos biliares extrahepáticos, con unión pancreatobiliar anormal
ID	Dilatación quística del conducto común y cístico
Tipo II (2%)	Divertículos verdaderos de conductos biliares extrahepáticos; asociados con unión pancreatobiliar anormal
Tipo III (1-5%)	Dilataciones quísticas limitadas a porción intraduodenal del conducto biliar común distal
IIIA	Conducto biliar y pancreático entran al quiste, que drena al duodeno en orificio separado; quistes intraampulares
IIIB	Divertículo del conducto biliar común intraduodenal o del común intraampular
Tipo IV (15-35%)	Múltiples quistes
IVA	Múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos
IVB	Múltiples quistes extrahepáticos pero sin quistes intrahepáticos
Tipo V (20%)	Una o más dilataciones quísticas de las conductos intrahepáticos, sin enfermedad de las conductos extrahepáticos. La presencia de múltiples dilataciones saculares o quísticas de las conductos extrahepáticos se conoce como enfermedad de Caroli

intraductal. En favor de esta noción está el hecho de que se han encontrado niveles altos de amilasa en el contenido del quiste biliar. Y en contra está el hecho de que un conducto biliopancreático largo (1-2 cm antes de desembocar en la ampolla de Vater) no se ha encontrado en todos los enfermos, además de que en los casos diagnosticados antes del nacimiento la secreción de jugo pancreático es insuficiente para provocar hipertensión intraductal.

- Disminución de células ganglionares en las porciones distales del colédoco, que

provocaría dilatación de las regiones proximales, como ocurre en la acalasia o enfermedad de Hirschsprung⁶.

- Malformaciones en la placa ductal, como ocurre en atresia de las vías biliares.

Las primeras dos posibilidades explicarían los quistes biliares tipo I y tipo IV (quiste de colédoco), y la tercera, la asociación entre quistes tipo V (enfermedad de Caroli) y atresia de las vías biliares⁷. Se ha sugerido que el tipo II (divertículo de colédoco) se debe a quistes de

Tabla 2. Tratamiento propuesto para los quistes de la vía biliar

Tipo	Tratamiento
Quistes intrahepáticos	Resección segmentaria cuando sea posible. Considerar el trasplante hepático
Quistes extrahepáticos	Resección quirúrgica completa del quiste con hepatoyeyuno anastomosis en Y de Roux
Quistes intraduodenales	Resección endoscópica o quirúrgica

duplicación de la vía biliar y el tipo III (coledocolitiasis) a quistes de duplicación duodenal.

Cuadro clínico

Ningún signo o síntoma es patognomónico. La tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y masa palpable se presenta en la minoría de los casos, y muchos se diagnostican de manera incidental en estudios de imagen indicados por otros motivos¹⁻³. Otros enfermos consultan por problemas debidos a las complicaciones como estenosis, coledocolitiasis, colangitis, colangitis esclerosante secundaria, ruptura o colangiocarcinoma, que se asocia con mayor frecuencia (10-30%) en personas de mayor edad con quistes tipo I y tipo IV^{8,9}.

Diagnóstico

Los exámenes de laboratorio suelen ser normales y sólo resultan alterados cuando existen complicaciones. El patrón de enzimas hepáticas más común es colestásico, esto es, elevación predominante de fosfatasa alcalina, γ -glutamiltanspeptidasa y bilirrubina, con aminotransferasas normales o con incremento leve¹.

Ante lo inespecífico del cuadro clínico y de los exámenes de laboratorio, el diagnóstico se establece con base en los métodos de imagen. El ultrasonido abdominal ofrece buena sensibilidad (71-97%) y muestra, además del quiste de colédoco, las características del parénquima

hepático y las estructuras vasculares; sin embargo, hasta en el 25% de los casos no muestra la causa y no es útil para ver las alteraciones en la unión colédoco-pancreática.

La colangiografía por resonancia magnética nuclear (sensibilidad del 90-100%) o la tomografía axial computarizada (sensibilidad del 90%) representan la mejor alternativa para evaluar la dilatación de las vías biliares. Con la primera es posible apreciar mejor la relación entre los conductos colédoco y pancreático, y es útil para planear la estrategia quirúrgica. En casos con colangitis y sospecha de coledocolitiasis, la colangiografía retrógrada endoscópica ofrece la posibilidad de drenar la vía biliar obstruida^{10,11}.

Tratamiento

El tratamiento depende del tipo de quiste y de los síntomas (Tabla 2). Es importante recalcar que en los quistes con potencial de transformación maligna la resección disminuye el riesgo, pero no lo elimina, por lo que, en todo caso, se debe establecer una estrategia de vigilancia^{12,13}. Las recomendaciones de tratamiento para cada tipo de quiste se muestran a continuación:

- Tipo I o tipo IV: resección quirúrgica con hepatoyeyuno anastomosis en Y de Roux en lugar de manejo expectante, ya que estos quistes tienen un alto riesgo de malignidad.
- Tipo II: resección simple en vez de manejo expectante.

Casos clínicos de gastroenterología, autoevaluación y repaso

- Tipo III: resección si son sintomáticos y en pacientes jóvenes.
- Tipo V: tratamiento sintomático con antibióticos en casos de colangitis; algunos enfermos requieren resección hepática parcial o trasplante hepático.

Seguimiento

A pesar de que la probabilidad de carcinoma disminuye en los individuos que han sido sometidos a resección completa de quiste, es

importante destacar que éstos mantienen un riesgo de colangiocarcinoma mayor en comparación con la población general¹⁴.

No existe una recomendación basada en ensayos clínicos sólidos. Los expertos en el campo sugieren una revisión anual con pruebas de función hepática, niveles de antígeno CA 19-9 y ultrasonido de hígado y vías biliares, sobre todo en el grupo de pacientes con resección de quistes tipo I y tipo IV. La utilidad y la eficacia de esta estrategia no está completamente sustentadas¹⁵.

Respuestas

1. (e)

La imagen que se presenta es típica de un quiste de la vía biliar tipo IB (quiste de colédoco). Ni en la tomografía axial ni en la colangiografía endoscópica se aprecia la vesícula biliar dilatada, por lo que se descarta la posibilidad de hidrocolecisto (a) o piocolecisto (b), que, por otro lado, tampoco encuentran sustento clínico. La dilatación de colédoco que suele acompañar a coledocolitiasis (c) o tumores ampulares (d) no es fusiforme. Debe considerarse que, en casos como el de este enfermo, puede existir coledocolitiasis condicionada por estasis biliar, en cuyo caso la colangiografía retrógrada proporciona, además del diagnóstico, la posibilidad de practicar esfinterotomía y extracción de cálculos o colocación de prótesis.

2. (e)

Si bien la colangiografía por resonancia magnética nuclear (d) podría proporcionar más información sobre las características del conducto pancreático principal, el diagnóstico es claro. La colocación de prótesis biliar (a) sólo se justificaría en el caso de coledocolitiasis con estenosis. El ultrasonido endoscópico (b) y la colangioscopia (d) no modificarían la conducta terapéutica, si bien podrían ser muy útiles si se sospechara colangiocarcinoma o existiera duda diagnóstica.

3. (e)

Debido al elevado riesgo de transformación maligna, el tratamiento de elección en los quistes de la vía biliar tipo I y tipo IV es la resección quirúrgica con hepatoyeyuno anastomosis en Y de Roux. En este caso en particular no se justifica ninguna intervención en la ampolla de Vater (a, b, d) y no existe motivo para indicar colecistectomía laparoscópica (c).

Bibliografía

1. Jabłońska B. Biliary cysts: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2012;18(35):4801-10.
2. Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts: part 1 of 3: classification and pathogenesis. *Can J Surg.* 2009;52(5):434-40.
3. Shah OJ, Shera AH, Zargar SA, et al. Choledochal cysts in children and adults with contrasting profiles: 11-year experience at a tertiary care center in Kashmir. *World J Surg.* 2009;33(11):2403-11.
4. Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10(5):340-4.
5. Sugiyama M, Haradome H, Takahara T, et al. Biliopancreatic reflux via anomalous pancreaticobiliary junction. *Surgery.* 2004;135(4):457-9.
6. Kusunoki M, Yamamura T, Takahashi T, et al. Choledochal cyst. Its possible autonomic involvement in the bile duct. *Arch Surg.* 1987;122(9):997-1000.
7. Levy AD, Rohrman CA, Murakata LA, et al. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(4):1053-7.
8. Søreide K, Søreide JA. Bile duct cyst as precursor to biliary tract cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1200-11.
9. Benjamin IS. Biliary cystic disease: the risk of cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10(5):335-9.
10. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol.* 2022;77:1083-108.
11. Drabek J, Keil R, Stovicek J, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in choledochal cysts and/or abnormal pancreatobiliary junction in children. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(4):303-9.
12. Deziel DJ, Rossi RL, Munson JL, et al. Cystic disease of the bile ducts: surgical management and reoperation. *Probl Gen Surg.* 1985;22(4):468.
13. Law R, Topazian M. Diagnosis and treatment of choledochoceles. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):196-203.
14. Ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, et al. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg.* 2018;105(5):482-90.
15. Koea J, O'Grady M, Agrawal J, et al. Defining an optimal surveillance strategy for patients following choledochal cyst resection: results of a systematic review. *ANZ J Surg.* 2022;92(6):1356-64.

PÓLIPO HIPERPLÁSICO EN PERSONA DE 67 AÑOS

Óscar Alfredo Juárez León

Usted practica colonoscopia a una persona de 67 años indicada por dolor en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, intermitente y asociado con distensión abdominal, que mejora al expulsar gas por el recto y empeora o se presenta después de ingerir lácteos o harinas y no se asocia con cambios en la frecuencia o aspecto de las evacuaciones. El paciente no ha presentado sangrado ni ha perdido peso. Tiene

antecedente de cuadro diarreico con pérdida de peso sin diagnóstico claro ocho años antes, el cual cedió con tratamiento médico. Sus antecedentes heredofamiliares son irrelevantes. No fuma y toma vino ocasionalmente. La exploración física sólo mostró dolor en el marco cólico.

En la figura 1 se presentan tres imágenes del estudio endoscópico.



Figura 1. Imágenes representativas del estudio endoscópico.

Autoevaluación

1. **¿Cómo clasificaría las lesiones observadas?**
 - a) París O-Ilc, París O-Ip, estenosis
 - b) París O-Ilc, París O-Ip, fístula
 - c) París O-III, París O-IIa, fístula compleja
 - d) París O-III, París O-IIa, fístula
 - e) París O-IIa, París O-Is, divertículos

2. **¿Qué tratamiento aplicaría a las lesiones polipoideas?**
 - a) Elevación y resección con asa caliente de la mucosa
 - b) Resección en sacabocados con pinza
 - c) Resección con asa fría
 - d) Resección de espesor total de la mucosa con clip
 - e) Disección endoscópica de la submucosa

3. **¿Cómo realizaría el seguimiento de las lesiones?**
 - a) Colonoscopia en seis meses
 - b) Colonoscopia en tres años
 - c) Prueba inmunoquímica en heces en tres años
 - d) Prueba inmunoquímica en heces en un año
 - e) Colonoscopia en 10 años

Pólipos colorrectales

Introducción

El cáncer de colon y recto es una neoplasia frecuente de distribución mundial con frecuencia heterogénea. México se considera un país de baja prevalencia; sin embargo, cifras recientes publicadas por Globocan sitúan, en nuestro país, al cáncer de colon y recto como la tercera causa de muerte en ambos sexos. En 2020 se diagnosticaron 11,191 casos de cáncer de colon y 3,402 de recto, con una prevalencia (cinco años) de 21.39 y 7.03/100,000 habitantes, respectivamente. Más importante aún es la evidencia de un incremento significativo en los últimos 10 años tanto en casos diagnosticados como en mortalidad por esta neoplasia^{1,2}. Por lo que, y a pesar de la supuesta baja incidencia, representa para nosotros un problema que amerita atención, sobre todo porque reúne muchos de los requisitos que la Organización Mundial de la Salud requiere para considerar útil un programa de tamizaje. En este sentido, se ha demostrado que la mayoría de los cánceres colorrectales esporádicos siguen un curso relativamente lento y progresivo que parte de mutaciones genéticas, se expresan en forma de

pólipos y culminan, en un porcentaje de casos, con transformación maligna (Fig. 2).

Los factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal se dividen en dos grupos:

- Modificables, representados por condiciones ambientales como sobrepeso, obesidad, dieta hipercalórica rica en grasa, carnes rojas o procesadas y baja en frutas y verduras.
- No modificables, entre los que se incluyen antecedente familiar de cáncer, antecedente personal de pólipos o cáncer, o enfermedades asociadas como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Lynch o diabetes *mellitus*^{3,4}.

Concepto

Los pólipos colorrectales se definen como crecimientos aberrantes que surgen de la capa mucosa y se proyectan hacia el lumen intestinal; se subdividen en lesiones neoplásicas y no neoplásicas. Entre los no neoplásicos se incluyen los pólipos inflamatorios, hamartomas o pólipos linfoides. Los pólipos adenomatosos son los más frecuentes y la lesión precursora más común de cáncer colorrectal. Histológicamente, se clasifican en tres subtipos: tubulares, tubulovelloso o vellosos.

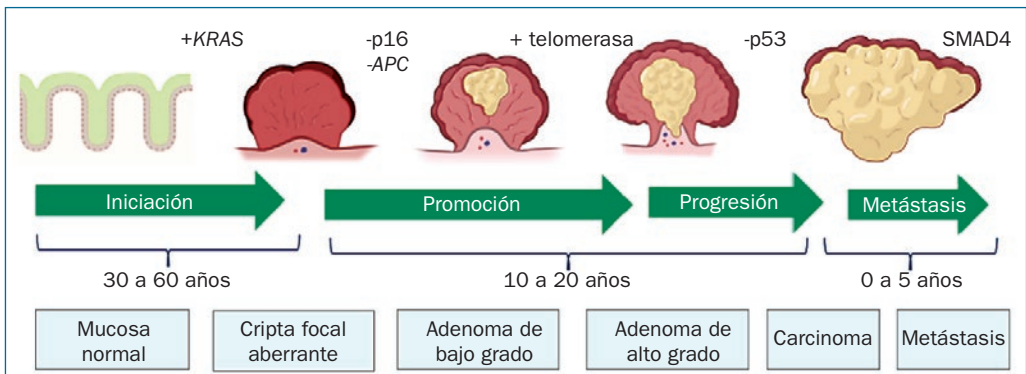


Figura 2. Proceso evolutivo de cáncer colorrectal esporádico.

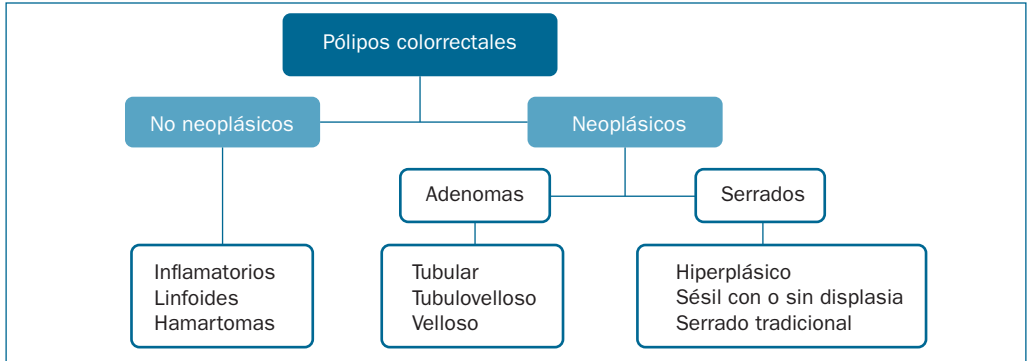


Figura 3. Clasificación de pólipos colorectales (adaptado de Rex, et al.⁴).

Los pólipos serrados (PS) neoplásicos incluyen tres grupos distintos: pólipos hiperplásicos, PS sésiles (también llamados adenomas serrados sésiles) y adenomas serrados tradicionales⁴ (Fig. 3).

Diagnóstico

Estas lesiones no suelen causar síntomas, por lo que habitualmente se descubren durante una colonoscopia realizada por tamizaje de cáncer de colon u otras indicaciones.

Evaluación endoscópica

Hoy en día, el diagnóstico óptico avanzado ofrece la posibilidad de correlacionar la arquitectura glandular y vascular con el patrón histológico, y así estimar de antemano tanto el grado de infiltración neoplásica como planear el abordaje terapéutico como, por ejemplo, resección endoscópica versus resección quirúrgica.

Las clasificaciones endoscópicas proporcionan un lenguaje y una terminología estandarizados para describir la morfología y las características de los pólipos colorectales; las más empleadas son la de París y la *narrow band imagen* (NBI) *International Colorectal Endoscopic* (NICE).

La clasificación de París proporciona un marco útil para analizar la forma de los pólipos y enfatiza la naturaleza sutil de las lesiones planas. Las deprimidas París 2c son raras, pero muy importantes debido a su alta asociación con displasia de alto grado (DAG) y cáncer, que puede alcanzar el 50%³. Si una lesión deprimida presenta características sugestivas de cáncer avanzado, como ulceración o patrón vascular amorfo, se debe tomar biopsia y proceder a tratamiento quirúrgico.

La clasificación NICE incorpora varias características como: color del tejido, patrón vascular y aspecto de la superficie para diferenciar lesiones serradas de adenomatosas. Ésta ha sido validada para la predicción de invasión submucosa con una sensibilidad del 92% y alto valor predictivo negativo.

Los predictores endoscópicos de invasión submucosa profunda (> 1,000 mm) en lesiones planas y sésiles se describen en la categoría NICE 3 y generalmente es una indicación para resección quirúrgica. En este caso, se debe confirmar diagnóstico de cáncer invasivo por biopsia⁵.

Polipectomía

La mayoría de los cánceres esporádicos de colon y recto surgen a partir de pólipos adenomatosos o serrados precursores, lo cual ofrece

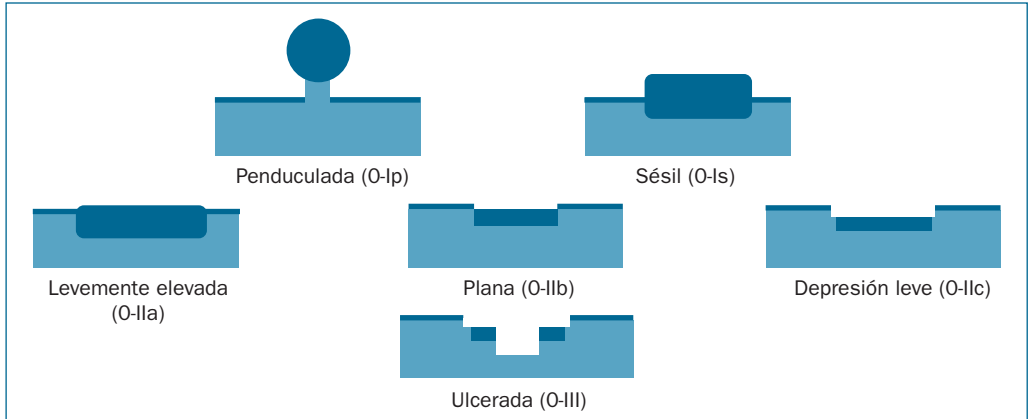


Figura 4. Clasificación de París.

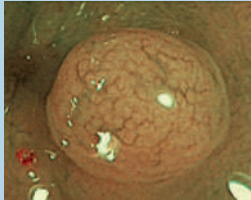
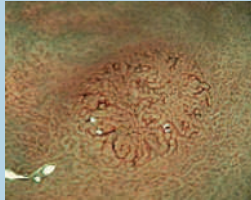
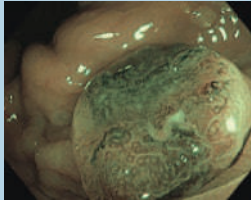
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Color	Igual o más claro que el fondo	Coloración café que contrasta con el fondo	Café o café oscuro en relación con el fondo; a veces con presencia de parches blancos
Vasos	Pueden observarse sobre la lesión ningún o algunos vasos aislados en patrón de encaje	Vasos cafés rodeando estructuras blanquecinas	Presenta áreas de disrupción o pérdida de la vasculatura
Patrón de superficie	Puntos blancos u oscuros de tamaño uniforme o ausencia homogénea del patrón	Estructuras ovales, tubulares o ramificadas, rodeadas por vasos café	Patrón de superficie ausente o amorfo
Histopatología más probable	Hiperplásicos y lesiones serradas sésiles	Adenoma	Cáncer con invasión submucosa profunda
			

Figura 5. Clasificación de NICE (adaptado de Kaltenbach, et al.⁶).

la oportunidad de prevenir la transformación maligna mediante la detección y eliminación de estas lesiones precancerosas.

El principal objetivo de la polipectomía es la extirpación completa y segura de la lesión colorectal con la eventual prevención del cáncer.

Tabla 1. Recomendaciones de seguimiento postpolipectomía

Riesgo	ESGE ⁷	BSG ¹⁰	Vigilancia	USMSTF ⁸
Bajo	1-4 adenomas o PS < 10 mm + DBG		Escrutinio a los 10 años	1-2 adenomas tubulares o PS, < 10 mm
Intermedio				3-4 adenomas tubulares o PS, < 10 mm
Alto	> 5 adenomas 1 adenoma/PS > 10 mm DAG PS con displasia		3 años	5-10 adenomas tubulares o PS, < 10 mm 1 AT o PS > 10 mm ATV o DAG PS + displasia Adenoma serrado tradicional > 10 adenomas

AT: adenoma tubular; ATV: adenoma tubular avanzado; BSG: *British Society of Gastroenterology*; ESGE: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*; USMSTF: *United States multi-society task force*.

Los notables avances tecnológicos han convertido a la polipectomía en una herramienta de uso común con la que todo personal de salud que haga colonoscopias debe estar familiarizado. La técnica óptima depende de las características de la lesión, su ubicación, tamaño, forma y características histológicas.

Técnicas como la resección endoscópica de la mucosa para lesiones grandes y planas, donde se utiliza inyección submucosa para levantar la neoplasia antes de la resección con asa, y la polipectomía con asa fría para lesiones pequeñas, que puede eliminar el tejido adenomatoso en bloque con la mucosa normal circundante, han evolucionado para mejorar la resección completa y más segura.

De acuerdo al tamaño se han hecho las siguientes recomendaciones:

- En lesiones diminutas (< 5 mm) y pequeñas (6-9 mm), la polipectomía con asa fría permite una resección completa y segura.
 - Para lesiones diminutas < 2 mm, si la polipectomía con asa fría es técnicamente difícil, se puede considerar polipectomía con fórceps gigante o de gran capacidad.

- En lesiones no pediculadas de 10 a 19 mm, polipectomía con asa fría o caliente (con o sin inyección submucosa).
- En lesiones grandes (> 20 mm) no pediculadas, resecciones endoscópicas de la mucosa.

Evaluación postpolipectomía

La revisión endoscópica completa considerando el número y diámetro de los pólipos, así como el subtipo histológico, separa a los pacientes en dos grupos de riesgo:

- Bajo: incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal inferior o similar a la de personas sin adenoma basal o a la de la población general. En estos casos se indica una reevaluación con colonoscopia en 10 años.
- Alto: población en la que, por tamaño (> 10 mm), número de lesiones (> 6), subtipo histológico (velloso, tubulovelloso, serrado precursor) y presencia de DAG, se observa una mayor incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal. Estas características tipifican a los adenomas avanzados. En la tabla 1 se resumen las recomendaciones de seguimiento de las principales guías⁷⁻¹⁰.

Respuestas

1. (e)

En las imágenes se puede ver una lesión plana elevada (O-IIa), lesión sésil (O-s), divertículos.

Aunque no se muestra magnificación ni cromoendoscopia, no se identifica depresión (O-IIc) (a, b) ni ulceración (O-III) (c, d). La tercera imagen evaluada no presenta datos de inflamación en la mucosa ni presencia de componentes diferentes al contenido intestinal (b, c, d).

2. (c)

El diámetro aproximado de las lesiones es de 2-5 mm. Para estos casos se recomienda polipectomía con asa fría, que permite la resección completa y segura. La que se realiza con pinza de biopsia obtiene fragmentos que dificultan la interpretación correcta (b). La resección endoscópica de la mucosa (a) se considera para lesiones no polipoideas y serradas entre 10 y 19 mm. Se sugiere resección de espesor total (d) para lesiones < 30 mm, particularmente aquéllas con el signo de no elevación o presencia de divertículo periférico. La disección endoscópica (e) se recomienda para lesiones > 20 mm donde se prefiera la resección endoscópica en contra de las opciones quirúrgicas y donde la resección endoscópica con asa caliente pueda resultar difícil, principalmente neoplasia con sospecha de invasión submucosa (depresiones grandes o pseudodepresiones en lesiones lateralmente extendidas no granulares), lesiones con fibrosis, cáncer temprano local residual después de resección endoscópica incompleta y displasia colorrectal no polipoidea en paciente con enfermedad inflamatoria intestinal.

3. (e)

La ESGE recomienda que los pacientes que fueron sometidos a resección de 1-4 adenomas < 10 mm con displasia de bajo grado (DBG), independientemente de los componentes vellosos o cualquier PS sin displasia, requieren vigilancia endoscópica cada 10 años. Se recomienda colonoscopia después de tres años en los pacientes en quienes se reseccionaron adenomas > 10 mm o con DAG, o > 5 adenomas o cualquier PS > 10 mm o con displasia (b). La ESGE no recomienda el uso de pruebas inmunoquímicas en heces en la vigilancia postpolipectomía (c, d). Se recomienda el seguimiento mediante colonoscopia tres meses después cuando se realizó resección endoscópica en sacabocados de lesiones > 20 mm.

Bibliografía

1. The Global Cancer Observatory. WHO. 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. Espinosa-Tamez P, Suazo-Zepeda E, Sánchez-Blas H, et al. National and state-level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998-2018. *Salud Pública Mex.* 2021;64(1):5-13.
3. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, et al. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2022;32:195-213.
4. Rex DK, Hassan C, Bourke MJ. The colonoscopist's guide to the vocabulary of colorectal neoplasia: histology, morphology, and management. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:253-63.
5. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:625-32.
6. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions—Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:1095-129.
7. Muller C, Rao VL. Surveillance Recommendation for Colonoscopy after Polypectomy. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2022;32:371-84.
8. Rutter MD, East J, Rees CJ, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut.* 2019;69:201-23.
9. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy.* 2020;52:687-700.
10. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc.* 2020;91:463-85.e5.

11

LESIÓN SUBEPITELIAL DESCUBIERTA DE MANERA FORTUITA

Carolina Ivette Zubia Nevárez

Hombre de 67 años con antecedentes heredo-familiares y personales irrelevantes referido para estudio y tratamiento de una lesión nodular hipervascular observada en tomografía computarizada (TC) del abdomen que le indicaron para estudio del dolor en el hipocondrio

derecho, leve, exacerbado por el roce de la ropa, respetando dermatoma, y sin lesiones cutáneas (Fig. 1). La exploración física y sus exámenes de laboratorio fueron irrelevantes. Debido a este hallazgo se realizó panendoscopia (Fig. 2).

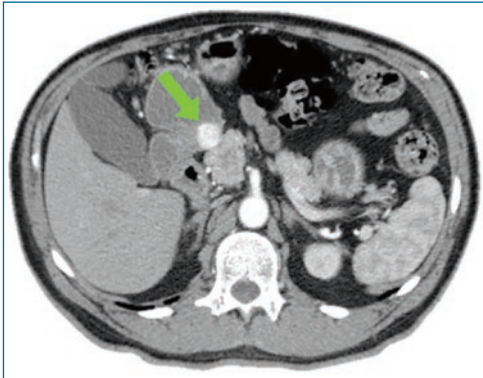


Figura 1. Imagen de tomografía axial computarizada.

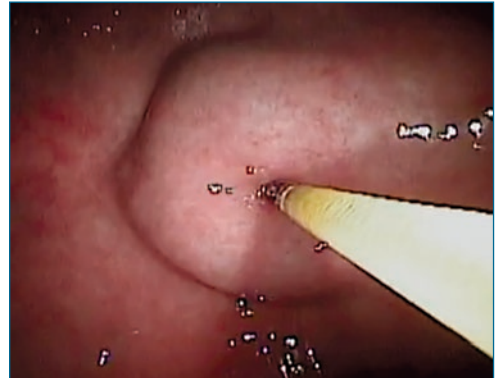


Figura 2. Panendoscopia.

Autoevaluación

1. **¿Qué haría en este momento?**
 - a) Nuevo estudio endoscópico para tomar biopsia sobre biopsia
 - b) Biopsia asistida por incisión
 - c) Resección endoscópica de la submucosa
 - d) Disección endoscópica de la submucosa (DSE)
 - e) Ultrasonido endoscópico con toma de biopsia

2. **¿En qué situación es innecesario tomar una biopsia de una lesión subepitelial?**
 - a) En lesiones < 2 cm
 - b) En lesiones localizadas en muscular propia
 - c) En lipoma localizado en submucosa
 - d) En imagen sugestiva de páncreas ectópico
 - e) En tumor sólido con zonas quísticas

3. **¿Qué estrategia de vigilancia recomendaría a un enfermo con lesión subepitelial < 2 cm descubierta de manera fortuita en un estudio endoscópico?**
 - a) Tomografía computarizada trifásica cada año
 - b) Resonancia magnética (RM) cada seis meses
 - c) Endoscopia convencional cada seis meses durante tres años
 - d) Ultrasonido endoscópico cada año
 - e) Ninguna de las anteriores

Lesiones subepiteliales del tubo digestivo

Introducción

La lesión subepitelial, antes conocida como lesión submucosa, es el término con el cual se designa a las protuberancias que no se originan en el epitelio intestinal y que son proyectadas de la pared hacia la luz del tubo digestivo; es decir, el aspecto del epitelio que las recubre es normal (Fig. 2). Esta característica convierte el diagnóstico definitivo de este tipo de alteraciones en un verdadero reto; y si todas fueran benignas, no habría problema, pero éstas pueden ser no neoplásicas, neoplásicas benignas, neoplásicas con potencial maligno, malignas o debidas a compresiones extrínsecas de órganos y tejidos vecinos (Tabla 1). Por otro lado, se pueden originar en la submucosa, *muscularis mucosae*, muscular propia o serosa (adventicia según la localización). Todas estas particularidades son importantes para diseñar la estrategia de diagnóstico y tratamiento.

Tabla 1. Lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal según su potencial de malignidad

<p><i>No neoplásicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Extrínsecas <ul style="list-style-type: none"> Columna vertebral Xifoides Quiste de duplicación o broncogénico Vesícula Aneurisma Várices
<p><i>Neoplásicas benignas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leiomioma Schwannoma Neurofibroma Linfangioma Lipoma
<p><i>Neoplásicas con potencial maligno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor de células granulares Tumor del estroma gastrointestinal Neoplasia neuroendocrina Páncreas heterotópico Tumor glómico
<p><i>Malignas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Metástasis Linfoma

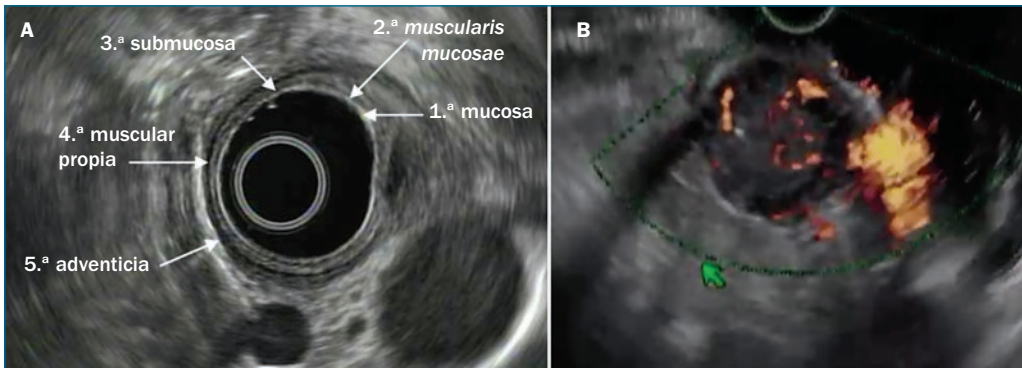


Figura 3. Imagen obtenida con ultrasonido radial de esófago que muestra las cinco ecocapas. Nótese la imagen nodular adyacente, que corresponde a ganglio linfático mediastinal (A), y la lesión sólida heterogénea localizada en la tercera ecocapa, moderadamente vascularizada (B) (cortesía de Mario Pelaéz Luna).

Es una enfermedad poco frecuente, cuya prevalencia estimada es del 0.3 al 2% y se encuentra en una de cada 300 endoscopias^{1,2}.

Diagnóstico

La mayoría de las lesiones subepiteliales se identifican de manera fortuita en estudios endoscópicos o de imagen realizados por otros motivos. Dependiendo del tamaño, localización y características biológicas, algunas causan síntomas obstructivos o hemorragia del tubo digestivo oculta o manifiesta que puede ocasionar síndrome anémico^{3,4}.

Debido a que en la mayoría de los casos la imagen endoscópica no es suficiente para establecer un diagnóstico de certeza, se vuelve indispensable utilizar métodos adicionales como ultrasonido endoscópico, TC trifásica o RM. La excepción a esta regla es el lipoma. Su aspecto amarillento en la endoscopia de luz blanca y el llamado «signo de la almohada», que se obtiene al presionar la lesión con una pinza para biopsia cerrada y se considera positivo cuando deja una impresión similar a la que se produce al posar la cabeza sobre una almohada, podría ser suficiente para establecer el diagnóstico, aunque se debe tomar en cuenta que, si bien el signo muestra buena especificidad (99%), la sensibilidad (40%) es francamente mala. En otras palabras, cuando es positivo, el diagnóstico es prácticamente definitivo, pero desafortunadamente sólo el 40% de los lipomas lo presentan. En estos casos, la TC confirma la impresión diagnóstica al mostrar la lesión con las típicas características de grasa. El aspecto amarillento en endoscopia convencional también se observa en tumores neuroendocrinos y tumores de células granulares, pero a diferencia de lipoma, éstos son más duros y firmes. Las lesiones vasculares muestran color azulado, y algunas neoplasias neuroendocrinas, rojizo⁵.

Otro aspecto que hay que considerar es la ubicación: los tumores de estroma (GIST) son más comunes en fondo y cuerpo gástrico, los leiomiomas en cardias, los lipomas y schwannomas en el fundus y cuerpo gástrico, y páncreas ectópico en antro. Este último suele presentar una depresión central (umbilicación) que se consideró patognomónica pero que también se presenta en GIST, haciendo necesaria la toma de biopsia para confirmar la naturaleza de la lesión⁶.

La utilidad diagnóstica de métodos de imagen como la TC trifásica y la RM se condiciona al tamaño de la lesión; es aceptable en tumores ≥ 2 cm (sensibilidad del 80% y especificidad del 84%), aunque resulta insuficiente en los menores; sin embargo, pueden requerirse en casos seleccionados para descartar afección a órganos vecinos o enfermedad metastásica.

Las guías clínicas más recientes proponen al ultrasonido endoscópico como el método ideal para definir las características de la lesión, la localización precisa en las ecocapas del tubo digestivo o afección a órganos vecinos, así como para obtener biopsias (Fig. 3)⁷⁻¹⁰. Con respecto al último punto, la guía del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda evitar la técnica de biopsia sobre biopsia, cuya utilidad se limita a excrecencias superficiales originadas en la *muscularis mucosae* y que, además, podría provocar hemorragia al ignorar el grado de vascularización presente en la lesión subyacente a una mucosa de aspecto normal^{2,3}.

El ultrasonido endoscópico es también el método de elección para obtener biopsias. Las técnicas incluyen citología o biopsia por aspiración con aguja fina o técnicas avanzadas que, a través de una incisión de la mucosa o la creación de túneles en la submucosa, permiten la exposición de la lesión para obtener tejido o, si el caso lo justifica, extirparla. Es importante señalar que no en todas las lesiones subepiteliales se requiere biopsia antes de planear la

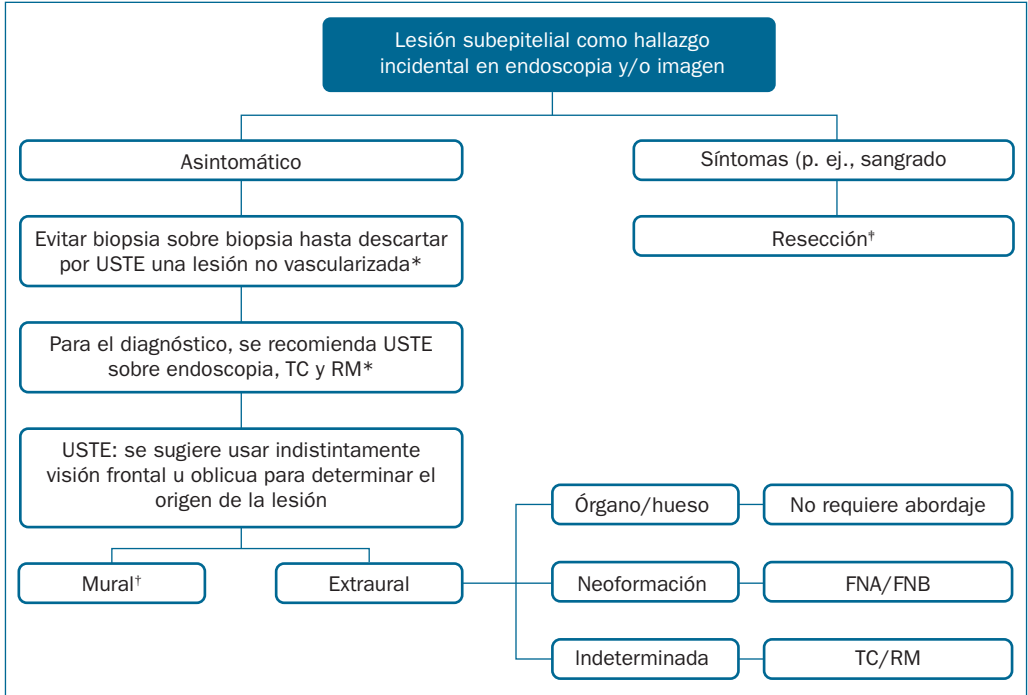


Figura 4. Algoritmo 1. Propuesta del ACG para el diagnóstico inicial de lesiones subepiteliales. *Recomendación condicional con bajo nivel de evidencia. †Continúa algoritmo 2. ‡Continúa algoritmo 3.

resección, ya que, dependiendo de la localización, tamaño y síntomas acompañantes, podrían ser sujetas a extirpación directa (Tabla 2).

La ecogenicidad que exhiben las lesiones subepiteliales sugiere la naturaleza de las mismas: los tumores neuroendocrinos, leiomioma, leiomiosarcoma, schwannoma, GIST y páncreas ectópico se describen como levemente hipoeoicos o isoecoicos; en cambio, el aspecto hiperecoico caracteriza al lipoma. En lesiones anecoicas se recomienda aplicar Doppler para separar neoplasia (vascularizada) de quiste (no vascularizada).

El diagnóstico diferencial es más complicado entre leiomioma y GIST. En estos casos la toma de biopsia es esencial. En los GIST los bordes irregulares, patrón heterogéneo, espacios

Tabla 2. Lesiones subepiteliales que requieren biopsia previa al tratamiento o seguimiento

- Leiomioma
- Tumor de células granulares
- Neoplasia neuroendocrina
- GIST gastrointestinal
- Schwannoma
- Linfangioma
- Metástasis

anecoicos, focos ecogénicos y linfadenomegalia sugieren malignidad. En este sentido, se ha mostrado que el ultrasonido harmónico realizado con medio de contraste permite identificar con mayor claridad los bordes de la lesión, zonas de necrosis y componente vascular¹¹⁻¹³ (Figs. 4 y 5).

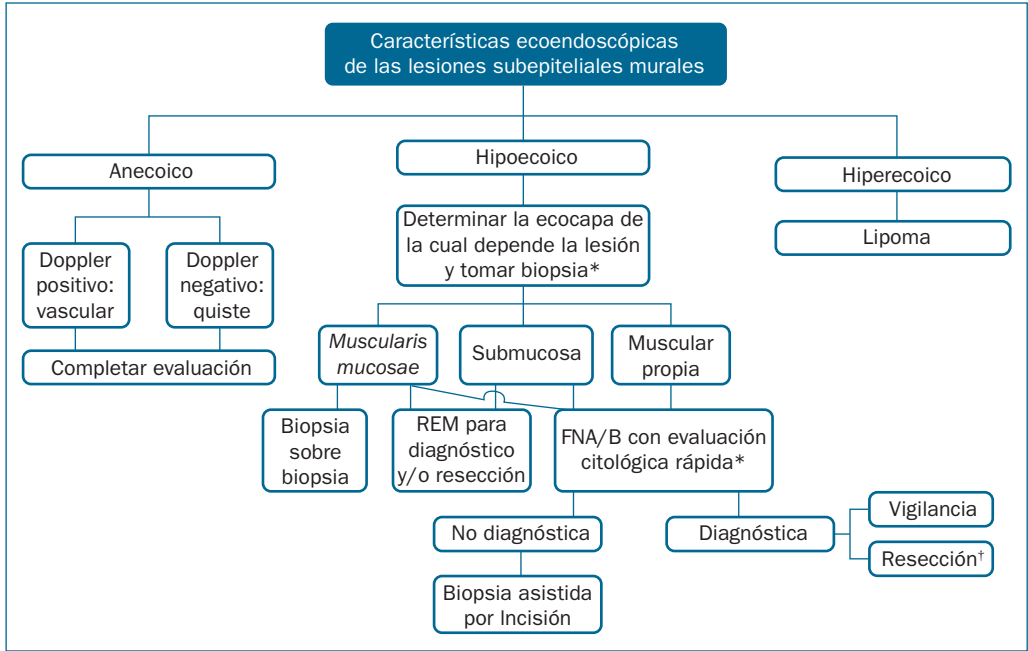


Figura 5. Algoritmo 2. Recomendaciones del ACG para el diagnóstico de acuerdo a las características de la lesión subepitelial. *Recomendación condicional con bajo nivel de evidencia. †Continúa algoritmo 3.

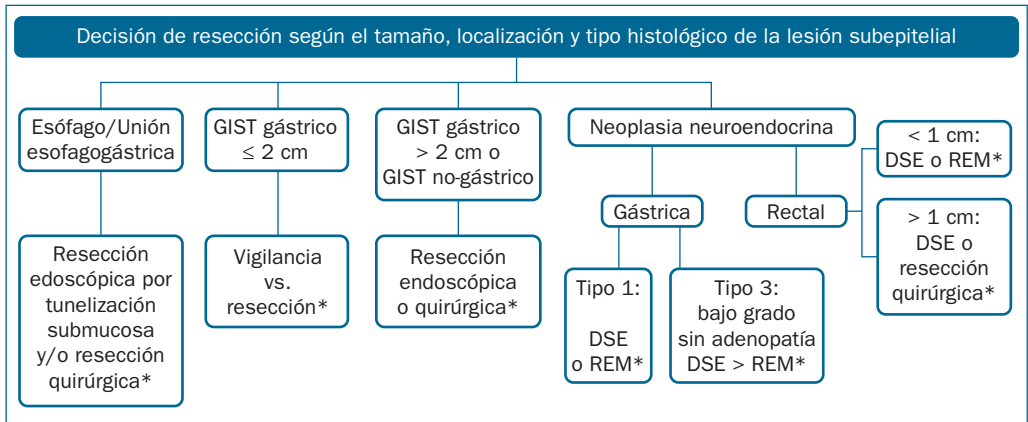


Figura 6. Algoritmo 3. Recomendaciones de tratamiento del ACG. *Recomendación condicional con bajo nivel de evidencia.

Diagnóstico diferencial

No sólo se debe establecer el diagnóstico diferencial entre las varias entidades que afectan a la pared del tubo digestivo y producen el aspecto típico de lesión subepitelial, sino que también compresiones extrínsecas por estructuras adyacentes pueden verse de manera similar en endoscopia y prestarse a confusión. En este sentido, el ultrasonido endoscópico permite identificar si la lesión es intraparietal o extraparietal con mejor sensibilidad (92%) y especificidad (100%) que la sola impresión endoscópica (87 y 29%, respectivamente)¹⁴.

Tratamiento

La calidad de la evidencia de las recomendaciones de las diferentes sociedades médicas es baja o muy baja debido a la escasez de trabajos que comparen de manera prospectiva las alternativas terapéuticas; sin embargo, todas recomiendan una conducta expectante en casos asintomáticos y lesiones < 2 cm.

Para los casos con síntomas se recomienda resección endoscópica o quirúrgica, estrategia que también se justifica en algunos tipos de tumor ≥ 2 cm. No hay evidencia sólida que permita seleccionar cuál de las opciones es mejor. Lo que justifica en todo caso la decisión de resección es el tamaño, tipo y potencial maligno de las diferentes entidades que causan lesiones subepiteliales en el tubo digestivo (Fig. 6).

Vigilancia

La incertidumbre terapéutica se refleja también en la manera en que deberían vigilarse los enfermos en quienes se diagnosticó o extirpó una lesión subepitelial. Se sabe que algunas como lipoma o páncreas ectópico con diagnóstico confirmado no requieren vigilancia. La Asociación Americana de Gastroenterología indica

considerar vigilancia en tumores < 2 cm que se localizan en la muscular propia utilizando ultrasonido endoscópico, pero no se indica con claridad la periodicidad de los estudios. La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal propone las siguientes recomendaciones de vigilancia¹⁵:

- Ninguna vigilancia en personas asintomáticas con diagnóstico confirmado de leiomioma, lipoma, páncreas heterotópico, tumor de células granulares, schwannoma o tumor glómico (recomendación fuerte; moderada calidad de la evidencia).
- En personas asintomáticas con lesiones sin diagnóstico definido en esófago o estómago, endoscopia a los 3-6 meses. A partir de ahí, endoscopia cada 2-3 años en lesiones < 10 mm y cada 1-2 años en las de 10-20 mm. En lesiones > 2 mm que no se resecaron, endoscopia y ultrasonido endoscópico a los seis meses, y a partir de ahí, cada 6-12 meses (recomendación débil; muy pobre calidad de la evidencia).
- Resección o vigilancia expectante en GIST < 20 mm. Debido a la naturaleza de este tipo de tumor, lo más adecuado sería resecarlo sin importar el tamaño; la decisión debe discutirse en un grupo multidisciplinario (recomendación débil; muy pobre calidad de la evidencia).
- Agotar todas las posibilidades para establecer el diagnóstico de certeza en lesiones subepiteliales encontradas en duodeno y colon-recto en las que no existe evidencia de que la vigilancia expectante sea efectiva (recomendación débil; muy pobre calidad de la evidencia).
- Las personas con neoplasia neuroendocrina tipo I (la asociada a gastritis atrófica autoinmune) < 10 mm son sujetas a vigilancia expectante con endoscopias cada 1-2 años (recomendación débil; pobre calidad de la evidencia).
- Extirpar toda neoplasia neuroendocrina > 20 mm (recomendación débil; pobre calidad de la evidencia).

Respuestas

1. (e)

El enfermo de este caso tiene una lesión subepitelial diagnosticada de manera casual en un estudio de imagen indicado por dolor de pared abdominal tipo neuropático que no tiene relación directa con ésta. Las guías clínicas más recientes no recomiendan la técnica de biopsia sobre biopsia sin antes valorar si la lesión subyacente al epitelio normal es vascularizada (a). La obtención de tejido por técnicas endoscópicas que exponen la lesión subepitelial como el destechamiento de la mucosa o la tunelización de la submucosa requieren conocer primero la localización exacta de la neoformación, que se obtiene con ultrasonido endoscópico (b). La resección endoscópica de la mucosa (REM) (c) o la DSE (d) son procedimientos resectivos que pueden emplearse para tratar la lesión subepitelial de acuerdo a la naturaleza y características de la misma. Las guías actuales posicionan al ultrasonido endoscópico como el procedimiento ideal para tipificar lesiones y obtener biopsia por punción aspiración con aguja fina (e).

2. (c)

La estrategia de tratamiento o vigilancia en casos de lesión subepitelial descubierta de manera fortuita está condicionada al tamaño y potencial de transformación maligna de ésta. En tales condiciones es necesario conocer el diagnóstico definitivo, que sólo se logra con biopsia.

Si bien se sugiere que lesiones < 2 cm podrían ser candidatas a vigilancia (a), algunos expertos recomiendan extirparlas cuando éstas son ocasionadas por tumor neuroendocrino o GIST.

La muscular propia es la cuarta ecocapa de la pared del tubo digestivo y en la que se asientan GIST, leiomiomas, glomus y schwannomas, entre otros. El diagnóstico diferencial sólo se puede hacer con biopsia (b).

Aunque se ha descrito que la umbilicación central de lesiones subepiteliales caracteriza al páncreas ectópico, la imagen también se ha encontrado en algunos GIST, por lo que el diagnóstico definitivo es importante (d). La presencia de zonas quísticas, bordes difuminados y necrosis sugiere malignidad y debe confirmarse con biopsia (e). En cambio, las características endoscópicas del lipoma lo convierten en una de las pocas neoplasias subepiteliales que pueden diagnosticarse con endoscopia de luz blanda y confirmarse sin biopsia por estudios de imagen, como TC o RM (c).

3. (e)

Desafortunadamente, no hay evidencia de calidad que permita proponer una estrategia de vigilancia sólidamente sustentada. Las recomendaciones de las guías clínicas terminan, en el mejor de los casos, sugiriendo medidas con pobre o muy pobre calidad de la evidencia. Ni la TC (a) ni la RM (b) se consideran en las recomendaciones. Las guías clínicas de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva proponen la endoscopia convencional en los casos en que no se establece un diagnóstico definitivo a los seis meses del hallazgo incidental, repitiendo el estudio en periodos de 2-3 años (c). La recomendación de ultrasonido endoscópico se hace para GIST y neuroendocrinos, aunque con muy poca evidencia en cuanto a su utilidad (d).

Bibliografía

1. McCarty T, Ryou M. Endoscopic diagnosis and management of gastric subepithelial lesions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36:530-7.
2. Sharzei K, Sethi A, Savides T. AGA clinical practice update on management of subepithelial lesions encounters during routine endoscopy: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:2435-443.
3. Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:46-58.
4. Goto O, Kaise M, Iwakiri K. Advancements in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Tumors. *Gut Liver.* 2022;16(3):321-30.
5. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(2):202-8.
6. Attwell A, Sams S, Fukami N. Diagnosis of ectopic pancreas by endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2367-73.
7. Kim SY, Shim KN, Lee JH, et al. Comparison of the diagnostic ability of endoscopic ultrasonography and abdominopelvic computed tomography in the diagnosis of gastric subepithelial tumors. *Clin Endosc.* 2019;52:565-73.
8. Goto O, Kambe H, Niimi K, et al. Discrepancy in diagnosis of gastric submucosal tumor among esophagogastroduodenoscopy, CT, and endoscopic ultrasonography: a retrospective analysis of 93 consecutive cases. *Abdom Imaging.* 2012;37:1074-8.
9. Sekine M, Asano T, Mashima H. The Diagnosis of Small Gastrointestinal Subepithelial Lesions By Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy. *Diagnostics.* 2022;12:810.
10. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Clinical Usefulness of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Gastric Subepithelial Lesions Smaller than 2 cm. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(4):405-12.
11. Kim GH, Park DY, Kim S, et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol.* 2009;15:3376-81.
12. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2806-17.
13. Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, et al. Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;73:227-37.
14. Rosch T, Kapfer B, Will U, et al. New techniques accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: A prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(7):856-62.
15. Deprez PH, Moons LM, O'Toole D, et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022;54(4):412-29.

ALTERACIONES EN ENZIMAS HEPÁTICAS EN UN ENFERMO CON DIABETES *MELLITUS* Y SÍNDROME METABÓLICO

Mario Orlando Santana Montes e Ignacio García Juárez

Hombre de 60 años acude por alteraciones en pruebas de función hepática realizadas durante un estudio de rutina. Se refiere asintomático. En sus antecedentes destaca diabetes *mellitus* (DM) e historia de un evento cerebrovascular en su padre. Tiene hipertensión arterial sistémica (HTA), en tratamiento con 50 mg de losartán diarios. Consume 1-2 copas de vino cada

dos semanas. No fuma y niega haber recibido transfusiones.

En la exploración física sólo destaca un índice de masa corporal (IMC) de 36 kg/m²; el resto, sin alteraciones. Los resultados de los estudios de laboratorio iniciales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios de laboratorio

Examen	Resultado	Valor de referencia
IMC	36.0 kg/m ²	18.5-24.9
Glucosa	144 mg/dl	< 100
Hemoglobina A1c	7.8%	≤ 5.6
ALT	50 IU/ml	7-40
AST	45 IU/ml	7-40
Albúmina	3.9 g/dl	3.4-5.4
Plaquetas	190 cel/mm ³	150-450
Lípidos:	160 mg/dl	< 100
– Lipoproteína de baja densidad	32 mg/dl	> 60
– Lipoproteína de alta densidad	300 mg/dl	< 150
– Triglicéridos		
Antígeno de superficie de hepatitis B	Negativo	Negativo
Anticuerpo contra antígeno de superficie de hepatitis B	79 UI/ml	Negativo (< 10.0)
Anticuerpos contra virus de hepatitis C	Negativo	Negativo

Autoevaluación

1. **¿Con qué posibilidad de diagnóstico estudiaría el caso de este enfermo?**
 - a) Hepatitis crónica por virus B
 - b) Esteatohepatitis no relacionada con consumo de alcohol
 - c) Esteatosis hepática relacionada con consumo de alcohol
 - d) Daño hepático inducido por medicamentos
 - e) Enfermedad hepática esteatósica

2. **¿Qué estrategia seguiría en este momento?**
 - a) Elastografía por vibración controlada (VCTE)
 - b) Tomografía axial computarizada trifásica
 - c) Elastografía por resonancia magnética (MRE)
 - d) Ultrasonido hepatoesplénico
 - e) Elastografía por radiación acústica

3. **¿En qué caso justificaría una biopsia hepática?**
 - a) Para confirmar el grado de fibrosis
 - b) Para evaluar la progresión de la enfermedad
 - c) Sólo en caso de duda diagnóstica
 - d) En todo caso con alteración de enzimas hepáticas
 - e) En personas con evidencia clara de enfermedad hepática

Enfermedad hepática esteatósica

Introducción

El panorama epidemiológico de las enfermedades crónicas del hígado ha cambiado de manera notable en las últimas décadas. Actualmente, la enfermedad hepática por hígado graso no relacionada con consumo de alcohol (NAFLD) y la enfermedad hepática por alcohol son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

La prevalencia de NAFLD y de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se ha visto incrementada a nivel global en proporción directa con la frecuencia de los componentes del síndrome metabólico (dislipemia, resistencia a la insulina, obesidad central e hipertensión)^{1,2}.

Actualmente se estima que el 25-35% de los adultos tienen hígado graso, variando en relación con las distintas áreas geográficas estudiadas (31-32% en la población adulta de América Central)^{1,2}. De igual manera, se ha señalado un incremento mayor a dos veces en la prevalencia de fibrosis hepática avanzada (fibrosis \geq 2) en los últimos años³.

Diferentes estudios han demostrado que el grado de fibrosis hepática es el principal determinante del pronóstico en pacientes con NAFLD, siendo la fibrosis avanzada (fibrosis \geq 2) un factor de riesgo independiente para la mortalidad relacionada con el hígado^{4,5}, de ahí la importancia de evaluar el grado de fibrosis y el riesgo de progresión de la enfermedad en el momento de la evaluación clínica inicial.

Recientemente se ha propuesto una nueva nomenclatura para definir la NAFLD: enfermedad hepática esteatósica, que incluye tanto la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) como la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y a consumo de alcohol (MEtALD), que identifica a individuos con

MASLD que consumen más de 140 g de alcohol por semana en el caso de las mujeres y más de 210 g en el de los hombres. De igual manera, el término esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica se ha propuesto para reemplazar al de NASH⁶.

Evaluación inicial del paciente con enfermedad hepática por hígado graso no relacionada con consumo de alcohol

La progresión de la fibrosis hepática en la NAFLD está determinada por el número y la gravedad de las comorbilidades asociadas, así como por la presencia de los distintos factores genéticos y ambientales de cada individuo⁷.

De esta manera, lo primero que hay que realizar en la evaluación del paciente con hígado graso es demostrar la presencia de esteatosis hepática y realizar el tamizaje de las posibles comorbilidades presentes, determinar el grado de consumo de alcohol y excluir otras causas de esteatosis y hepatopatía crónica. Un punto relevante a considerar es que las aminotransferasas frecuentemente se encuentran en rangos normales incluso en los pacientes con enfermedad hepática avanzada por NASH, por lo que no se recomienda utilizarlas de manera aislada para excluir fibrosis⁸.

El siguiente punto es evaluar el riesgo de fibrosis. Según las últimas recomendaciones internacionales, la detección debe ir dirigida a la población con mayor riesgo, que será la que se beneficiará de intervenciones oportunas. La intención con esta recomendación es identificar a aquellos pacientes que habitualmente cursan asintomáticos, facilitando al mismo tiempo su incorporación en ensayos clínicos farmacológicos (Fig. 1).

Se ha reportado una prevalencia de fibrosis hepática avanzada en 6-19% de los pacientes con DM, en 4-33% de las personas con obesidad y hasta 18% de familiares de primer grado de enfermos con cirrosis por NASH⁸.

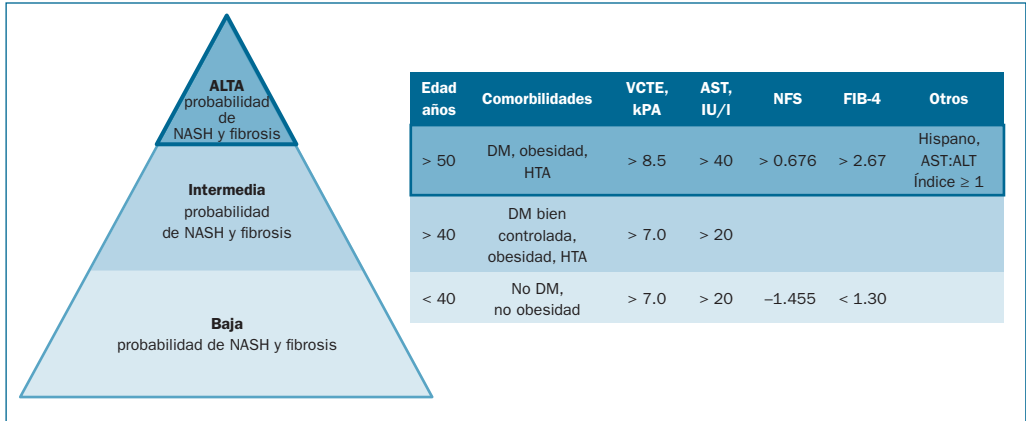


Figura 1. Criterios de tamizaje para la NASH en ensayos clínicos.

Estratificación del riesgo de fibrosis hepática avanzada en la enfermedad hepática por hígado graso no relacionada con consumo de alcohol

En la actualidad la biopsia hepática sigue siendo el estudio de referencia para evaluar la cantidad y distribución de la fibrosis; sin embargo, es invasiva y no está exenta de complicaciones graves (riesgo de sangrado < 1.5%), además del riesgo que conlleva un muestro inadecuado y la variabilidad intraobservador e interobservador⁹. Ante esta situación se han propuesto pruebas no invasivas (PNI).

En el primer nivel de atención médica la evaluación tiene como objetivo identificar a los pacientes con bajo riesgo de fibrosis hepática avanzada. Para ello se recomienda el uso de PNI como el *Fibrosis-4 Index* (FIB-4) y el *NAFLD Fibrosis Score* (NFS), que tienen una elevada aplicabilidad al calcularse con parámetros de laboratorio fáciles de obtener y que no representan un costo adicional. El FIB-4 toma en cuenta la edad, aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y cuenta plaquetaria, mientras que NFS incluye edad,

AST, ALT, cuenta plaquetaria, IMC, albúmina y glucosa en ayuno^{10,11}.

Por su elevado valor predictivo negativo (VPN) para excluir fibrosis hepática avanzada, los pacientes clasificados con bajo riesgo mediante el uso de estas pruebas (FIB-4 < 1.3, NFS < -1.455) pueden continuar su vigilancia en este nivel de atención médica, procurando una nueva determinación de FIB-4/NFS cada 2-3 años para evaluar la progresión de fibrosis (Fig. 1)^{8,10,11}.

En un estudio prospectivo que evaluó el uso de PNI por médicos de primer contacto que de manera inicial calculaban el FIB-4 en pacientes con elevación de ALT o datos ultrasonográficos compatibles con esteatosis hepática, seguidos con VCTE si el FIB-4 mostraba valores indeterminados (1.30-3.25), se demostró un incremento (mayor a cinco veces) en la detección de fibrosis avanzada y una reducción en el número de referencias a los centros de tercer nivel¹².

Hasta ahora, el FIB-4 es la PNI más validada en la NAFLD y supera al resto en la capacidad para identificar a los pacientes con baja probabilidad de fibrosis avanzada. En un metaanálisis de 10 estudios que evaluó el rendimiento de las PNI serológicas, utilizando la histología hepática

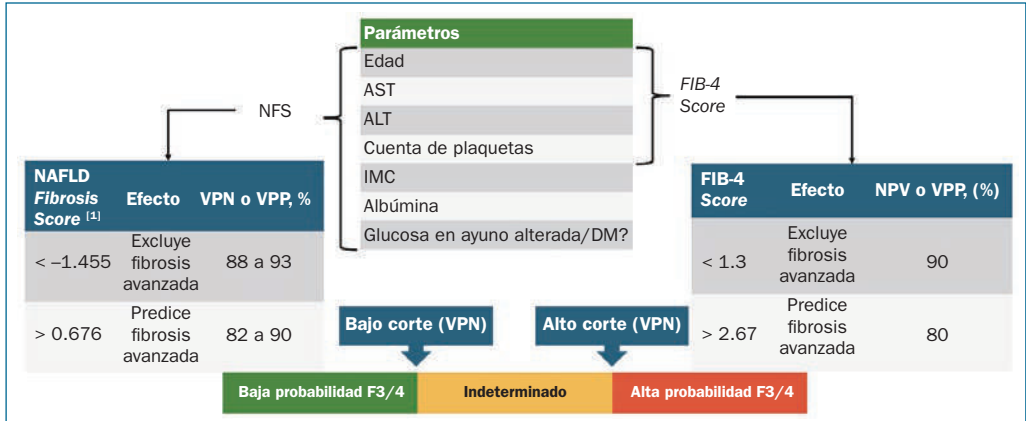


Figura 2. Estratificación inicial del riesgo de fibrosis hepática avanzada mediante el uso de PNI serológicas.

como estándar de referencia, se encontró que el rendimiento del FIB-4 para ausencia de fibrosis avanzada, con un punto de corte entre 1.24 y 1.45 en 2,759 pacientes, tuvo una sensibilidad media del 77.8% (63.0-90.0%), una especificidad del 71.2% (55.5-88.0%), un valor predictivo positivo (VPP) del 40.3% (24.0-50.6%) y un VPN del 92.7% (88.0-98.0%)^{8,11}. El rendimiento del NFS para la fibrosis avanzada, utilizando un punto de corte de -1.455 en 10 estudios con 3,057 pacientes, tuvo una sensibilidad del 72.9% (22.7-96.0%), una especificidad del 73.8% (42.9-100%), un VPP del 50.4% (24.0-100%) y un VPN del 91.8% (81.3-98.1%)^{8,11}. Es importante señalar que la especificidad de ambas pruebas se ve disminuida en los pacientes con edad avanzada (> 65 años)⁸.

¿Cuál es la mejor opción para determinar si el paciente tiene fibrosis hepática avanzada?

En aquellos pacientes que presentan un resultado inicial con FIB-4 > 1.3 o un resultado indeterminado (FIB-4 de 1.3-2.67) se recomienda realizar una evaluación adicional con un método no invasivo más específico para determinar el grado de fibrosis, aunque esto depende de la disponibilidad y costo de la prueba^{8,10}.

Actualmente se prefiere la VCTE. En caso de que el resultado de la evaluación secundaria sea consistente con un riesgo indeterminado (FIB-4 de 1.3-2.67) o elevado de fibrosis (FIB-4 > 2.6), se recomienda realizar una valoración con un especialista o centro de tercer nivel. También se puede considerar la referencia directa a un tercer nivel de atención en aquellos pacientes con transaminasemia persistente (> 6 meses) o FIB-4 inicial > 2.6^{8,10,13}.

Existen diferentes formas de VCTE, como FibroScan, ultrasonido o MRE, aunque esta última con menor disponibilidad. La medición se basa en la velocidad 1D de las ondas de corte de baja frecuencia directamente relacionadas con la rigidez del tejido hepático, por lo que brinda una puntuación de fibrosis. Es una prueba muy rápida, fácilmente reproducible, que se puede realizar a pie de cama y la mayoría de los centros de tercer nivel han comenzado a utilizarla. Tiene una menor aplicabilidad que las PNI serológicas (específicamente en los pacientes con obesidad y ascitis) y puede tener falsos positivos en escenarios clínicos como hepatitis aguda, colestasis extrahepática, congestión hepática o consumo reciente de comida o alcohol. Un metaanálisis reciente

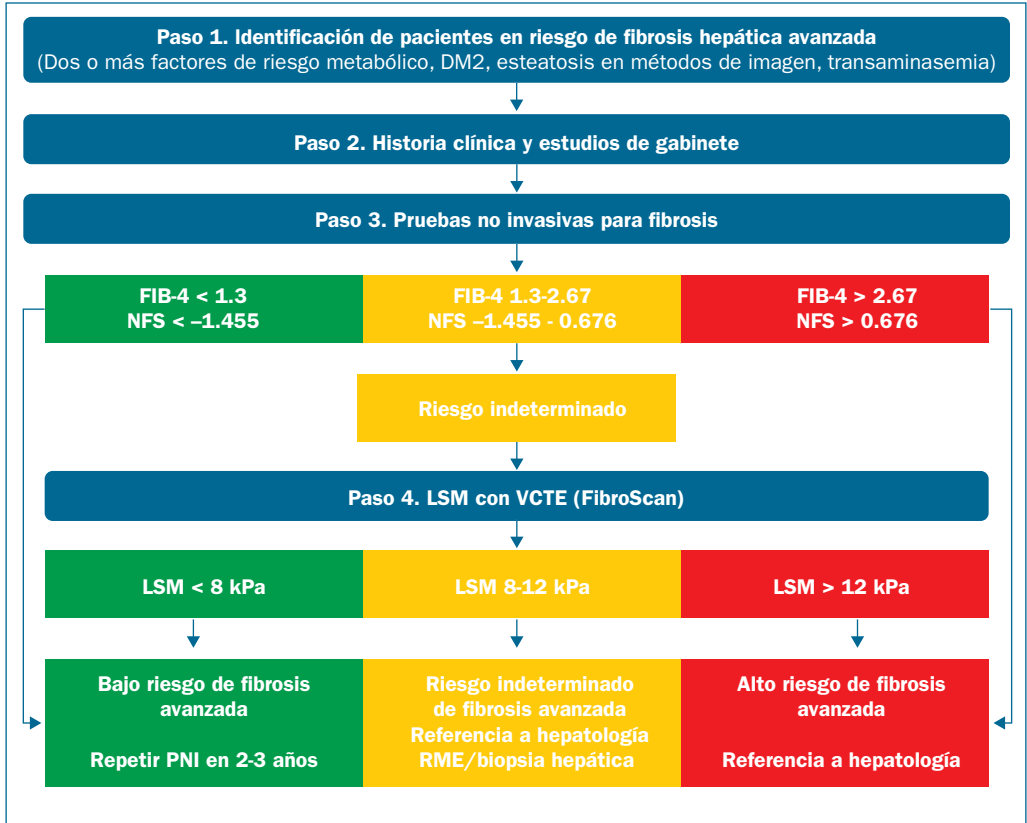


Figura 3. Abordaje final para la estratificación del riesgo de fibrosis hepática avanzada en pacientes con NAFLD.

sugiere que se puede utilizar una medición de la rigidez hepática (LSM) < 8 kPa derivada de VCTE para descartar fibrosis avanzada, especialmente si se usa secuencialmente después del FIB-4 (Fig. 2)¹¹.

¿Qué prueba no invasiva por imagen es más precisa para determinar la fibrosis hepática avanzada?

La valoración inicial del paciente con NAFLD en el tercer nivel de atención hospitalaria (hepatología/gastroenterología) está enfocada en determinar con mayor exactitud el grado de

severidad de la enfermedad, así como el riesgo de complicaciones y la toma de decisiones terapéuticas.

Las PNI también tienen aplicabilidad en este contexto, ya que la fibrosis hepática es un proceso dinámico, y sirven principalmente para determinar la progresión de la misma. En este nivel de atención médica se ha recomendado un abordaje secuencial de dos pasos, donde la primera prueba (FIB-4) busca identificar a los pacientes con baja probabilidad de fibrosis avanzada y así sólo mantener una población con probabilidad alta de fibrosis, permitiendo que

PNI	Puntos de corte recomendados para diagnosticar fibrosis avanzada	Fibrosis avanzada (F3-F4 por biopsia AUTOC (IC 95%))
Serológicas		
FIB-4	> 2.67	0.83 (0.79-86)
NAFLD-FS	> 0.676	0.75 (0.71-0.79)
APRI	> 0.84	0.76 (0.74-0.79)
ELF	> 9.8	0.81 (0.77-0.85)
Imagen		
VCTE, kPa	> 12	0.93 (0.89-0.96)
SWE, kPa	> 8	0.89 (0.80-0.98)
MRE, kPa	> 3.6	0.93 (0.90-0.96)

Figura 4. Pruebas no invasivas y su precisión para fibrosis avanzada en NAFLD. IC: intervalo de confianza.

la aplicación de la segunda prueba (PNI basadas en imagen) tenga un VPP más alto para la detección de fibrosis¹⁴.

El uso de PNI basadas en imagen como la VCTE, MRE, elastografía por ondas de corte puntual y elastografía por ondas de corte bidimensional (SWE) permite una evaluación más precisa del grado de fibrosis (Fig. 3)¹⁴.

La MRE es considerada el método por imagen no invasivo con mayor precisión para la detección de fibrosis hepática en la NAFLD, ya que muestra la imagen de todo el hígado y captura la severidad de la histología hepática. La detección de fibrosis avanzada por MRE, con un punto de corte de 3.62-4.8 en 628 pacientes, tuvo una sensibilidad del 85.7% (74.5-92.2%), una especificidad del 90.8% (86.9-93.3%), un VPP del 71.0% (67.9-74.5%) y un VPN del 93.4% (81.0-98.1%). De igual manera, en un estudio prospectivo que incluyó a más de 100 pacientes y en el que se utilizó la histología hepática como estándar de referencia, fue mayor el rendimiento de la MRE que el de otros métodos para diagnosticar cualquier grado de fibrosis;

sin embargo, el uso de la MRE se ve limitado por el costo y la baja disponibilidad^{8,14,15}.

Recientemente han surgido combinaciones de PNI que buscan optimizar la precisión para identificar a individuos en «riesgo de NASH» (definida en los ensayos clínicos con una puntuación histológica de actividad NAFLD > 4 y estadio de fibrosis > 2) que tienen una mayor morbilidad relacionada con la enfermedad hepática y que podrían ser considerados para recibir tratamiento farmacológico^{8,16}.

El FibroScan-AST combina el parámetro de atenuación controlada y la LSM mediante la VCTE y el nivel de AST, y tiene un área bajo la curva de 0.8 para la detección de pacientes en riesgo de NASH¹⁶. El índice MEFIB, que combina MRE y FIB-4, muestra un VPP de > 90% para determinar fibrosis F2-F4 en NAFLD¹⁷. Hasta ahora el papel de estas PNI combinadas en la práctica clínica no ha sido bien definido.

Las PNI pueden utilizarse también para evaluar la progresión o regresión de la fibrosis y para la estadificación del riesgo de desenlaces relacionados con la enfermedad hepática⁸. En un

estudio retrospectivo en 292 pacientes con NAFLD con biopsias hepáticas pareadas (intervalo de tiempo medio de 2.6 años), los cambios a lo largo del tiempo en *AST to platelet index* (APRI), FIB-4 y NFS se asociaron significativamente con la progresión de fibrosis (estadística C de 0.82 para APRI, 0.81 para FIB-4 y 0.80 para NFS)¹⁸. La prueba *enhanced liver fibrosis score* (ELF), con un punto de corte de 9.76 (sensibilidad del 77% y especificidad del 66%), puede predecir la progresión a cirrosis en pacientes con fibrosis F3^{18,19}.

La biopsia hepática se reserva a los siguientes escenarios clínicos:

- Cuando se sospecha una etiología diferente.
- Como alternativa en transaminasas persistentemente altas (> 6 meses).
- Cuando la evaluación de la fibrosis mediante PNI es indeterminada o los resultados son discordantes⁸.

En caso de que se sospeche cirrosis tras la evaluación clínica, la determinación de PNI y los métodos de imagen, se recomienda iniciar la vigilancia de las complicaciones relacionadas con el hígado (tamizaje para várices esofágicas

y carcinoma hepatocelular) y valorar el inicio de tratamiento farmacológico, como β -bloqueantes no selectivos⁸.

Conclusiones

- Únicamente se recomienda el tamizaje de fibrosis hepática avanzada por NAFLD en población con factores de riesgo.
- Las PNI pueden utilizarse para la estratificación del riesgo en la evaluación diagnóstica de los pacientes con NAFLD.
- Un FIB-4 < 1.3 es útil, por su elevado VPN, para la exclusión de fibrosis hepática avanzada en pacientes con NAFLD.
- Se recomienda un abordaje secuencial con dos PNI (marcadores serológicos más pruebas de imagen) para la estratificación del riesgo en pacientes con NAFLD y FIB-4 > 1.3. La MRE es la prueba por imagen no invasiva más precisa para determinar el grado de fibrosis hepática, ya que permite la valoración de todo el hígado.
- Los cambios dinámicos en los valores de las PNI pueden utilizarse para valorar la progresión de la fibrosis hepática.

Respuestas

1. (e)

El enfermo tiene DM y reúne criterios para integrar el diagnóstico de síndrome metabólico: hipertrigliceridemia y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad, además de HTA controlada. Estos factores se relacionan de manera estrecha con enfermedad hepática esteatótica, que, en un escenario como éste, debe confirmarse. El consumo de alcohol es mínimo y razonablemente se puede excluir la posibilidad de esteatosis hepática relacionada con consumo de alcohol (c). Por otro lado, esteatohepatitis es un término reservado para el caso en que se confirma el componente inflamatorio (b). No hay ningún dato que permita sospechar lesión hepática inducida por medicamentos (d). El resultado del panel viral sugiere que recibió la vacuna para el virus de la hepatitis B o bien que la padeció y se curó (a).

2. (d)

Si bien el riesgo de esteatosis hepática es alto en un enfermo con DM, hipertensión arterial, elevación de AST y edad mayor de 60 años, se debe confirmar la sospecha diagnóstica mediante ultrasonido de hígado. Las modalidades de elastografía se indican en personas con sospecha alta de fibrosis hepática avanzada, por lo que antes de indicar alguna de ellas es pertinente aplicar métodos de laboratorio simples que permitan el tamizaje de enfermos con riesgo alto de fibrosis (a, c, e). La tomografía axial computarizada trifásica no se justifica para buscar esteatosis o fibrosis (b).

3. (c)

En el escenario de enfermedad hepática esteatótica, la biopsia, que aún es el estándar de referencia de fibrosis hepática, se justifica únicamente cuando existe duda del diagnóstico o se sospecha que coexisten otras enfermedades cuyo tratamiento sea diferente, por ejemplo, sospecha de hepatopatía autoinmune. En este sentido, se procura establecer el grado de fibrosis con métodos no invasivos como FIB-4 o NFS, que también son útiles en la evaluación de progresión o regresión y vigilancia (a, b). No todo enfermo con hepatopatía clara o alteración de enzimas hepáticas necesita una biopsia hepática (d, e).

Bibliografía

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-33.
3. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
4. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12.
5. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023:S0168-8278(23)00418-X.
7. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
8. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835.
9. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
10. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-62.
11. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71(5):1006-19.
12. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019;71(2):371-8.
13. Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2026-39.
14. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):630-7.e8.
15. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, et al. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023:S0016-5085(23)00881-8.
16. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-73.
17. Jung J, Loomba RR, Imajo K, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut*. 2021;70(10):1946-53.
18. Chalasani N, Abdelmalek MF, Loomba R, et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2019;39(5):924-32.
19. Balkhed W, Åberg FO, Nasr P, et al. Repeated measurements of non-invasive fibrosis tests to monitor the progression of non-alcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Liver Int*. 2022;42(7):1545-56.



95
años
Senosiain®

Arfla® Ulsen® PCS

Unival® Lactulax® Unamol®