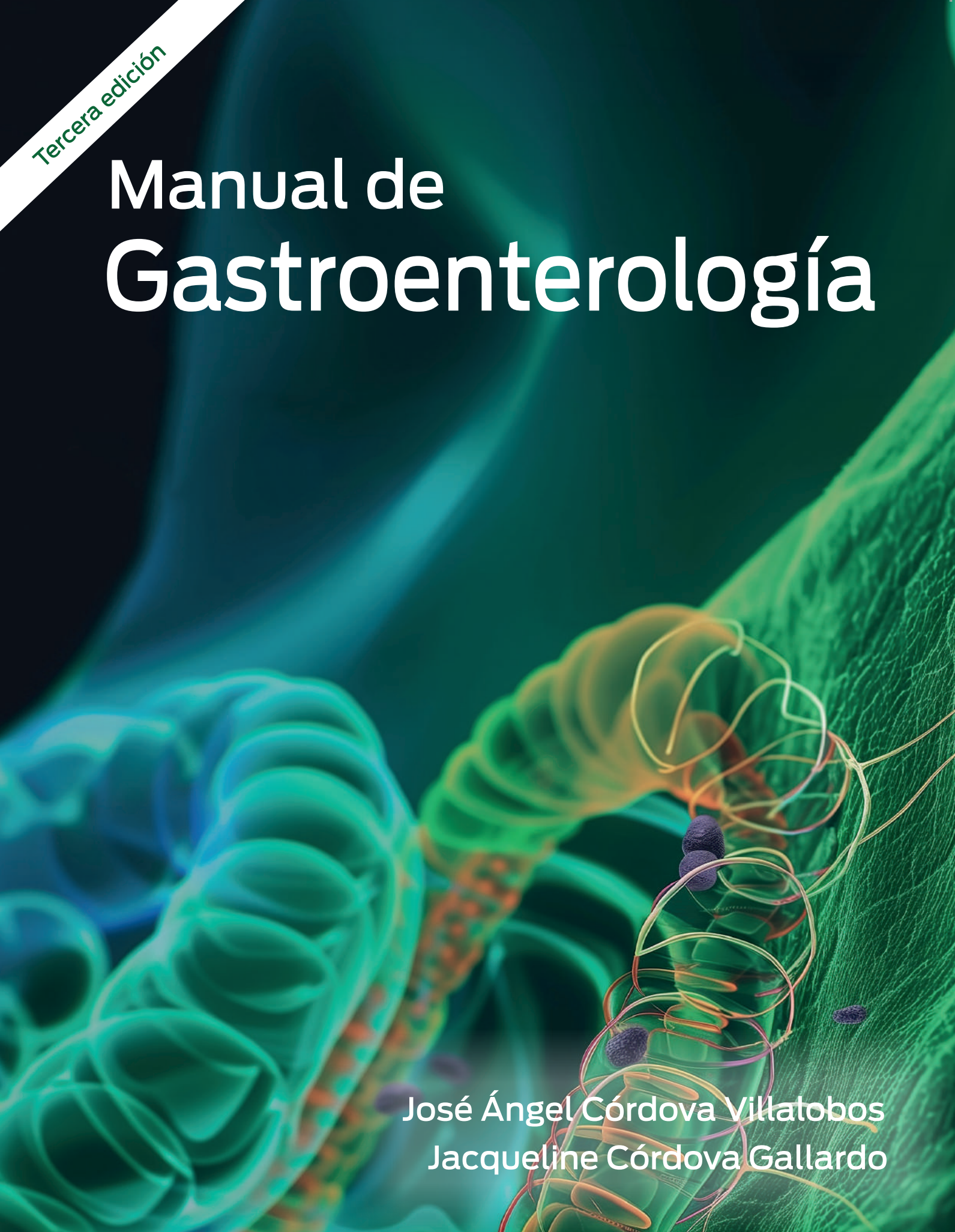


Tercera edición

Manual de Gastroenterología

José Ángel Córdova Villatobos
Jacqueline Córdova Gallardo



Manual de Gastroenterología

**José Ángel Córdova Villalobos
Jacqueline Córdova Gallardo**

Primera edición, 2017
Segunda edición, 2020
Tercera edición, 2024

Manual de Gastroenterología

ISBN 978-607-7548-52-2

ISBN 978-607-7548-55-3

ISBN 978-607-7548-70-6

Derechos reservados © 2024: José Ángel Córdova Villalobos-Jacqueline Córdova Gallardo-Edición y Farmacia, SA de CV

Editado por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores)
Avenida del Ejido 3, Xocotlan
56236 Texcoco, Estado de México

Coordinación editorial: Enrique Nieto, Eduardo Aguirre Alanis
Formación y diseño: Elidé Morales Del Río

<https://doi.org/10.24245/mim.v1iGastro1.9966>

AGRADECIMIENTOS

De Jacqueline Córdova Gallardo

Quiero agradecer primero a Dios y a su Hijo Jesucristo, por ser mi Señor y Salvador, por darme vida, por su amor inagotable, porque su fidelidad y su misericordia permanecen para siempre. Toda la gloria sea para Dios.

A Mariano, mi esposito, por su apoyo incondicional, por ser el mejor esposo y mejor padre del mundo, por su amor, por ser el amor de mi vida. El hombre más maravilloso que agradezco a Dios por darme la inmensa bendición de ponerlo en mi vida.

A mis pequeñas, Valentina y Constanza por su apoyo, por su paciencia, por llenar mi vida de risas y de amor.

De José Ángel Córdova Villalobos

A Dios por permitirme esta extraordinaria experiencia de vida.

A la memoria de mis padres; a mi tío Dr. José de Jesús Villalobos, a mis hermanas, hermanos, cuñados y concuñas.

A mi queridísima esposa Gaby, quien siempre ha sido una mujer ejemplar como hija, hermana, esposa, madre y ahora abuela cariñosa; la gran fortaleza de nuestra familia cuya inteligencia, amor, trabajo, generosidad y dedicación, entre otras tantas virtudes, nos han permitido vivir juntos 40 años de felicidad.

A mis cuatro maravillosas hijas: Ana Gaby, Jacqueline, Gora y Diana, que siguiendo el ejemplo de su mamá, se han convertido en mujeres trabajadoras, comprometidas, con un gran espíritu de servicio, y ya tres de ellas han ido construyendo unas hermosas familias, en compañía de sus esposos: Carlos, Mariano y Tino, y ahora los nietos: Luciana, José Carlos, Valentina y Constanza, que son el renuevo de la esperanza de nuestra gran familia.

A todos los amigos, distinguidos médicos que de una forma desinteresada, han participado en la elaboración de esta obra que esperamos sea útil para nuestros colegas que requieran de ella.

A la Dra. Jacqueline Córdova Gallardo por su grandísimo apoyo en la autoría y realización de este Manual.

Para nuestros queridos pacientes que son cada día como un libro abierto que nos permite ir mejorando nuestros conocimientos; pero sobre todo por depositar en nosotros esa confianza que compromete a tratar de hacer lo mejor para ayudarlos.

A Senosiain Laboratorios y al Dr. Raúl García Salgado, gran amigo y promotor incansable de la ciencia, el compañerismo y la fraternidad entre todos los gastroenterólogos y endoscopistas, entre otros, por su gran apoyo para la realización de este Manual.

Al grupo de profesionales de Nieto Editores por la minuciosa revisión y edición del libro.

AUTORES Y COAUTORES

Jorge Miguel Abdo Rodríguez

Residente de Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Juan Miguel Abdo Francis

Academia Mexicana de Cirugía, Expresidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, de la Sociedad Interamericana de Endoscopia y del Consejo Mexicano de Gastroenterología; jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital Ángeles de Acoxa.

Said Tufik Abdo Rodríguez

Médico general, Hospital Ángeles Acoxa, Ciudad de México.

Jonathan Aguirre Valadez

Gastroenterología y hepatología, Comité de trasplantes, Hospital Ángeles, Ciudad de México.

Gabriel Alfaro Fattel

Médico cirujano con especialidad en Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, UNAM. Especialidad en Endoscopia del Tubo Digestivo, Universidad La Salle. Maestría en Administración de Hospitales y Salud Pública.

Edwin A Ayala Moreno

Residente de Cirugía general, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Fernando Bernal Sahagún

Cirujano gastroenterólogo, expresidente de la Academia Mexicana de Cirugía y de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Exdirector de especialidades quirúrgicas del Hospital General de México.

Juan Manuel Blancas Valencia

Jefe del servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Leticia Bornstein Quevedo

Directora de InmunoQ, Ciudad de México.

Guillermo Buenabad Delgado

Cirujano gastroenterólogo, Maestría en Investigación Clínica. Diplomado en Administración de Instituciones de Salud.

Daniel Capdeville García

Oncólogo médico, adscrito al Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE.

Antonio Carrasco Rojas+

Expresidente de la Academia Mexicana de Cirugía y de la Asociación Mexicana de Cirugía General.

Alejandro Carrasco Ruiz

Profesor Cirugía de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Ana María Coeto Cano

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Chantal Jacqueline Córdova Gallardo

Servicio de Hepatología, Cirugía General y Endoscópica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

José Ángel Córdova Villalobos

Cirujano general, endoscopista, miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Mexicana de Cirugía. Exdirector de la Facultad de Medicina de Guanajuato, Campus León, expresidente de la AMEG y de la AMFEM, exsecretario de Salud y de Educación Federal.

Antonio de la Torre Bravo

Miembro de la Academia Nacional de Medicina y Mexicana de Cirugía, expresidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal y de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, del Consejo Mexicano de Gastroenterología.

Ignacio García Juárez

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Pablo Alejandro Flores Batres

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Elisa Gómez Reyes

Profesora en el Instituto Tecnológico de Monterrey, de la Maestría en Nutrición Clínica de la Universidad Iberoamericana, gerente médico de la división nutricionales, Abbot México.

Jorge Hernández Calleros

Adscrito al Departamento de Gastroenterología y miembro de la Clínica de Páncreas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, investigador nivel C del Sistema Nacional de Investigadores.

Alma Laura Ladrón de Guevara Cetina

Directora del Centro de Investigación y Gastroenterología, Ciudad de México.

Jorge Emilio Lira Vera

Hepatólogo y gastroenterólogo, Clínica Potosina de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, San Luis Potosí, SLP.

Alejandro Macías Hernández

Médico internista, infectólogo, profesor de la Facultad de Medicina de León, de la Universidad de Guanajuato.

Martín Antonio Manrique

Exjefe del servicio de Endoscopia, actualmente Director General del Hospital Juárez de México, Expresidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal.

Carlos Moctezuma Velázquez

Assistant Professor, Department of Medicine. Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.

Rebeca Monroy Torres

Nutrióloga, profesora e investigadora, Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato. Línea de investigación: Nutrición ambiental y seguridad Alimentaria. Con certificación del Colegio Mexicano de Nutriólogos.

Eduardo Montalvo Javé

Doctor en Ciencias Biomédicas, jefe del Departamento y profesor de Cirugía, Facultad de Medicina, UNAM. Cirujano adscrito a la Clínica de Cirugía, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Mucio Moreno Portillo

Exdirector general y profesor de cirugía endoscópica, Hospital General Manuel Gea González.

Juan Antonio Reyes Nava

Médico radio-oncólogo.

Nayeri Reyes Saavedra

Servicio de Gastroenterología, Hospital de la Beneficencia Española, Ciudad de México.

Juan Francisco Javier Rivera Ramos

Gastroenterólogo, hepatólogo, maestro en Educación médica, adscrito al servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México, exsecretario de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y de la Asociación Mexicana de Hepatología.

Ameyalli Rodríguez Castro

Investigadora en Ciencias médicas, departamento de Nutrición y Bioprogramación, Instituto Nacional de Perinatología, Maestra en Investigación Clínica INPer, asesora certificada en lactancia, educadora en diabetes.

Luis Ruiz Monterrubio

Jefe de la Unidad PET/CT, Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato.

José Perfecto Salcedo Gómez

Cirujano endoscopista, profesor de la Facultad de Medicina de Guanajuato, Hospital del ISSSTE León y del Hospital General de León.

Ricardo Sánchez Obregón

Cirujano general, exdirector de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato, Campus León y del Hospital de Alta Especialidad del Bajío, cirujano del ISSSTE de León, Gto.

Julio César Soto Pérez

Gastroenterólogo con especialidad en Neurogastroenterología, Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán

Miguel Ángel Soto Pérez

Gastroenterólogo, Hospital General de México Eduardo Liceaga, especialista en Neurogastroenterología, Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Adscrito al Hospital Central Sur de Pemex.

Jesús Tapia Jurado

Profesor de Cirugía, Facultad de Medicina, UNAM, expresidente de la Academia Mexicana de Cirugía y de la Asociación Mexicana de Cirugía General.

Liz Toapanta-Yanchapaxi

Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor titular de Gastroenterología y Manometría gastrointestinal, jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, director del Centro de Entrenamiento Avanzado de la WGO, Ciudad de México, expresidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Javier Vinageras Barroso

Jefe de la Sección de Endoscopia Gastrointestinal, servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México.

ÍNDICE

Prólogo a la primera edición	IX
<i>Jacqueline Córdova Gallardo, José Ángel Córdova Villalobos</i>	
Prólogo a la segunda edición	X
<i>Jacqueline Córdova Gallardo, José Ángel Córdova Villalobos</i>	
Prólogo a la tercera edición	XI
<i>Jacqueline Córdova Gallardo, José Ángel Córdova Villalobos</i>	

Primera parte

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

1. Exploraciones radiológicas y endoscópicas	3
<i>Martín Antonio Manrique</i>	
2. Pruebas de motilidad gastrointestinal	28
<i>Miguel Ángel Valdovinos Díaz</i>	
3. Exploraciones funcionales y medición de las pérdidas digestivas	35
<i>José Perfecto Salcedo Gómez, Guillermo Buenabad Delgado</i>	
4. Exploraciones microbiológicas del aparato digestivo	40
<i>Alejandro E. Macías Hernández</i>	
5. Estudios funcionales de las heces	44
<i>Alejandro E. Macías Hernández</i>	
6. Exploraciones gammagráficas	46
<i>Luis Ruíz Monterrubio</i>	

Segunda parte

SINTOMATOLOGÍA

7. Síntomas y síndromes	53
<i>José Ángel Córdova Villalobos</i>	

Tercera parte

PATOLOGÍA

8. Patología esofágica	95
<i>Fernando Bernal Sahagún, Julio César Soto Pérez</i>	
9. Trastornos esofágicos funcionales	117
<i>Fernando Bernal Sahagún, Julio César Soto Pérez</i>	
10. Patología gastroduodenal	132
<i>Antonio de la Torre Bravo, Gabriel Alfaro Fattel</i>	
11. Patología intestinal	158
<i>Javier Vinageras Barroso, Jorge Emilio Lira Vera</i>	
12. Patología proctológica	228
<i>Ricardo Sánchez Obregón</i>	
13. Patología vascular digestiva	245
<i>Jesús Tapia Jurado, Pamela Soltero Rosas</i>	
14. Patología del diafragma, peritoneo y mesenterio	258
<i>Mucio Moreno Portillo</i>	
15. Enfermedades sistémicas y del aparato digestivo	263
<i>Juan Francisco Javier Rivera Ramos</i>	
16. Patología pancreática	294
<i>Jorge Hernández Calleros</i>	
17. Patología de la vesícula, vías biliares y ampulla de Vater	321
<i>José Ángel Córdova Villalobos</i>	
18. Patología hepática	329
<i>Jonathan Aguirre Valadez, Leticia Bornstein Quevedo, Ana María Coeto Cano, Chantal Jacqueline Córdova Gallardo, Pablo Alejandro Flores Batres, Ignacio García Juárez, Alma Laura Ladrón de Guevara Cetina, Carlos Moctezuma Velázquez, Nayeri Reyes Saavedra, Liz Toapanta-Yanchapaxi</i>	
19. Tratamientos dietéticos	472
<i>Elisa Gómez Reyes, Rebeca Monroy Torres</i>	
20. Nutrición enteral y parenteral	492
<i>Elisa Gómez Reyes, Ameyali Rodríguez Cano</i>	
21. Tratamientos médicos	515
<i>Juan Miguel Abdo Francis, Said Tufik Abdo Rodríguez, Jorge Miguel Abdo Rodríguez</i>	
22. Tratamientos quirúrgicos	551
<i>José Antonio Carrasco Rojas, Alejandro Carrasco Ruiz, Edwin A. Ayala Moreno, Eduardo Montalvo Javé</i>	
23. Tratamientos endoscópicos	568
<i>Juan Manuel Blancas Valencia</i>	
24. Radioterapia	577
<i>Juan Antonio Reyes Nava</i>	
25. Quimioterapia	582
<i>Daniel Capdeville García</i>	
Índice de materias	586

PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

La Medicina es una disciplina que avanza día a día de manera vertiginosa, los conocimientos nuevos se multiplican a una velocidad impensable; ya desde 2011 Densen señalaba que mientras que a inicios del siglo XX se requerían 50 años para que estos conocimientos se duplicaran, para el próximo y ya cercano 2020 se calcula que los conocimientos se duplicarán cada 73 días.

Para ello, cada día se vuelve más complejo aspirar a encontrar un libro en donde pueda encontrarse gran parte de los conocimientos que desearíamos tener, e incluso contar con el tiempo para poder leerlos; se vuelve más práctico y frecuente buscar los conocimientos globales sintetizados y abundar en los temas complejos o en los que estemos particularmente interesados mediante otros procedimientos.

Las nuevas generaciones están acostumbradas a buscar la información de manera electrónica, por internet y mediante dispositivos que ocupan poco espacio, pero que tienen una gran capacidad de memoria y permiten, a través de múltiples mecanismos, encontrar la respuesta a las preguntas que se plantean.

La Gastroenterología, como rama de la Medicina Interna, también ha avanzado muy rápidamente. Hay una mejor comprensión de los mecanismos moleculares, bioquímicos y fisiológicos que cada día nos permiten entender la fisiopatología y, por ende, las posibilidades terapéuticas.

La endoscopia ha tenido, particularmente en la Gastroenterología, un gran desarrollo; inicialmente fue solo diagnóstica y poco a poco, con avances terapéuticos impresionantes, desde hace ya varias décadas ha venido a sustituir o a complementar muchas de las intervenciones quirúrgicas, siempre con el objetivo que heredamos de Hipócrates: *primum non nocere*; es decir, lo primero es no dañar. A través de estas nuevas técnicas se logra cumplir no solamente esa premisa sino simplificar la curación del enfermo, impactando en costos más razonables

(directos e indirectos) y recuperaciones más satisfactorias.

De la misma manera, con el impresionante avance de la cirugía desde hace ya casi 40 años, en donde la mínima invasión permite la resolución de una buena parte de las patologías, también con menor sufrimiento y una recuperación más rápida para los pacientes.

Hoy en día, órganos antes casi inaccesibles como el páncreas, mediante nuevos y diferentes procedimientos diagnósticos, se conocen mucho mejor y existe ya, en muchos casos, una esperanza de mejoría o incluso de curación para las personas con padecimientos de esta glándula.

Así mismo, los procedimientos de diagnóstico (muchos ya no invasivos) nos han permitido, en el caso del hígado, tener una información más completa de sus afecciones y esto, con el avance vertiginoso de las terapéuticas antivirales, brindan a los enfermos la posibilidad de mejorar e, incluso, de tener una curación definitiva.

Por ello, y con el apoyo generoso de otros 37 médicos especialistas en Gastroenterología, Hepatología, Pancreatología, Infectología, Endoscopia, Cirugía, Estudios Gammagráficos, etcétera, nos dimos a la tarea de editar este *Manual* cuya accesibilidad es plena y gratuita a través de los medios electrónicos y cuyo único objetivo es compartir estos conocimientos, con el deseo de que los médicos que lo consulten puedan brindar una mejor atención a sus pacientes, con la consecuente satisfacción que como galenos sentimos cuando podemos ayudar al ser humano que sufre y que deposita su confianza en nosotros.

Sea, pues, para bien este *Manual de Gastroenterología* y enhorabuena por su realización.

Dra. Jacqueline Córdova Gallardo
Dr. José Ángel Córdova Villalobos

PRÓLOGO A LA SEGUNDA EDICIÓN

Hace casi 3 años presentamos la primera edición de este *Manual de Gastroenterología* en el que participamos 37 médicos especialistas; el interés por la obra en su formato electrónico e impreso en papel ha sido muy satisfactorio; por ello, ante la rápida evolución de los conocimientos y el perfeccionamiento de la técnica y la ciencia se decidió preparar esta segunda edición que ponemos a su consideración.

En ella participan, nuevamente, los 37 especialistas iniciales y para nuestra satisfacción se agregan dos más, uno en Neurogastroenterología y, otro, en Cirugía general, un residente de tercer año de la especialidad de Gastroenterología, un médico pasante en Servicio Social y un interno de pregrado, quienes desde ahora se interesan en la difusión de la cultura médica y a los que mucho agradecemos su incorporación al grupo, pues será a ellos y a los autores y coautores más jóvenes a quienes corresponderá la tarea de continuar, periódicamente, con la actualización de esta obra.

En esta segunda edición se han actualizado todos los temas, con mayor y más reciente bibliografía, nuevas técnicas, conceptos que han cambiado y experiencias con el uso de métodos diagnósticos y terapéuticos.

Se incluye, entre otros, un video sobre el POEM (*Per Oral Endoscopic Miotomy*) que revolucionó el trata-

miento de la acalasia en el capítulo de Tratamientos endoscópicos; además, la importancia de las ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) en la evolución quirúrgica de los pacientes con enfermedades complejas en el capítulo de Tratamientos quirúrgicos. Se agregaron, además, tablas de dietas que ahora ocupan un papel fundamental en la terapéutica gastroenterológica, en el capítulo de dietas; e incluso, la más reciente información sobre la Covid-19 y sus manifestaciones gastrointestinales en el capítulo de Enfermedades sistémicas y del aparato digestivo. Los avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hígado y sus resultados, que agregan conocimientos para la mejor atención de nuestros pacientes.

Agradecemos el interés y gran trabajo de los participantes, quienes dedicaron tiempo y esfuerzo generoso para contribuir a la educación médica de los lectores, para un ejercicio cada vez más profesional de su práctica. De nuevo estará disponible la forma electrónica de acceso gratuito, acción que agradecemos al apoyo incondicional para la producción de la obra a los Laboratorios Senosiain y a los editores del texto. Muchas gracias a todos.

Dra. Jacqueline Córdova Gallardo
Dr. José Ángel Córdova Villalobos

PRÓLOGO A LA TERCERA EDICIÓN

Hace cuatro años presentamos la segunda edición de este *Manual*, para el que hemos encontrado una excelente respuesta, pues ha sido útil para los alumnos de pregrado de Medicina, médicos graduados, médicos generales y especialistas y, ante la rápida evolución de las técnicas y conocimientos en las diversas ramas de la Gastroenterología consideramos la puesta al día para esta tercera edición.

Esta tercera edición, además de la actualización y ampliación de los conceptos, incorpora un nuevo capítulo de Trastornos motores y funcionales del esófago, de los doctores Fernando Bernal Sahagún y Julio Soto Pérez, de gran importancia en la práctica clínica diaria por su frecuencia.

En esta edición participan 42 especialistas de las diferentes áreas de la Gastroenterología. Agradecemos la participación, por primera vez, de las doctoras y doctores Ana María Coeto Cano, Pablo Alejandro Flores Bartres, Nayeri Reyes Saavedra, Gabriel Alfaro Fattel, Edwin A Ayala Moreno, Eduardo Montalvo Javé, y Rebeca Monroy Torres.

También queremos dedicar esta edición, con profunda admiración, respeto, y enorme agradecimiento al Dr. José Antonio Carrasco Rojas, extraordinaria persona y cirujano, quien desafortunadamente se nos adelantó en el camino, pero que

vivirá eternamente en nuestros corazones, como un gran amigo, un excelente maestro, ejemplo de padre, esposo, abuelo y, sobre todo, un gran ser humano que nos enseñó el valor de la amistad y de compartir el servicio en la práctica médica con gran entrega, profesionalismo y dedicación. Toño fue no solo un maestro y compañero ejemplar, sino alguien que entregó su vida por los demás, nunca lo olvidaremos, descanse en paz nuestro querido Toño.

Agradecemos a todos los participantes su empeño y dedicación para cumplir con puntualidad y destreza con la encomienda del trabajo, lo que demuestra su compromiso con el avance de la ciencia y su desinteresado deseo de compartir con los colegas los conceptos nuevos de esta apasionante rama de la Medicina Interna que es la Gastroenterología.

Así mismo agradecemos el apoyo incondicional para la producción de la obra de los Laboratorios Senosiain y a los editores del libro. Muchas gracias a todos.

Enhorabuena

Dra. Chantal Jacqueline Córdova Gallardo
Dr. José Angel Córdova Villalobos

PRIMERA PARTE

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

Capítulo 1

Exploraciones radiológicas y endoscópicas

MARTÍN ANTONIO MANRIQUE

Radiografía simple de abdomen

A pesar del avance tecnológico, la radiografía simple de abdomen sigue siendo útil y en algunos casos aporta información muy valiosa. Las estructuras que pueden identificarse son:

- Músculos psoas con morfología piramidal a ambos lados de la columna vertebral.
- Simetría en las estructuras.
- Distribución gaseosa intestinal: en un paciente sano siempre debe verse aire en el estómago, el intestino delgado y el colon. La distribución del aire debe ser difusa y siempre debe verse aire distal, si no en el ampulla rectal al menos en el colon sigmoide.
- Marco colónico bien delimitado, usualmente ocupado por materia fecal, lo que da un aspecto floculado o de puntillero.
- Deben analizarse el trayecto y la distribución normal colónica de las asas intestinales, que casi siempre están hacia el centro del abdomen.

- Cámara gástrica ubicada hacia el hipocondrio izquierdo o epigastrio.
- Descartar el aumento o disminución anormal de la densidad.
- Observar el hueso: la madurez ósea es diferente en niños y adultos. A pesar de que la placa simple de abdomen no está hecha para ver hueso, siempre es prudente observarlo; se pueden documentar aplastamientos vertebrales, cambios degenerativos, espina bífida, lesiones líticas, etcétera.
- Densidades normales: sombra hepática, siluetas renales sobre los psoas; músculos psoas; sombras hepática y esplénica.^{1,2}

Alteraciones del patrón aéreo intraluminal

El asa centinela se encuentra distendida y adinámica localizada en la zona cercana a la afección inflamatoria o, bien, reactiva por dolor abdominal intenso. Una variante de este signo es el "colon cortado", dilatación del colon transverso que se interrumpe bruscamente por la inflamación

adyacente, como en la pancreatitis aguda (**Figura 1.1**).

- **Íleo adinámico o paralítico:** distensión y dilatación de las asas de los intestinos delgado y grueso con aire y líquido en su interior. Aparece por intervención quirúrgica reciente, fármacos, dolor o traumatismos (**Figura 1.2**).
- **Íleo obstructivo del intestino delgado:** es la causa más frecuente por bridas intestinales después de una cirugía. En la radiografía simple de abdomen se observa dilatación del intestino delgado proximal a la obstrucción sin aire en el colon (distal a la obstrucción). En bipedestación se identifican niveles hidroaéreos superiores a los 2.5 cm escalonados "en pila de monedas" (**Figura 1.3**).
- **Íleo obstructivo del intestino grueso:** las causas más frecuentes son las neoplasias de sigmoides, diverticulitis y vólvulos, principalmente el de sigmoides. Se observa el signo típico en "grano de café" y dilatación del colon proximal a la obstrucción, con disminución o ausencia de gas distal en el recto sigmoides. En bipedestación los niveles hidroaéreos más allá del colon transverso siempre serán patológicos.^{1,2}



Figura 1.1. Asa centinela.



Figura 1.2. Íleo paralítico.



Figura 1.3. Íleo obstructivo.

Alteraciones del patrón aéreo extraluminal

Neumoperitoneo: causado por perforación de víscera hueca. Se puede identificar por varios signos radiológicos; sin embargo, son más interesantes los que se ven sutilmente y no la típica cámara subfrénica de neumoperitoneo. Estos signos pueden ser los de la "pared externa o de Rigler", que consiste en observación de la pared de las asas porque hay aire dentro (normal) y fuera del asa (patológico). Cualquier burbuja de gas con morfología angular o lineal es patológica porque el aire se adapta a las vísceras. Otros signos, como el del ligamento falciforme o del uraco, son más difíciles de ver. El "signo del balón de Rugby" no es frecuente: aparece en el neumoperitoneo a tensión en pacientes con comunicación deficiente, como los niños o ancianos.

- **Absceso intraabdominal:** colección inflamatoria de líquido, gas, o ambos. Se puede visualizar directamente la colección con densidad aérea, líquida o con nivel hidroaéreo. O bien identificar signos indirectos: desplazamiento de vísceras, ocupación o borramiento de líneas grasas, elevación del hemidiafragma o asa centinela.
- **Neumatosis intestinal:** aire en la pared intestinal. Se debe descartar isquemia intestinal por ser el padecimiento que cursa con neumatosis de mayor gravedad.
- **Aerobilia:** gas en las venas portomesentéricas, gas lineal en la vía biliar intrahepática. Se diferencian en que la aerobilia suele ser gas lineal más grueso, de distribución central en el hígado y menos ramificado que el gas portal.^{1,2}

Trago de bario (esofagograma)

Aun cuando la endoscopia gastrointestinal se ha posicionado como el estudio de primera línea en pacientes con afecciones esofágicas, los estudios baritados son todavía una técnica primaria de imagen ante la sospecha de trastornos esofágicos, principalmente la disfagia. Son útiles para identificar la morfología esofágica y sus alteraciones. El esófago comprende tres segmentos:

- **Esófago cervical:** desde la apertura de Killian frente a la sexta vértebra cervical hasta el orificio superior del tórax.
- **Esófago torácico:** desciende a lo largo de la cara anterior del raquis (mediastino posterior) hasta el cruce del bronquio principal izquierdo donde, posteriormente, se dirige en situación ventral.

- **Esófago abdominal:** comprende desde el hiato esofágico (diafragmático) entre D9 y D11, a la izquierda del raquis hasta el cardias (unión esofagogástrica).

Los estudios con bario pueden mostrar la unión esofagogástrica y cualquiera de las estructuras anatómicas mencionadas. La ampolla frénica se visualiza mejor con la retención de la respiración en inspiración o con una maniobra de Valsalva por el aumento de la presión intraabdominal. El vestíbulo esofágico no debe confundirse con una hernia hiatal; un anillo "B" mayor de 2 cm por encima del hiato diafragmático es diagnóstico de hernia hiatal.

Las indicaciones del esofagograma incluyen: disfagia, sospecha de hernia hiatal, estudio de enfermedad por reflujo gastroesofágico, búsqueda de várices esofágicas, neoplasias esofágicas, anillos, membranas y trastornos motores del esófago, entre otras.³⁻⁵

El tránsito esofágico con bario muestra los pliegues de la mucosa normal esofágica: longitudinales, delgados, paralelos y uniformes. Estos pliegues se deben diferenciar de los encontrados en el denominado esófago "felino": estriaciones delgadas transversales debidas a contracciones transitorias de la capa muscular de la mucosa en los pacientes con reflujo gastroesofágico, esofagitis péptica o hernia hiatal.

La demostración de reflujo del material baritado durante el tránsito esofágico tiene baja sensibilidad (entre 31 y 86%) porque el tiempo de evaluación es corto y en él puede ocurrir o no algún episodio de reflujo. El bario dispone de una gravedad específica menor a la del contenido gástrico, por lo que su propensión a ser refluído es menor. En pacientes con enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico se ha podido documentar reflujo de bario en 10 a 50% de los casos. La especificidad del método va de 21 al 83% y su valor predictivo positivo es de 80-82%. Es un estudio fácil de practicar, no costoso, puede utilizarse medio de contraste baritado o hidrosoluble. Como en el resto del aparato digestivo el mejor rendimiento diagnóstico se obtiene con la técnica de doble contraste (bario, aire); sin embargo, por las características morfológicas del esófago, esta técnica es difícil de practicar y requiere de un equipo de fluoroscopia. No está exento de complicaciones: falsa vía (broncoaspiración), fístula desconocida.

El esofagograma encuentra sus indicaciones en la imposibilidad de practicar parcial o totalmente la endoscopia (estenosis), así como en los exámenes rutinarios preoperatorios en pacientes que se prevé una resección esofágica y se desea conocer la distancia proximal y distal del tumor; o en casos de hernia paraesofágica.³⁻⁵

Serie esofagogastroduodenal

Los exámenes de contraste único y de doble contraste (bifásicos) son procedimientos comprobados y útiles para evaluar el aparato gastrointestinal superior. Su objetivo es establecer la presencia o ausencia, naturaleza y extensión de la enfermedad con un estudio de calidad diagnóstica, utilizando la dosis mínima de radiación necesaria.

Indicaciones

La historia y algunos de los síntomas con indicaciones para un examen del aparato gastrointestinal superior incluyen los consignados en el **Cuadro 1.1**, pero no se limitan a ellos. El examen del aparato gastrointestinal superior es útil en el diagnóstico y la evaluación de muchas situaciones clínicas, como las que se enlistan en el **Cuadro 1.2**.

Los exámenes del aparato gastrointestinal superior están indicados para evaluar la anatomía en pacientes posquirúrgicos para detectar fugas espontáneas, postraumáticas o posquirúrgicas del esófago, estómago o duodeno. Si se sospecha clínicamente una fuga o perforación debe utilizarse un contraste hidrosoluble para la evaluación inicial. Si se sospecha aspiración o fistula esofágica-traqueal o bronquial, debe considerarse el contraste isoosmolar o de baja osmolaridad.

Cuadro 1.1. Historia y síntomas que requieren un examen del aparato gastrointestinal superior.

- Sospecha de reflujo gastroesofágico
- Malestar epigástrico
- Náusea
- Signos o síntomas de hemorragia digestiva alta
- Pérdida de peso
- Dolor abdominal
- Dispepsia
- Vómitos
- Anemia

Cuadro 1.2. Situaciones clínicas en las que es útil el examen del aparato gastrointestinal superior.

- Gastritis o duodenitis supuesta o conocida
- Hernia hiatal
- Sospecha de perforación
- Evaluación anatómica preoperatoria (cirugía bariátrica)
- Tumoraciones gástricas o duodenales
- Úlcera péptica
- Várices
- Neoplasias
- Evaluación posoperatoria

Contraindicaciones

Los pacientes con intervención quirúrgica reciente gástrica o esofágica, o que no pueden cooperar con el examen no son aptos para un examen de doble contraste. Debe investigarse el historial del paciente para determinar el tipo apropiado de procedimiento y medio de contraste.

Preparación del paciente

Indicarle que debe abstenerse de tomar cualquier alimento por vía oral después de la medianoche anterior. Los exámenes pueden practicarse con tiempos de ayuno más cortos según se indique clínicamente. Los pacientes generalmente pueden tomar medicamentos programados en la mañana del examen.

Debe disponerse de un historial médico apropiado, incluidos los hallazgos de las pruebas de laboratorio, la obtención de imágenes y los resultados de los procedimientos endoscópicos y quirúrgicos según corresponda.

Una imagen preliminar ("scout") del abdomen es a menudo útil, particularmente en pacientes posquirúrgicos, para la delineación de líneas de grapa.

Técnica del examen

El médico debe adaptar el procedimiento al paciente de forma individual, según lo justifiquen las circunstancias clínicas y su condición para obtener un examen de calidad diagnóstica.

Examen de contraste simple

Debe hacerse una evaluación fluoroscópica de la morfología y función de todo el esófago, del estómago y del duodeno. Debe obtenerse una cantidad suficiente de imágenes puntuales para documentar adecuadamente los hallazgos normales y anormales.

- Los indicadores de control de calidad específicos de este estudio son la técnica radiográfica y la compresión graduada que permiten la penetración radiográfica de la suspensión de bario en las áreas examinadas.

Examen de doble contraste

Puede usarse un agente hipotónico para inducir hipotonía gástrica y duodenal.

- Debe administrarse un agente efervescente que libere dióxido de carbono en el lumen del estómago para lograr la distensión.

- Después de la ingestión de bario de alta densidad, la fluoroscopia debe utilizarse para visualizar todos los segmentos del esófago, del estómago y del duodeno en doble contraste.
- La fluoroscopia está indicada para evaluar el esófago, el estómago y el duodeno después de la ingestión de bario de baja densidad.

Los indicadores de control de calidad específicos de este estudio son:

- Revestimiento adecuado de bario del esófago, estómago y duodeno.
- Distensión gaseosa adecuada del esófago, estómago y duodeno. Si los indicadores de control de calidad demuestran que no se puede lograr un recubrimiento de bario adecuado del estómago y del duodeno las vistas de compresión deben incluirse en el examen para mostrar la mayor anatomía y patología posibles.

Examen de contraste hidrosoluble

El contraste hidrosoluble puede preferirse al bario cuando existe la preocupación por la perforación en el mediastino o la cavidad peritoneal. Si el paciente está en riesgo de broncoaspiración se recomienda el contraste isoosmolar o de baja osmolaridad.

- Debe utilizarse contraste hidrosoluble en concentración suficiente para fluoroscopia y radiografía simple.
- Se debe realizar una observación fluoroscópica del esófago, del estómago y del duodeno con atención específica a cualquier área de sospecha de fuga.
- Si no se identifica una fuga o el estudio no es concluyente, en pacientes con posible perforación esofágica, un solo contraste de esofograma de bario puede proporcionar información diagnóstica adicional.⁶⁻⁷

Tránsito intestinal

El examen radiográfico del intestino delgado, después de la ingestión oral de bario, es un procedimiento probado y útil. El propósito es establecer la existencia, o no, de una enfermedad y su naturaleza opacando el intestino delgado con contraste y tomando imágenes secuenciales.⁶⁻⁹

Indicaciones

Las indicaciones para el examen con bario, del intestino delgado, se incluyen en el **Cuadro 1.3**.

Preparación del paciente

Se debe indicar al paciente abstenerse de cualquier ingestión por vía oral después de la medianoche anterior al procedimiento. Los pacientes generalmente pueden tomar medicamentos programados en la mañana del examen. Los exámenes se pueden realizar con tiempo de ayuno más breve, según se indique clínicamente.

Técnicas del examen

El médico debe adaptar el procedimiento de examen con bario, del intestino delgado, al paciente individual según lo justifiquen las circunstancias clínicas para la obtención de un examen de calidad diagnóstica. El procedimiento debe incluir:

- Ingestión oral de un mínimo de 450 mL de bario diluido. Debido a la dilución y la absorción el uso de medios de contraste hidrosolubles no es el método preferido para el examen de contraste del intestino delgado y la formación de imágenes. Sin embargo, el contraste hidrosoluble es, a veces, preferido por los médicos de referencia si hay sospecha de fuga u obstrucción intestinal.
- Fluoroscopia con compresión de todos los segmentos accesibles del intestino delgado, incluyendo el íleon terminal, para demostrar cualquier anomalía.
- Después de las imágenes preliminares del abdomen se obtienen imágenes en serie, de gran formato, en la posición prona (cuando es posible)

Cuadro 1.3. Indicaciones para el examen con bario del intestino delgado.

- Obstrucción sospechada o conocida del intestino delgado
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Malabsorción
- Evaluación de fístula entérica
- Historia de enfermedad del intestino delgado
- Evaluación de sospecha de neoplasia primaria o secundaria
- Hemorragia gastrointestinal inexplicable
- Evaluación de la anatomía posquirúrgica
- Evaluación de estenosis asintomática antes de la enteroscopia con cápsula
- Enteropatía perdedora de proteína

cada una marcada con el tiempo individual de adquisición. Estas imágenes aéreas se obtienen a medida que el bario ingerido avanza a través del intestino delgado hasta el colon y permiten documentar el tiempo de tránsito.

- Si el neumocolon es necesario para visualizar mejor el íleon terminal, el paciente se coloca en la posición de decúbito lateral en la mesa de fluoroscopia. El neumocolon se logra introduciendo una punta de catéter de enema flexible conectada a un insuflador de bulbo de mano en el recto e insuflando aire. El gas se introduce de forma retrógrada bajo guía fluoroscópica intermitente.

Las técnicas específicas para este examen son:

- Aporte abundante de una suspensión de bario adecuada.
- Compresión e imágenes puntuales de todos los segmentos accesibles del intestino delgado.
- Exposición de la imagen suficiente para penetrar segmentos rellenos del intestino delgado.
- Uso de maniobras especiales para intentar visualizar las asas del intestino delgado en la pelvis.

Los siguientes indicadores de control de calidad deben aplicarse a todos los exámenes con bario del intestino delgado:

- Cuando los exámenes se completen los pacientes deberán mantenerse en el área fluoroscópica hasta que el médico haya revisado todas las imágenes.
- Deben intentarse resolver los hallazgos radiográficos dudosos antes de que el paciente se vaya. Deberá repetirse la fluoroscopia de los segmentos en cuestión o maniobras especiales según sea necesario.⁹

Colon por enema

El examen radiográfico del colon, mediante una técnica de contraste simple o doble, es un procedimiento probado y útil. El propósito de este examen es establecer la existencia, o no, de enfermedad y su naturaleza opacando el lumen, la mucosa del colon, o ambos. El objetivo es obtener un estudio de calidad diagnóstica mediante la visualización del colon en proyecciones múltiples con la dosis mínima de radiación necesaria.

Indicaciones y contraindicaciones

Las indicaciones para un examen de enema por contraste fluoroscópico incluyen: enfermedad diverticular, escrutinio de cáncer de colon, síndrome de obstrucción intestinal distal, enfermedad inflamatoria intestinal, colonoscopia incompleta y evaluación de hallazgos cuestionables en otros exámenes de imagen, como la tomografía computada.

El enema de contraste fluoroscópico también puede ser útil para diagnosticar casi todos los estados de enfermedad que intrínseca o extrínsecamente afectan el colon.

Las posibles contraindicaciones para un examen de enema fluoroscópico de contraste incluyen: neumoperitoneo inexplicable, megacolon tóxico, paciente combativo, no cooperativo.

En el contexto de la intervención endoscópica reciente debe haber un intervalo de 7 días entre el examen de colon por enema y la toma de biopsia a través de un colonoscopia, polipectomía, biopsia caliente o en la enfermedad intestinal inflamatoria infecciosa o activa. La toma de una pequeña biopsia endoscópica no impide practicar el examen de colon por enema el mismo día.^{6,8-9}

Preparación del colon

La preparación debe consistir en una combinación eficaz de restricción dietética, hidratación, laxantes osmóticos, laxantes de contacto y enemas limpiadores. Estas preparaciones están destinadas a eliminar del colon el material fecal y el exceso de líquido lo más posible. En situaciones clínicas apropiadas la preparación puede ser limitada u omitida.

Preliminares del examen

La punta del enema debe insertarla un médico o asistente capacitado (por ejemplo un técnico, un asistente de radiólogo, una enfermera o un asistente médico). Se puede usar un manguito de retención. Debe ser inflado cuidadosamente de acuerdo con las directrices del fabricante y bajo guía fluoroscópica siempre que sea posible. Un manguito de retención debe usarse con cuidado extra o evitarse para las anastomosis rectales recientes bajas, después de la radioterapia pélvica y en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

Técnicas del examen

Examen de contraste único

Para distender el colon debe administrarse un volumen suficiente de bario de baja densidad (15-25% en peso-volumen) o un contraste hidrosoluble.

Los segmentos colónicos que terminan ciegos (por ejemplo, la bolsa de Hartman) pueden estudiarse también con contraste soluble en agua. Las imágenes puntuales deben demostrar todos los hallazgos sospechosos identificados por fluoroscopia, así como los segmentos del colon de perfil que no pueden ser demostrados rutinariamente en proyecciones aéreas.

Las imágenes deben incluir vistas frontales y oblicuas de todo el colon lleno, una vista en ángulo del colon sigmoide y una vista lateral del recto. Siempre que sea posible la vista rectal lateral debe obtenerse con la punta del enema removida. Deben obtenerse imágenes posevacuación cuando sea posible.

En el contexto del síndrome de obstrucción intestinal distal un examen de enema de contraste hidrosoluble puede demostrar el nivel de la obstrucción y posiblemente disminuirla. El procedimiento de enema de contraste hidrosoluble se ha convertido en un complemento aceptado aunado a otras medidas terapéuticas no quirúrgicas.

Examen de doble contraste

Se utiliza una suspensión de bario de alta densidad (80% en peso-volumen o más) preparada comercialmente. La suspensión de bario y el aire se introducen mediante control fluoroscópico para lograr un revestimiento adecuado y distensión de todo el colon. El colon completo debe ser examinado fluoroscópicamente durante el curso del examen.

- Se ha conseguido una capa de bario adecuada de todo el colon.
- El colon está bien distendido con el aire.
- Cada segmento del colon se ve en doble contraste en al menos dos imágenes tomadas en diferentes posiciones, siempre que sea posible.
- La visualización completa de todo el colon se asegura a través de la demostración de la enfermedad ileocecal.
- Válvula, íleon terminal o apéndice.^{6,8-9}

Defecografía

Defecografía convencional

La defecografía es una prueba de rayos X que muestra el recto y el canal anal a medida que cambian durante la defecación.

Indicaciones del estudio: estreñimiento crónico (evaluación de la obstrucción funcional), prolapso rectal, rectocele, incontinencia fecal, anismo.

Procedimiento técnico radiológico:

- Para practicar la técnica primeramente se coloca al paciente en una camilla en decúbito lateral y se le introduce una sonda en el recto, administrando a través de ella la pasta de bario.
- Se sienta al paciente en posición vertical en la silla de defecografía, que previamente fue colocada de perfil en el fluoroscopio.
- Se le pide mantener relajado el periné, después que lo contraiga, posteriormente que puje y, finalmente, que evacue todo el contenido.
- Se documenta el examen con imágenes en reposo y durante la contracción del periné, el pujo, la defecación y una vista final para comprobar el grado de vaciamiento del recto.
- Terminado el estudio se procesan las imágenes y se hace una serie de cálculos que pondrán en evidencia, o no, las alteraciones exploradas del piso pélvico.⁶

Defecografía por resonancia magnética

La defecografía mediante resonancia magnética se ha convertido en una técnica altamente eficaz para la evaluación de alteraciones gastrointestinales. Aporta una visión de conjunto del contenido de la pelvis que permite observar de manera simultánea sus diferentes compartimentos, a la vez que posibilita la observación de los músculos del hiato pélvico, algo imposible con la defecografía convencional.

Preparación del estudio

El paciente debe acudir a la unidad de resonancia magnética tras la aplicación de un enema de limpieza rectal. En el caso de los pacientes hospitalizados el personal de planta debe estar informado del protocolo a seguir y encargarse de la aplicación del enema.

Materiales y preparación del paciente

Los materiales necesarios para la preparación de la prueba son los siguientes:

- 250 mililitros de gel ecográfico
- Sonda rectal
- Jeringa de 10 mL

- Toallas
- Cuña para la evacuación

Para el llenado del recto se introducen 240 mL de gel ecográfico mediante técnica de sondaje con cánula rectal. Se coloca al paciente sobre la mesa del equipo de resonancia en decúbito lateral. Durante el proceso de sondaje y llenado se han de tener en cuenta los aspectos psicológicos y el pudor del paciente en esta situación. A continuación, ante pacientes del sexo femenino, se introducen en la vagina 10 mL de gel con una jeringa (con el fin de delimitar las paredes vaginales) y, junto con el gel ya introducido en el recto, destacar el septo rectovaginal; para ello la paciente se sitúa en decúbito supino. Luego de alcanzar el llenado se coloca bajo el paciente una cuña protegida con una toalla para recibir la evacuación, se ajusta correctamente la antena de superficie asegurando una correcta recepción de señal desde el promontorio del sacro hasta un nivel inferior al ano. Es importante en este momento recordar de nuevo al paciente cuáles son los movimientos y maniobras que deberá realizar a requerimiento del operador. Debemos cerciorarnos de que asimila perfectamente las órdenes y las comprende. Las fases del estudio y sus maniobras correspondientes son:

- Fase de reposo
- Fase de Valsalva sin evacuación
- Fase de contención
- Fase de tos
- Fase de Valsalva con evacuación

El paciente debe entender que el registro se realizará en modo cine (multifase) por lo que cada maniobra debe repetirse constantemente mientras se prolonga la adquisición de imagen en cada una de las series.¹⁰

Realización del estudio: protocolo de imagen

Estudiar el piso pélvico mediante resonancia magnética implica evaluar su anatomía y función. Por un lado deben obtenerse secuencias de imagen anatómicas que proporcionen una visión adecuada de la musculatura del hiato pélvico y, por otro, deben obtenerse series dinámicas que muestren las variaciones funcionales del contenido pélvico durante los esfuerzos. La parte anatómica del estudio consta de secuencias *fast spin-echo* (FSE) ponderadas en T2 de alta resolución del hiato pélvico en los planos coronal y axial. La parte dinámica consta de varias series FIESTA: una serie coronal del canal rectal y varias del plano sagital medio de la pelvis.

Hasta el momento no existen contraindicaciones al estudio. La reproducibilidad del examen es difícil, por lo que debe ejecutarla un radiólogo experto. Los límites de la normalidad pueden ser vagos.¹⁰

Ultrasonido abdominal

El ultrasonido de abdomen utiliza ondas sonoras para producir imágenes de las estructuras dentro del abdomen; es seguro, no doloroso, y produce imágenes del interior del organismo usando ondas de sonido. Las imágenes por ultrasonido, también denominadas exploración por ultrasonido o ecografía, involucran el uso de un pequeño transductor (sonda) y un gel para ultrasonido para la exposición del cuerpo a ondas acústicas de alta frecuencia. El transductor recoge los sonidos que rebotan y una computadora capta esas ondas sonoras para crear imágenes. Se utiliza para ayudar a diagnosticar el dolor o la distensión y para evaluar: riñones, hígado, vesícula biliar, páncreas, bazo y aorta abdominal. El ultrasonido es seguro, no es invasivo y no utiliza radiación ionizante. Este procedimiento requiere poco o nada de preparación especial.

Método

Debido a que las imágenes por ultrasonido se capturan en tiempo real pueden mostrar la estructura y el movimiento de los órganos internos del cuerpo, así como la sangre que fluye por los vasos sanguíneos. Un estudio por ultrasonido Doppler puede ser parte de un examen por ultrasonido abdominal. El ultrasonido Doppler, también denominado ultraecografía a color Doppler, consiste en una técnica especial de ultrasonido que permite observar y evaluar la circulación de la sangre a través de arterias y venas en el abdomen, brazos, piernas, cuello, cerebro o dentro de varios órganos del cuerpo, como el hígado y los riñones.¹¹

Principios básicos

Para comprender el ultrasonido primero hemos de conocer el concepto de sonido. Éste se define como la sensación producida a través del oído por una onda originada por la vibración de un cuerpo elástico y propagado por un medio material a través de compresiones y dilataciones periódicas de éste. Los ultrasonidos son ondas de la misma naturaleza que el sonido pero de frecuencia superior al límite perceptible por el oído humano (> 20 kHz).

Ciclo: es el dibujo de una trayectoria de una onda entre dos puntos homólogos. La longitud de onda es la distancia de un ciclo.

Periodo: es el tiempo que se emplea en completar un ciclo.

Amplitud: es la diferencia máxima de separación de un punto del ciclo en relación con la posición de equilibrio; es decir, la altura máxima de la onda. En toda onda material la intensidad en un punto depende de la amplitud de la vibración en ese punto. Por tanto, la amplitud de la onda es la intensidad relativa de la energía acústica. Dicha amplitud disminuye a medida que el sonido se propaga a través del cuerpo. La intensidad de la energía acústica se puede expresar en decibeles (dB) que se calculan como un cociente de intensidades: $dB = 10 \log (I/I_0)$ (donde "I" es la intensidad del haz en cualquier punto y "I₀" la intensidad inicial).

Frecuencia: es la cantidad de ciclos que pasan por un punto en un segundo. La unidad de frecuencia es el hercio (Hz) que equivale a un ciclo por segundo. El megahercio (MHz) equivale a un millón de hercios. El periodo y la frecuencia son recíprocos.

Velocidad: es la distancia recorrida por la onda por unidad de tiempo. La onda acústica consiste en una serie de compresiones y rarefacciones transmitidas en un medio. Por tanto, el medio es necesario para que se propaguen las ondas, determinando su velocidad. La velocidad en los distintos medios es diferente, estableciéndose para los tejidos blandos una velocidad media de 1.540 m/s.

Modos en ecografía

En función del efecto piezoeléctrico los ecos reflejados en las diferentes interfaces degeneran una corriente eléctrica que es analizada por la unidad de procesamiento y expresada en el monitor.

Modo B: se obtiene una imagen bidimensional en tiempo real. Es el más habitual.

Modo M: representa el movimiento de la interfase reflectante.

Modo Doppler: se basa en el cambio de frecuencia del sonido que se produce cuando una onda acústica choca con una interfase en movimiento. Se utiliza para captar los flujos de la sangre dentro de los vasos sanguíneos.

Cortes ecográficos y términos elementales

Para comenzar la exploración lo primero es colocar al paciente en decúbito supino en la camilla y preparar el campo de exploración, que debe estar perfectamente limpio, por lo que el abdomen debe

quedar al descubierto, desde la parte torácica hasta la suprapúbica.

Para una correcta realización de la técnica deben conocerse los distintos tipos de cortes posibles, longitudinales, transversales y oblicuos, así como su orientación en el espacio.

Corte longitudinal: en los cortes longitudinales, la parte craneal debe aparecer a la izquierda en la pantalla y la parte caudal a la derecha. En la parte superior de la pantalla estará la parte anterior del abdomen y en la inferior la parte posterior. Es decir, es como si se hicieran cortes tomográficos, cortando al paciente y visualizándolo desde su extremo derecho.

Corte transversal: es como hacer cortes tomográficos colocándose a los pies del paciente y observarlo desde esa posición. La izquierda de la pantalla corresponde a la derecha del paciente y la derecha de la pantalla a la izquierda del paciente. En la parte superior de la pantalla estará la parte anterior del abdomen y en la parte inferior la parte posterior.

Estructura ecogénica

La estructura ecogénica genera ecos debido a las interfases acústicas en su interior. Se diferencia entre estructura homogénea y estructura heterogénea.

- Estructura homogénea: distribución uniforme de los ecos.
- Estructura heterogénea: ecos con intensidades diversas.
- Estructura hiperecogénica o hiperecoica: genera ecos en gran cantidad o intensidad.
- Estructura hipoecogénica o hipoecoica: origina pocos ecos o de baja intensidad.
- Estructura isoecogénica o isoecoica: es cuando una estructura tiene la misma ecogenicidad que otra.
- Estructura anecogénica o anecoica: no genera ecos porque no hay interfases en su interior. Típica de los líquidos.

El ultrasonido hepático está indicado para: evaluar tamaño, forma, configuración y contornos del hígado; ascitis; ictericia obstructiva; quistes, diagnóstico de enfermedad poliquística o congénita; abscesos hepáticos, subfrénicos, amebiano, subhepático; fiebre de origen desconocido; masas hepáticas, biopsia hepática, valoración de hipertensión portal y dolor abdominal.

El estudio morfológico se completa, eventualmente, según el padecimiento sospechado, por una exploración Doppler de los vasos digestivos. En casos de dolor abdominal crónico en un paciente ateromato-

so deben verificarse los primeros centímetros del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior y buscar ganglios o masas abdominales, ascitis y colecciones.

En caso de oclusión intestinal el ultrasonido puede demostrar la naturaleza y el sitio de la obstrucción, pero la tomografía tiene mejores resultados. El apéndice inflamado es accesible al ultrasonido.

Beneficios

La exploración por ultrasonido no es invasiva (sin agujas o inyecciones). Ocasionalmente, un examen por ultrasonido puede resultar incómodo en forma temporal, pero no debería causar dolor. El ultrasonido es un método que se encuentra ampliamente disponible, es fácil de utilizar y es menos costoso que otros métodos de imagen. Las imágenes por ultrasonido son extremadamente seguras y no utilizan radiación ionizante. La exploración por ultrasonido proporciona una imagen clara de los tejidos blandos que no se visualizan bien en las imágenes de rayos X. El ultrasonido proporciona una imagen en tiempo real, por lo que es una buena herramienta para guiar procedimientos de invasión mínima, como las biopsias por aspiración y las aspiraciones con aguja.

Riesgos

No se conocen efectos adversos.

Limitaciones

Las ondas de ultrasonido se reflejan por medio de aire o gas; por lo tanto, no es la técnica ideal para estudiar órganos oscurecidos por el intestino. En la mayoría de los casos los exámenes con bario y la exploración mediante tomografía son los métodos de elección para las afecciones relacionadas con el intestino. Es más difícil tomar imágenes de los pacientes de talla grande porque el tejido atenúa (debilita) las ondas de sonido mientras pasan más adentro del cuerpo.¹¹ La rentabilidad del examen depende totalmente de la experiencia y habilidad del operador.

Tomografía axial computada abdominal

La tomografía axial computada es, sin duda, el más significativo avance de la historia de la imagen médica desde el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895. Fue Godfrey

Newbold Hounsfield (1919-2004) quien revolucionó la medicina con este descubrimiento con el que ganó el Premio Nobel en 1979, y es considerado por muchos uno de los más importantes del siglo XX.

Principios y métodos

La forma más básica de este principio es un haz rotativo de rayos X que emite radiación ionizante de un grosor definido, mismo que se usa para irradiar al paciente en varias proyecciones. Existen detectores ubicados en el otro lado del individuo, opuestos a la fuente del haz, que detectan y registran la cantidad de radiación que ha penetrado a través de la persona. Posteriormente, una computadora calcula estos valores obtenidos de las diferentes proyecciones y se genera una imagen bidimensional de un grosor específico. Estas imágenes pueden distinguir sustancias, a diferencia de la radiografía convencional que únicamente distingue densidades.¹²⁻¹⁵

Utilidad en el aparato gastrointestinal

Este avance tecnológico introdujo mejoras impresionantes en la calidad de las imágenes y esto trajo consigo la aparición de nuevas aplicaciones, muchas de éstas en el ámbito clínico, con especial relevancia en las enfermedades digestivas.

Endoscopia virtual

La endoscopia virtual por tomografía se ha aplicado a cualquier órgano o cavidad del cuerpo que tenga lumen, incluidos el aparato gastrointestinal, tráquea y bronquios, vasos, aparato urinario, oído interno y cavidades paranasales. La tomografía multiforme permite la exploración de un gran volumen con un adecuado detalle anatómico, reduciendo el riesgo de artificios por movimiento.

El desarrollo de estaciones de trabajo de alto rendimiento y programas de uso fácil permiten que la endoscopia virtual se pueda llevar a cabo de manera rutinaria. La ventaja de la colonoscopia por tomografía en relación con la colonoscopia virtual es que puede demostrar el colon tanto en dirección anterógrada como retrógrada; por lo tanto, con visualización de los pliegues haustrales en ambas direcciones. Esta técnica ha probado su eficacia en la evaluación del colon proximal en pacientes con colonoscopias convencionales incompletas debido a lesiones obstructivas distales, delicados y de alto riesgo. Por último, el objetivo de este estudio es que sea una opción factible como método de escrutinio en la población general.¹²⁻¹⁹

Enterotomografía

La enterotomografía o escanografía abdominal, con protocolo especial para la evaluación del intestino delgado, se ha convertido en una valiosa herramienta para diagnosticar pacientes con sospecha de afecciones intestinales. La adecuada evaluación del intestino delgado se obtiene con la combinación de medio de contraste endovenoso y grandes volúmenes de medio de contraste neutro, administrados por vía oral, a fin de lograr distender la luz intestinal y obtener imágenes para valorar el lumen, así como el espesor y el patrón de realce de las paredes del intestino delgado. Esta técnica ofrece la ventaja adicional de evaluar la totalidad del abdomen y la pelvis como una escanografía convencional.¹⁴⁻¹⁹

La enterotomografía ha comenzado a reemplazar estudios, como el tránsito intestinal, debido a la gran cantidad de información que aporta. Mediante el uso de escanografía multidetectores se consigue una alta resolución espacial no solo de las asas intestinales sino de las estructuras abdominopélvicas que pueden estar relacionadas con el cuadro clínico de estos pacientes. Por su naturaleza no invasiva y de rápida realización, la enterotomografía se ha convertido en el estudio de primera línea para pacientes con sospecha de enfermedades del intestino delgado. Sus principales indicaciones incluyen: enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia de origen oculto y sospecha de neoplasia. Además, permite detectar otras afecciones abdominales y pélvicas en pacientes con dolor abdominal.¹⁴⁻¹⁹

Combinación de tomografía simple y por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de imagen funcional que usa radioisótopos de vida media corta (menos de 110 minutos) fijados al trazador, para examinar procesos bioquímicos anormales. El más utilizado es el radiofármaco 2-deoxi-2-fluorinado-18-fluoro-D-glucosa (18 F-FDG), que actúa como un análogo de la glucosa y provee información funcional de valor, basada en un metabolismo y glucólisis elevada de la glucosa; es utilizado para identificar tejido que demuestra un transporte y metabolismo elevado de glucosa, como las células cancerosas.

La combinación de tomografía por emisión de positrones con la tomografía simple (fusión de imágenes) ha aumentado la especificidad y sensibilidad en la reclasificación de diversos tumores, incluyendo al carcinoma colorrectal localmente avanzado posterior a tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

Clínicamente se ha utilizado en una gran variedad de cánceres, incluido el colorrectal, que demuestra un aumento del metabolismo de la glucosa. Muchos autores mencionan que los hallazgos de la tomografía por emisión de positrones y de su combinación con la tomografía simple reclasifican el estadio y el tratamiento hasta en una tercera parte de los pacientes. En cáncer colorrectal se ha utilizado como indicador de pronóstico, como estadificador inicial, en la evaluación de la respuesta terapéutica y para la detección de enfermedad recurrente. Tiene especificidad del 87% para detectar recurrencia rectal después de resección quirúrgica y radioterapia.^{12,19,20}

Complicaciones y contraindicaciones

Todos los rayos X producen una radiación ionizante, con el potencial de provocar efectos biológicos en el cuerpo humano. Estos efectos biológicos pueden variar desde un aumento del riesgo de cáncer, en algún momento de la vida, hasta posibles reacciones alérgicas o insuficiencia renal a causa de los medios de contraste. En algunas circunstancias raras, de exposición prolongada a grandes dosis, los rayos X pueden provocar efectos adversos: eritema, lesiones de tejidos blandos, alopecia, además de su bien conocido efecto teratogénico durante el embarazo.^{8-14,16,20,21}

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética ha producido una revolución en la medicina. Resulta extraordinariamente interesante notar, en la historia de la resonancia magnética, la intrincada red de personajes que participaron y que, descubrimientos sin aparente relación en diferentes campos, y sobre todo sin una utilidad inmediata para la época, se articulan hoy produciendo una revolución en el estudio y diagnóstico de enfermedades.²¹⁻²³ Fue descrita y medida en rayos moleculares por Isidor Rabi en 1938. Ocho años después, en 1946, Félix Bloch y Edward Mills Purcell refinaron la técnica usada en líquidos y en sólidos.

Principios y métodos

La formación de una imagen por resonancia magnética es una técnica o proceso no invasivo; se basa en ondas de radiofrecuencia emitidas por los protones del tejido examinado luego de ser expuestos a un campo magnético. La señal que emite cada protón es capturada y procesada por una compu-

tadora y a la vez ésta la transforma en imágenes de alta calidad. A diferencia de los rayos convencionales, esta técnica no emite radiaciones. Se basa en la excitación de los núcleos de uno de los tres isótopos del hidrógeno, el $1H$, previamente introducidos en un potente campo magnético estático, denominado B_0 .²¹⁻²³

La intensidad del campo magnético para obtener imágenes médicas en resonancia se encuentra entre 0.012 y 2 teslas. Los imanes para producir ese campo magnético pueden ser permanentes, resistivos, superconductivos o mixtos. Los imanes que producen campos magnéticos altos, a partir de 0.5 T, son superconductivos. Los protones magnetizados en el campo magnético, en estado de relajación, adquieren dos orientaciones: de baja y alta energía, o paralelos y antiparalelos, respectivamente. Simultáneamente, los momentos magnéticos de los protones realizan un movimiento de precesión alrededor del eje del campo magnético.

La amplitud del eco se reflejará en menor o mayor brillo de la imagen final y depende, preferentemente, de la densidad protónica, la relajación T1 y T2, y en menor medida de otros factores como el flujo, perfusión, difusión y transferencia de la magnetización.

La máquina que se utiliza en la resonancia magnética, debido a su dimensión y su tecnología, combina las ventajas de los equipos de alto campo magnético y los abiertos. Así se consiguen mayores definición, calidad de la imagen, comodidad del paciente y menor sensación de claustrofobia. La duración de la prueba no depende de la gravedad de la afección sino de la región a estudiar.

Ventajas

La diferencia de señal entre los tejidos traduce la resolución de contraste. Ésta es superior a la de cualquier otro método de imagen de diagnóstico. En la resonancia magnética la señal y el contraste entre tejidos pueden ser controlados por el operador según las diferentes potenciaciones de las secuencias, incluso puede suprimirse la señal de diferentes tejidos. Esta posibilidad de manejo de los contrastes, junto con la capacidad multiplanos, hacen de este método de diagnóstico una herramienta excepcional.

Desventajas

Uno de los inconvenientes de la resonancia magnética es el largo tiempo de exploración. Desde la utilización práctica de la resonancia magnética como método de imagen de diagnóstico, a comienzos del

decenio de 1980, la disminución en los tiempos de exploración, junto con mejoras en la resolución espacial, han sido objetivos preferentes en su evolución.

Algunas veces el estudio requiere la inyección de fármacos basados en un elemento químico, como el gadolinio. Éste actúa como un medio de contraste que mejora la calidad de la imagen por resonancia magnética. El elemento químico es tratado previamente (ligándolo a quelantes) para permitir su eliminación por el organismo y para disminuir su alta toxicidad. El gadolinio es responsable de la fibrosis sistémica nefrogénica.

Contraindicaciones relativas

Prótesis articulares y suturas metálicas en órganos internos colocadas recientemente (menos de 4 semanas).

- Embarazo.
- Fiebre (más de 38 °C).
- Dosificadores programables (después del estudio de resonancia deben ser reprogramados).
- Claustrofobia severa.
- Obesidad mórbida.
- Tatuajes extensos por el riesgo de producir quemaduras al aumentar la temperatura local.
- Insuficiencia renal por riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica en estudios con contraste endovenoso.

Contraindicaciones absolutas

Dispositivos electrónicos cardíacos (marcapasos y desfibriladores).

- Implantes cocleares.
- Prótesis valvulares cardíacas no compatibles con la resonancia.
- Clips vasculares no compatibles con la resonancia.
- Cuerpos extraños metálicos en los ojos y otros lugares con riesgo vital (intracraneales, canal raquídeo, grandes vasos, hígado).²²⁻²³

Arteriografía

Es una de las técnicas que complementa la endoscopia para el diagnóstico de hemorragia digestiva mediante imágenes nucleares, permitiendo la detección de extravasación de medio de contraste

en la luz del intestino (0.5 mL/min o más); a veces permite la localización de la fuente de hemorragia.

Indicaciones

Hemorragia persistente no detectada por endoscopia.

- Angiodisplasias.
- Pseudoaneurismas.
- Fístulas arteriovenosas.
- Hiperplasia vascular.
- Neovascularizaciones (tumores).
- Contraste extraluminal (divertículos).

Contraindicaciones

Coagulopatía.

- Variante anatómica demostrada.
- Hemorragia intermitente.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Alergia al medio de contraste.

Técnica

Cateterismo selectivo de la arteria que suministra el sitio más probable de hemorragia. Para sospecha de hemorragia gastrointestinal superior el tronco celiaco debe evaluarse primero seguido de la arteria mesentérica superior.

El aparato gastrointestinal inferior es el territorio primario de la distribución de la arteria mesentérica superior que suministra al intestino delgado y las porciones ascendente y transversal del colon, mientras que la arteria mesentérica inferior suministra la flexura esplénica, los segmentos descendentes y sigmoides del colon, así como al recto y al ano.

Un suministro arterial adicional al rectosigmoide y al ano proviene de las arterias ilíacas internas y esto puede convertirse en una vía vascular dominante si hay oclusión de la arteria mesentérica inferior.

Complicaciones

Las complicaciones ocurren en 0 a 10% de los pacientes estudiados con angiografía, con incidencia de complicaciones graves en menos del 2% de los casos. Entre las complicaciones se encuentran: hematoma, pseudoaneurisma en el sitio de acceso, disección o espasmo arterial, isquemia intestinal, nefropatía inducida por contraste o reacción alérgica.²⁴⁻²⁵

Esofagogastroduodenoscopia

Endoscopios gastrointestinales

Los endoscopios incorporan sistemas avanzados de video, computadoras, material y tecnologías de ingeniería. Las ventajas de los modernos endoscopios flexibles vinieron junto con la tecnología de la fibra óptica y, simultáneamente, con el CCD (*Charge-Couple Device*).

Diseño

Tres secciones: control de mando, tubo de inserción y conector. Las variables: longitud del tubo de inserción, diámetro, rigidez, canal de instrumentos (número y diámetro), configuración de la punta distal. Los componentes básicos y controles de los videoendoscopios son similares. El control de mando se manipula con la mano izquierda y así como los movimientos de controles de angulación, válvulas de aire-agua y succión, finalmente el canal de trabajo.

Obtener la mejor combinación de flexibilidad, elasticidad, fuerza y torque es el arte y la ciencia del diseño del tubo de inserción. Su longitud es variable (63-2800 cm/2.8-13.7 mm), uno o dos canales de instrumentación, uno o dos sistemas de iluminación (0.75-4.8 mm), canal de aire, canal de agua, CCD procesador, sistema de angulación (180-230 grados). La configuración de la punta distal tiene la apertura del canal de accesorios-succión, insuflación, sistema de iluminación, sistema de objetivo, vista (frontal, lateral u oblicua). El conector está configurado por la fuente de luz y el procesador.

Imagen

El desarrollo de los equipos endoscópicos a través del tiempo implicó también el del sistema óptico que provee mejor acceso al aparato gastrointestinal, obtención de tejido y tratamiento.

La fibra óptica o sistema electrónico de video se inició en el decenio de 1970 y está compuesta por miles de cabellos de fibra de 30 nm. El sistema de imagen se da gracias a la teoría de la reflexión total; por lo tanto se trasmite la imagen desde la punta del endoscopio hasta el ocular o sistema de video.

Los videoendoscopios desarrollados en 1990, gracias al CCD, reflejan los píxeles (fotones reflejados de la mucosa) y producen electrones en proporción de la luz reflejada en una imagen digital. Este sistema da un mosaico multicolor con luz blanca, transmitido por el sistema RGB (*red-green-blue*), llamado "Trichomatic Vision".

La resolución de la imagen depende de la cantidad de píxeles. Un endoscopio estándar con procesador CCD ofrece 100,000 a 400,000 píxeles. Los endoscopios de alta resolución (HD) ofrecen un millón de píxeles, equivalente a un aumento de 30 a 35 veces el tamaño de una imagen.²⁶⁻³²

Esofagogastroduodenoscopia

Es la exploración del aparato gastrointestinal superior hasta el duodeno; los endoscopistas experimentados pueden, incluso, llegar a la exploración del árbol biliar mediante duodenoscopios. Es muy importante conocer las indicaciones y beneficios del procedimiento, así como las complicaciones con el objetivo de brindar la mayor seguridad al paciente (**Cuadro 1.4**).

Técnica

Evaluación y consentimiento del paciente: se analizan los posibles diagnósticos y hallazgos endoscópicos. Es importante que el paciente y familiar responsable conozcan los beneficios y riesgos de complicaciones del procedimiento. Se requiere ayuno de ocho horas. Pueden indicarse fármacos que ayuden al vaciamiento gástrico; requiere monitoreo continuo de los signos vitales y puede practicarse con anestesia local orofaríngea o sedación según convenga.

Cuadro 1.4. Indicaciones de la esofagogastroduodenoscopia recomendadas por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal.²⁸

- Persistencia de síntomas abdominales superiores después de un tratamiento adecuado
- Síntomas abdominales superiores asociados con datos de alarma (anemia, pérdida de peso, disfagia, edad mayor de 45 años)
- Disfagia-odinofagia
- Vómito persistente de causa desconocida
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Síndromes de poliposis adenomatosa familiar
- Confirmar con biopsias hallazgos anormales por métodos de imagen
- Hemorragia digestiva alta
- Búsqueda de várices esofagogástricas
- Ingestión de cáusticos y cuerpos extraños
- Tratamiento de lesiones sangrantes, tumores, anomalías vasculares, etcétera
- Ligadura y escleroterapia de várices
- Remoción de cuerpos extraños y pólipos
- Colocación de sondas de alimentación enteral
- Evaluación intraoperatoria de anastomosis quirúrgicas
- Dilatación de estenosis, colocación de prótesis y tratamiento de complicaciones quirúrgicas

La posición del paciente es generalmente en decúbito lateral izquierdo, con un protector bucal. La inserción del endoscopio debe ser con visión directa para evaluar todo el contorno anatómico desde la cavidad oral, esófago, esfínter cricofaríngeo y sus tres tercios hasta el hiato diafragmático. En el estómago deben evaluarse sus porciones anatómicas, curvaturas y píloro. El duodeno debe ser evaluado en su porción del bulbo, segunda y tercera porciones si fuera posible.

Complicaciones

Las grandes encuestas sugieren que la posibilidad de sufrir una complicación grave (como perforación o evento cardiopulmonar) después de una endoscopia de rutina es de 1 en cada 1000 casos. Los riesgos son mayores en ancianos y enfermos agudos, durante procedimientos terapéuticos y de urgencia. La falta de experiencia, sedación excesiva, exceso de confianza, son factores importantes. Entre las complicaciones más comunes están: hipoxia, aspiración pulmonar, sangrado, perforación, arritmias cardíacas e infección, entre otras. Es importante evaluar individualmente los casos porque cada paciente podrá tener diferentes comorbilidades, enfermedades y riesgos ante el procedimiento.²⁶⁻³²

Colangiopancreatografía endoscópica

La primera observación de las papilas mayor y menor con un endoscopio de visión frontal la hizo, en 1966, WC Watson. En 1965 canularon, por primera vez, la papila mayor Rubinov y Simon. La primera colangiografía endoscópica la realizaron, en 1968 en Japón, Oi, Kozu y Hara.³³⁻³⁴ En México las primeras colangiopancreatografías endoscópicas las practicaron en 1973 Ramírez Degollado y en 1974 Elizondo.³⁵

Desde su introducción, en 1968, la colangiografía endoscópica se ha convertido en un procedimiento invaluable en el diagnóstico y tratamiento de una variedad de trastornos pancreatobiliares. Requiere adiestramiento y experiencia significativa. En la actualidad se practican alrededor de 500,000 procedimientos en Estados Unidos y 1.3 millones, en todo el mundo, cada año.³⁶⁻³⁸ Se realiza con un videoendoscopio de visión lateral que permite observar, en la segunda porción del duodeno, la papila mayor, introducir un catéter (**Figura 1.4**) y guía a través de ella, paso de medio de contraste para visualizar tanto las vías biliares como los conductos pancreáticos (**Figura 1.5**). Requiere, por lo tanto, de equipo de

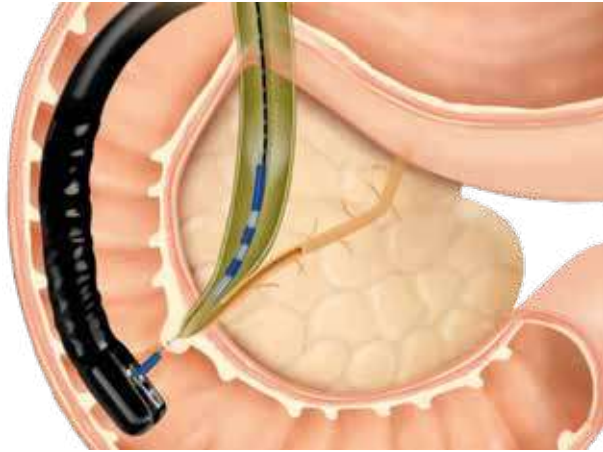


Figura 1.4. Canulación de la papila mayor.



Figura 1.5. Fluoroscopia por vía biliar.

rayos X con fluoroscopia. Se practica con sedación endovenosa con monitoreo continuo por parte del anesthesiólogo, por lo que el paciente debe tener un ayuno de 8 horas. La colangiografía endoscópica ha evolucionado de procedimiento diagnóstico a convertirse en intervención, principalmente terapéutica, debido a mejoras en otras modalidades que incluyen resonancia magnética, colangiorresonancia magnética y ultrasonido endoscópico.³⁶⁻³⁸

En la actualidad se logra acceder a la vía biliar en más de 90% de los casos y se considera el tratamiento de primera línea para la extracción de litos de la vía biliar con una tasa de éxito de 85-90%. Las principales indicaciones de la colangiografía endoscópica, recomendadas por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, se enlistan en el **Cuadro 1.5**.³⁷

Las principales contraindicaciones de la colangiografía endoscópica incluyen: insuficiencia respiratoria aguda, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, perforación de víscera hueca, posoperatorio reciente de cirugía digestiva, falta de colaboración del paciente y alteración grave de la coagulación.

En la actualidad se encuentran disponibles técnicas auxiliares que permiten que la colangiografía endoscópica incremente su rendimiento diagnóstico: colangioscopia por SpyGlass (permite observación directa del árbol biliar, toma de muestras

Cuadro 1.5. Principales indicaciones de la colangiografía endoscópica recomendadas por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal.

Ictericia en paciente con sospecha de obstrucción de la vía biliar
Pacientes sin ictericia pero con signos clínicos, estudios bioquímicos o de imagen que sugieran enfermedad de los conductos biliares o pancreáticos
Evaluación de signos y síntomas que sugieran malignidad pancreática porque los estudios de imagen (ultrasonografía, ultrasonido endoscópico, tomografía, colangiorresonancia magnética) no son normales o concluyentes
Evaluación de pancreatitis de origen desconocido
Evaluación preoperatoria de pacientes con pancreatitis crónica y pseudoquiste
Evaluación del esfínter de Oddi por manometría
Esfinterotomía endoscópica: coledocolitiasis, estenosis papilar o disfunción del esfínter de Oddi
Facilitar la colocación de prótesis biliares o la dilatación de estenosis
Colocación de prótesis biliares en estenosis benignas o malignas, fistulas biliares o pacientes de alto riesgo con coledocolitiasis no resuelta
Dilatación de estenosis ductales
Dilatación con balón de la papila mayor
Colocación de drenaje nasobiliar
Drenaje de pseudoquiste pancreático en casos apropiados
Evaluación preoperatoria de pacientes con pancreatitis crónica o pseudoquiste
Biopsias simples del conducto pancreático o biliar
Ampulectomía de neoplasias adenomatosas de papila mayor
Colangioscopia, pancreatoscopia, o ambas

en pacientes con estenosis de la vía biliar y litotricia de litos gigantes mediante láser), ultrasonido intraductal (en la investigación de las estenosis biliares indeterminadas) y la endomicroscopia láser confocal (permite observar en tiempo real los cambios microscópicos de la mucosa de la vía biliar).³⁵⁻³⁸

La tasa de eventos adversos generales relacionados con la colangiografía endoscópica es de 5 a 10%. Una buena comprensión de los factores de riesgo relacionados con el paciente y con el procedimiento, unida a la selección adecuada del paciente, reduce significativamente los eventos adversos. Los más comunes son: pancreatitis después de la colangiografía endoscópica, hemorragia, perforación, colangitis y eventos cardiopulmonares relacionados con la sedación.^{35,39}

En conclusión, la colangiografía endoscópica, en la actualidad, es un procedimiento exclusivamente terapéutico con una alta tasa de éxito clínico-técnico y buena relación entre su costo y su efectividad.

Colonoscopia

La colonoscopia es la exploración visual del interior del colon. Es el procedimiento óptimo para la detección y diagnóstico del cáncer intestinal, así como de lesiones premalignas y para el seguimiento de casos intervenidos con intento curativo. Es esencial que, previo a este procedimiento, se disponga de la preparación adecuada que permita la evaluación óptima de la mucosa. De acuerdo con las guías más recientes de la Asociación Americana de Gastroenterología, del Colegio Americano de Gastroenterología y de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, una preparación colónica adecuada consiste en: limpieza del colon que permita la observación de pólipos con diámetro igual o mayor de 5 mm, tasas de intubación cecal altas y una evaluación adecuada de la mucosa; así como permitir apearse a las guías de tamizaje y seguimiento de acuerdo con los hallazgos endoscópicos. La preparación adecuada debe lograrse en al menos 85% de todas las colonoscopias externas, ya que es un parámetro de calidad. Desafortunadamente existe una prevalencia de 20 a 25% de colonoscopias incompletas (que no llegan al ciego) y la causa principal es una preparación inadecuada. Las consecuencias negativas de esto son varias: baja detección de adenomas, baja detección de lesiones planas (sobre todo en el colon proximal), menor tasa de intubación cecal, tiempos prolongados para la intubación cecal y de retirada, insufla-

ción y distensión excesiva del colon con malestar y distensión abdominal, aumento de los costos de prevención y tratamiento del cáncer colorrectal, así como la exclusión del paciente de programas de escrutinio y seguimiento adecuados.

Las características de una preparación ideal incluyen: lograr la limpieza rápida sin cambios en la mucosa colónica, no provocar malestar, dolor ni alteraciones hidroelectrolíticas, tener un perfil de seguridad alto, ser conveniente acorde con las características clínicas y la enfermedad del paciente, tolerable de manera que el paciente acepte de nuevo la misma preparación si fuera necesario y que sea económica.⁴⁰⁻⁴⁴

Dieta

Los líquidos claros son los que dejan poco residuo y son fáciles de absorber; no provocan una carga osmolar alta en el aparato gastrointestinal y contienen hidratos de carbono con pocas proteína y grasa. Los líquidos permitidos son: agua simple, café sin crema, té, jugo de frutas sin pulpa (colado), consomé, gelatina y refrescos sin colorante, principalmente rojo. La dieta baja en residuo ayuda a reducir el tamaño y cantidad de deposiciones; uno de sus componentes esenciales es la ingesta baja de fibra. La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal y la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal recomiendan que la dieta baja en residuo, el día previo al estudio, sea la de elección. En cambio, el Grupo de Trabajo Multidisciplinario del Cáncer Colorrectal en Estados Unidos establece que puede indicarse tanto una dieta baja en residuo como una dieta de líquidos claros si éstas se acompañan de un esquema de dosis dividida de la preparación.

Preparación intestinal

Algunos metanálisis recientes demostraron que la dosis dividida de cualquier preparación produce una mejor calidad de la preparación y limpieza colónicas, es mejor tolerada y los pacientes están dispuestos a repetir el estudio en esa modalidad. Un ensayo prospectivo, aleatorizado, en pacientes hospitalizados donde se compararon pacientes que recibieron la dosis tradicional de 4 litros de polietilenglicol la tarde previa, dosis dividida (2 + 2 litros la tarde previa y el día del estudio) y pacientes que solo recibieron la dosis de 2 litros de polietilenglicol el mismo día, demostró que la dosis dividida produce mejor preparación, sobre todo de la porción derecha del colon; mientras que la dosis de 2 litros el mismo día produjo menos malestar abdominal y trastornos del sueño. Ambas dosificaciones fueron

más seguras y eficaces que la dosis tradicional de 4 litros el día antes de la intervención. Otras ventajas de la dosis dividida, además de su eficacia, mayor apego y tolerabilidad, es que incrementa en 22 y 35% la detección de al menos un adenoma y de un adenoma avanzado comparada con la dosis tradicional de 4 litros. Además, induce cambios menores en la microbiota intestinal (la cual se recupera después de 14 días de haber recibido dicha preparación). Es igual de eficaz que la dosis tradicional para lograr una limpieza adecuada en pacientes con cirugía previa por cáncer colorrectal y produce el mismo volumen gástrico residual bajo (menor a 25 mL) con respecto a la dosis de 4 litros el día previo al estudio. Esto está demostrado con la dosis dividida de polietilenglicol y con la de picosulfato de sodio más citrato de magnesio. La segunda dosis del esquema dividido debe administrarse de 3 a 8 horas antes de la colonoscopia y completarse al menos 2 horas antes de la misma.⁴⁰

Escala de preparación colónica

La calidad de la preparación debe evaluarse y documentarse rutinariamente por lo menos en 98% de todos los reportes de colonoscopia. El problema radica en que esta evaluación no es uniforme porque existen varios sistemas de calificación. Las tres más utilizadas son las escalas de Aronchick, Ottawa y Boston; además se han publicado otras escalas como las de Chicago, Harefield, B-CLEAR y Marden. La escala de Boston es la más estudiada y validada, por lo que es la más recomendada; tiene pocas variables a recordar y es fácilmente aplicable en la práctica clínica. Un puntaje global de al menos 6 puntos y un puntaje de al menos 2 por cada segmento colónico definen a la preparación colónica como adecuada.

Indicaciones⁴⁴

- Evaluación de una anomalía en el enema de bario u otro estudio de imagen que es probable que sea clínicamente significativo, como un defecto de llenado o estenosis.
- Evaluación de hemorragia gastrointestinal inexplicable.
- Hematoquecia.
- Melena después de la exclusión de un origen gastrointestinal superior.
- Sangre en heces.
- Anemia por deficiencia de hierro inexplicable.
- Detección y vigilancia de cáncer de colon.

- Detección de pacientes asintomáticos de riesgo medio para neoplasia de colon.
- Evaluación completa del colon para detección de cáncer sincrónico o pólipos neoplásicos en un paciente con cáncer tratable o pólipo neoplásico.
- Remoción de lesiones neoplásicas sincrónicas en o alrededor del tiempo de resección curativa del cáncer y seguimiento posterior para detección de metacrónicos.
- Vigilancia de pacientes con pólipos neoplásicos.
- Vigilancia de pacientes con antecedentes familiares significativos de neoplasia colorrectal.
- Para displasia y vigilancia del cáncer en pacientes seleccionados con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución o enfermedad de Crohn.
- Evaluación de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, el diagnóstico más preciso o la determinación de la extensión de la actividad de la enfermedad influirá en la gestión.
- Diarrea crónica.
- Identificación intraoperatoria de lesiones no aparentes en cirugía.
- Tratamiento de la hemorragia digestiva baja.
- Evaluación intraoperatoria de reconstrucciones anastomóticas.
- Como complemento de la cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento de enfermedades del colon y recto.
- Extracción de cuerpos extraños.
- Escisión o ablación de lesiones.
- Descompresión del megacolon agudo o vólvulo sigmoideo.
- Dilatación con balón de lesiones estenóticas.
- Tratamiento paliativo de neoplasias estenosantes o sangrantes.
- Marcaje de lesiones para su localización posterior.

Complicaciones

Perforación

La tasa de perforación reportada en estudios grandes es de 0.3% o menos y es generalmente inferior a 0.1%. En un amplio estudio de colonoscopia de detección se informó perforación en 13 de 84,412 procedimientos (0.01%). En un estudio controlado por casos de 277,434 beneficiarios de Medicaid, so-

metidos a colonoscopia, la tasa de perforación fue de 8.2 por 10,000 procedimientos (0.08%) en comparación con 0.3 por 10,000 controles (0.003%). En un estudio que analizó más de 50,000 colonoscopias y el uso de los datos de reclamos de Medicare, la tasa de perforación fue de 5 a 7 por 10,000 procedimientos (0.05-0.07%) y no significativamente diferente para los procedimientos codificados como cribado sin polipectomía, diagnóstico sin polipectomía o con polipectomía (independientemente de la indicación). Por último, en un gran estudio de 116,000 pacientes con colonoscopia en centros de endoscopia ambulatoria, hubo 37 perforaciones (0.3%).

La consulta quirúrgica debe obtenerse en todos los casos de perforación. Aunque la perforación a menudo requiere reparación quirúrgica, la gestión no quirúrgica puede ser apropiada en pacientes seleccionados. Hay cada vez mayor cantidad de reportes de casos que demuestran la factibilidad de utilizar métodos endoscópicos mediante colocación de clips para el cierre de perforaciones. Existe evidencia de que el desempeño de un endoscopista que ha practicado pocos procedimientos está asociado con mayor riesgo de perforación y sangrado. La inyección submucosa con levantamiento adecuado de la mucosa en la base de grandes pólipos para aumentar el grado de separación de las capas mucosas se ha descrito como una técnica para reducir el riesgo de perforación pospolipectomía.⁴⁰⁻⁴⁴

Hemorragia

La hemorragia se asocia más frecuentemente con polipectomía, aunque puede ocurrir durante la colonoscopia diagnóstica. Cuando se asocia con polipectomía la hemorragia puede ocurrir de inmediato o retrasarse varias semanas después del procedimiento. Una cantidad de estudios grandes ha reportado hemorragia en 1 a 6 por 1000 colonoscopias (0.1-0.6%). Un estudio que analizó más de 50,000 colonoscopias mediante el uso de declaraciones de Medicare encontró que la tasa de hemorragia gastrointestinal fue significativamente diferente con o sin polipectomía: 2.1 por 1000 procedimientos codificados como cribado sin polipectomía y 3.7 por 1000 para procedimientos codificados como diagnóstico sin polipectomía, en comparación con 8.7 por 1000 para cualquier procedimiento con polipectomía.

En varios estudios el tamaño del pólipo se reportó como un factor de riesgo después de la polipectomía. Los factores de riesgo pueden incluir la cantidad de pólipos extirpados, un tratamiento reciente con warfarina y el tipo histológico del pólipo. Las comorbilidades del paciente, como las cardiovas-

culares, pueden aumentar el riesgo de hemorragia pero pueden también ser marcadores para el uso de anticoagulación. Múltiples estudios grandes no encontraron asociación entre el uso de aspirina y el sangrado pospolipectomía. Otro estudio retrospectivo encontró que el uso concomitante de aspirina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos y clopidogrel fue un factor de riesgo independiente de sangrado, pero la aspirina o clopidogrel solos no lo fue. El sitio de sangrado activo puede ser identificado endoscópicamente a través de gammagrafía nuclear de glóbulos rojos o angiográficamente. La hemorragia pospolipectomía aguda con frecuencia es inmediatamente aparente y susceptible de hemostasia endoscópica. Las modalidades de tratamiento no endoscópico incluyen embolización y cirugía angiográfica. Ha sido reportado el uso profiláctico de métodos mecánicos como pinzas o lazos desmontables. Un ensayo aleatorizado y controlado con asa desmontable profiláctica, antes de la polipectomía en 89 pacientes con grandes pólipos pediculados, encontró una reducción significativa del sangrado (0 vs. 12%) después de la eliminación de los pólipos del colon en pacientes seleccionados, aunque los datos son mixtos.

La inyección de epinefrina antes de la polipectomía reduce la incidencia de hemorragia pospolipectomía inmediata, aunque no se ha demostrado ningún efecto en la hemorragia tardía. Se ha sugerido que tasas de hemorragia posprocedimiento mayores de 1% deben estimular la evaluación de la técnica endoscópica.

Síndrome de electrocoagulación pospolipectomía

El síndrome de electrocoagulación pospolipectomía es el resultado de lesiones que la electrocoagulación induce en la pared intestinal, una quemadura transmural y peritonitis localizada sin evidencia de perforación en estudios radiográficos. La incidencia reportada de esta complicación varía de 3 por 100,000 (0.003%) a 1 en 1000 (0.1%). Lo común es que los pacientes con síndrome de electrocoagulación pospolipectomía experimenten, entre 1 y 5 días después de la colonoscopia, fiebre, dolor abdominal localizado, signos de peritonitis localizada y leucocitosis. Es importante reconocer esto porque no requiere tratamiento quirúrgico. El síndrome de electrocoagulación pospolipectomía generalmente se controla con hidratación intravenosa, administración parenteral de antibióticos de amplio espectro y ayuno hasta que los síntomas desaparecen. También se ha reportado el tratamiento exitoso, con antibióticos, de pacientes ambulatorios.

Mortalidad

La muerte es rara en relación con colonoscopias, con o sin polipectomía. En una revisión de 2010, de complicaciones colonoscópicas basadas en estudios prospectivos y análisis retrospectivos, se registraron 128 defunciones en 371,099 colonoscopias, para una tasa de mortalidad de 0.03%. Todos los estudios informaron mortalidad dentro de los 30 días posteriores a la colonoscopia; algunos incluyeron todas las causas de mortalidad, otros limitaron su estudio a la mortalidad específica por colonoscopia. Los que informaron de todas las causas de mortalidad incluyeron 116 muertes en 176,834 pacientes (0.07%).^{4,9,14,49-52} Entre los que informaron mortalidad específica por colonoscopia hubo 19 muertes en 284,097 pacientes (0.007%).

Infeción

En aproximadamente 4% de los procedimientos se produce bacteriemia transitoria después de la colonoscopia, con o sin polipectomía, con un rango de 0 a 25%. Sin embargo, los signos o síntomas de la infección son raros. En muchos casos individuales de infección después de la colonoscopia no hay un vínculo causal definido con el procedimiento endoscópico y no se ha demostrado beneficio de la profilaxis antibiótica. Por lo tanto, las directrices de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* no recomiendan la profilaxis antibiótica para los pacientes sometidos a colonoscopia.

Contraindicaciones

Obstrucción intestinal, pseudoobstrucción intestinal, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal grave, perforación intestinal.^{41,44}

Enteroscopia

Hasta el desarrollo de la enteroscopia y de la cápsula endoscópica el intestino delgado permanecía prácticamente inalcanzable a la exploración, lejos de las puertas de acceso (la boca y el ano) y por sus características anatómicas que dificultan su visualización.

Indicaciones

Hemorragia de intestino medio.

- Pacientes con hallazgos positivos en la video cápsula endoscópica que requieren confirmación histológica o tratamiento endoscópico.

- Diagnóstico y tratamiento endoscópico de estenosis.
- Tumores y lesiones detectadas por métodos de imagen.
- Marcaje prequirúrgico.
- Polipectomía.
- Extracción de cuerpos extraños.
- Complicaciones inexplicadas de enfermedades del intestino delgado.
- Acceso endoscópico en pacientes con modificación del aparato gastrointestinal por cirugía previa.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica después de Billroth II o cirugía en Y de Roux.

Contraindicaciones

Las mismas que la esofagogastroduodenoscopia y la colonoscopia.

Tipos de enteroscopia

Enteroscopia de empuje

La enteroscopia de empuje utiliza un endoscopio más largo que se puede avanzar manualmente hasta el duodeno distal o el yeyuno proximal.

Enteroscopia en espiral

Consiste en un sobretubo en espiral de 118 cm de longitud y 17 mm de diámetro, con un diseño helicoidal que puede adaptarse a endoscopios de 9.8 mm. El avance en el intestino delgado se consigue mediante movimientos manuales rotatorios del sobretubo.

Enteroscopia asistida por balones

La enteroscopia asistida por balón posibilita una evaluación adicional del intestino delgado más allá de la enteroscopia de empuje. Utiliza un endoscopio con uno o dos balones inflables unidos a un sobretubo montado sobre el endoscopio. Cuando se hace avanzar el endoscopio lo más lejos posible, se infla el balón y se le fija a la mucosa intestinal. Al retirar el balón inflado el intestino delgado es arrastrado por encima del sobretubo como una manga, con su consiguiente acortamiento y rectificación, lo que permite avanzar más el endoscopio. La enteroscopia asistida por balón se puede practicar en forma anterógrada (caudal) o retrógrada (cefálica) lo que permite la exploración de todo el intestino delgado.

Enteroscopia intraoperatoria

A pesar de su alta sensibilidad la enteroscopia intraoperatoria no logró popularidad debido a las características que implicaba (debía realizarse en quirófano mediante enterotomías).⁴⁵⁻⁵⁴

Ultrasonido endoscópico

El ultrasonido endoscópico ha evolucionado de una técnica de diagnóstico a un procedimiento con utilidad terapéutica. Esta transformación ha contribuido a la difusión e interés reciente en el método y a que se considere una necesidad en las unidades de endoscopia de tercer nivel.

Indicaciones diagnósticas

Ultrasonido endoscópico superior: tumores o adenopatías mediastinales (neoplasias pulmonares), tumores esofágicos, várices esofágicas (tratamiento de erradicación), tumores gástricos, lesiones submucosas, compresiones extrínsecas, várices gástricas, tumores pancreáticos y de la vía biliar (estadificación), pseudoquistes pancreáticos y coledocolitiasis (previo a colangiografía endoscópica).

Ultrasonido endoscópico inferior: evaluación del esfínter anal, tumores rectales y colónicos (estadificación), pólipos grandes.

Indicaciones terapéuticas

Aspiración por punción de colecciones líquidas.

- Neurólisis del tronco celíaco.
- Inyección de sustancias para lisis o en acalasia.
- Drenaje de colecciones y abscesos peridigéstitivos.
- Resección guiada de lesiones incipientes.
- Paliación biliar difícil.
- Colocación de dispositivos de radiofrecuencia.

Tipos de ecoendoscopio disponibles en el mercado

Radial

El ecoendoscopio radial, llamado "no terapéutico", muestra un barrido ultrasonográfico de 360°, lo que permite efectuar una exploración circunferencial completa del tubo digestivo y de los órganos vecinos.

Lineal o sectorial

El ecoendoscopio lineal o sectorial, también llamado "terapéutico", hace un escaneo sectorial de 90 a 120°, lo que permite explorar una zona específica y tener un control en tiempo real y en todo momento de una aguja de punción-biopsia o un aditamento de trabajo. La visión endoscópica es oblicua o frontal y el grosor del equipo oscila desde los 9 y los 13 mm, dependiendo del tipo y marca de ecoendoscopio.

Complicaciones

La adición de la punción-aspiración con aguja fina al ultrasonido endoscópico ha mejorado la exactitud diagnóstica a 90-95%, así como la sensibilidad (80-90%) y la especificidad (95-100%); sin embargo, eleva la posibilidad de complicaciones, aunque sigue siendo muy baja. Las complicaciones más frecuentemente observadas son la hemorragia, la perforación y la siembra tumoral en el trayecto de la aguja o al peritoneo (1- 2%).⁵⁵⁻⁶³

Desinfección de los endoscopios

La endoscopia gastrointestinal representa un avance notorio en los campos diagnóstico y terapéutico del aparato digestivo (y de órganos no propios de dicho aparato, aunque accesibles por métodos endoscópicos). En Estados Unidos se practican, aproximadamente, 20 millones de procedimientos endoscópicos anuales, lo que implica el riesgo potencial de transmisión de infecciones a través del endoscopio o de los accesorios; inclusive por vías no endoscópicas.

La clasificación de Spaulding cataloga a los endoscopios en instrumentos médicos semicríticos y a los accesorios endoscópicos en críticos. Es indispensable la desinfección de alto nivel y esterilización para evitar el riesgo de transmisión de infecciones, incremento de costos y estancia hospitalaria en la atención médica del paciente y demandas por mala práctica.

Diversas asociaciones han escrito guías internacionales de reprocesamiento y desinfección de alto nivel. Una gran cantidad de microorganismos (virus, bacterias y micobacterias) se han vinculado con la transmisión endoscópica y recientemente, en al menos 8 centros de alto volumen de pacientes en Estados Unidos, se ha documentado contaminación de duodenoscopios con enterobacterias resistentes a carbapenémicos, más de 250 pacientes infectados y alrededor de 20 defunciones secundarias.

La limpieza y desinfección realizadas por reprocesadoras estandariza el proceso, previene la transmisión

de infecciones a través de endoscopios y accesorios, asegura que todos los componentes externos e internos del endoscopio estén en contacto con jabón enzimático, desinfectante de alto nivel, alcohol y agua. Es seguro para el paciente y para los profesionales de la salud. El proceso consta de las siguientes etapas: limpieza manual, desinfección y enjuague.

El empleo de detergentes enzimáticos avalados por asociaciones nacionales, internacionales y fabricantes de endoscopios disminuye la carga bacteriana y la biopelícula en los endoscopios. Es un requisito indispensable en el proceso de desinfección de alto nivel, destacando que la reprocesadora no sustituye este paso del reprocesamiento.

Múltiples estudios han demostrado que la limpieza manual inadecuada, reutilización de detergentes y secado deficiente favorecen la acumulación de biopelícula hasta en 76.9%. Se han desarrollado estrategias para lograr un control de calidad óptimo en reprocesamiento y desinfección de alto nivel. Se carece de un consenso internacional acerca de la mejor estrategia para control de calidad.

Están disponibles en el mercado múltiples desinfectantes de alto nivel, cada uno ha demostrado ventajas y desventajas; todos ellos potencialmente pueden ocasionar daño a la piel y mucosas del personal encargado del reprocesamiento. Las estrategias para limitar el contacto entre los desinfectantes de alto nivel y el personal de salud incluyen el reprocesamiento automatizado.

Los duodenoscopios utilizados para colangiopancreatografía retrógrada endoscópica tienen un conducto adicional con el que se acciona un elevador en el extremo distal que permite angular los instrumentos que se introducen por el conducto de trabajo, remover las secreciones como bilis y sangre del elevador con cepillo y detergente enzimático. Evita la acumulación de secreciones corporales del paciente pero el diseño complejo de los duodenoscopios favorece un proceso de limpieza y desinfección deficiente. Los endoscopios reprocesados de acuerdo con las directrices al respecto evitan la transmisión de infecciones.

Cultivos microbiológicos, pruebas de carga biológica y pruebas de bioluminiscencia del trifosfato de adenosina se mencionan en la bibliografía especializada para el control de calidad en el proceso de limpieza y desinfección de los equipos de endoscopia. Los cultivos tienen la desventaja de no proporcionar un resultado inmediato, requieren el transporte de las muestras a un laboratorio de microbiología y no identifican apropiadamente a todos los microorganismos (ciertos virus y micobacterias requieren de medios de cultivo especial).

Las pruebas de carga biológica y bioluminiscencia del trifosfato de adenosina muestran utilidad como estrategias de escrutinio para detectar fallos y omisiones en el reprocesamiento de endoscopios ya que ofrecen resultados en minutos. La medición de bioluminiscencia del trifosfato de adenosina cuantifica las unidades relativas de luz, producto de la reacción entre la luciferina y el trifosfato de adenosina catalizado por la enzima luciferasa a través de un luminómetro. Debido a que el trifosfato de adenosina se encuentra en los microorganismos y células humanas esta medición permite determinar, con seguridad, la existencia de residuos biológicos en la superficie del endoscopio, en los canales de aspiración-biopsia o irrigación-insuflación.⁶⁴⁻⁸¹

Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica fue aprobada por la *Food and Drug Administration* como estudio complementario para ayudar en la evaluación de las enfermedades del intestino delgado en 2001 y como estudio de primera intención en la evaluación de las alteraciones del intestino delgado en 2003.

Es un procedimiento que permite la evaluación principalmente del intestino delgado; sin embargo, también es útil en la visualización de otros segmentos del tubo digestivo. Es un método técnicamente sencillo, indoloro y no invasivo, su inconveniente es que no es posible obtener muestras para estudio histopatológico ni para realizar procedimientos terapéuticos.

La cápsula es desechable, tiene un sensor de imágenes, un sistema de iluminación y un transmisor de radiofrecuencia. Para registrar esas imágenes se requiere de una serie de sensores que se fijan al abdomen del paciente, de una grabadora para el registro de imágenes que el paciente porta a través de un cinturón y una computadora con programa de procesamiento de imágenes.

Procedimiento

El estudio se realiza de manera ambulatoria y requiere de 10 a 12 horas de ayuno. Se ha recomendado la ingestión de 2 litros de una solución que contiene polietilenglicol 14 horas antes de la realización del estudio para mejor visualización distal. La cápsula mide 11 × 26 mm, se ingiere de manera convencional y se desplaza gracias al peristaltismo; 2 horas después de su ingestión se pueden tomar líquidos y 4 horas después alimentos ligeros. El registro de sensores se realiza durante 8 horas y la cápsula nor-

malmente se elimina en las siguientes 24 a 48 horas de haber sido ingerida.

Indicaciones

La principal indicación del estudio es en hemorragia digestiva de origen no determinado con otros estudios (como la esofagogastroduodenoscopia o colonoscopia), que es la más frecuente y su utilidad diagnóstica varía de 55 a 81%; en la enfermedad de Crohn la utilidad diagnóstica varía de 43 a 71%. También se utiliza para la vigilancia en síndromes de poliposis hereditaria, evaluación de enfermedad celíaca, cuando se sospecha tumoración en el intestino delgado o en pacientes con hemorragia y antecedentes de ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos.

Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones son: tumores obstructivos, estenosis, fístulas, artefactos electrónicos (marcapasos) y embarazo.

La mayor limitación de la cápsula endoscópica es la visualización de afecciones gástricas porque es difícil obtener imágenes del cardias y del fondo proximal. En estudios piloto, con la cápsula guiada magnéticamente, se ha demostrado una mejora en la eficiencia de la visualización, llegando la sensibilidad para lesiones mayores hasta 62% y la especificidad a 94%. También se ha demostrado falta de reconocimiento de afecciones del intestino delgado (incluida la tumoral hasta en 20-30%). Por lo anterior se recomienda, en pacientes con sospecha de tumores en el intestino delgado, realizar varios procedimientos diagnósticos: resonancia magnética nuclear o enterotomografía cuando el estudio de la cápsula sea negativo.

Entre los efectos indeseables del estudio la retención de la cápsula es el más importante: puede ocurrir en 2 a 4% de los pacientes e incluso más frecuentemente (10%) en pacientes con enfermedad de Crohn con zonas de estenosis.

Existe, además, la cápsula esofágica que es una opción segura y menos invasiva que otros procedimientos, pero con las mismas limitaciones en cuanto a la imposibilidad de realizar procedimientos complementarios, diagnósticos o terapéuticos. Finalmente, la cápsula colónica es una alternativa muy poco invasiva para la exploración del colon, no requiere sedación pero su utilidad aún es dudosa comparada con la colonoscopia y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que pueden practicarse.⁸²⁻⁸⁸

Laparoscopia

Es un procedimiento quirúrgico cuyo principal objetivo es el diagnóstico en pacientes con sospecha de afección intraabdominal. El procedimiento se ejecuta con un laparoscopio (telescopio), de visión frontal o lateral, conectado a una fuente de luz de alta intensidad y a un monitor de alta resolución. Se utiliza CO₂ para distender la cavidad abdominal y se colocan dos o más trocares (puertos) a través de la pared abdominal. El laparoscopio se inserta en un puerto y los restantes se utilizan para introducir instrumental y accesorios de laparoscopia. En la mayoría de los casos este procedimiento (operación) es capaz de diagnosticar un problema abdominal.

Indicaciones

Dolor abdominal con causa no diagnosticada por otros métodos.

- Tumores abdominales.
- Ascitis.
- Enfermedad hepática.
- Reintervenciones en pacientes con sospecha de complicaciones.
- Pacientes graves con sospecha de afección abdominal.
- Sospecha de lesión intraabdominal no comprobada, secundaria a traumatismo penetrante o no.
- Herida abdominal con penetración dudosa o comprobada.
- Herida abdominal con trayectoria intraperitoneal dudosa.
- Diagnóstico de lesión diafragmática por traumatismo penetrante.
- Estadificación de cáncer.
- Sospecha de enfermedad metastásica.

Contraindicaciones

Inestabilidad hemodinámica.

- Síndrome compartimental.
- Coagulopatía.
- Cirugía abdominal extensa previa con múltiples cicatrices incisionales.
- Traumatismo penetrante de abdomen con heridas extensas en la pared abdominal.
- Embarazo.
- Adherencias intraabdominales densas.

Preparación del paciente

Deben explicarse al paciente los riesgos, complicaciones y beneficios potenciales de la operación.

- Deberá tenerse consentimiento informado, por escrito, para la cirugía.
- Ayuno mínimo de 8 horas.
- Estudios de laboratorio preoperatorios (biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación). Cuando las condiciones del paciente lo ameriten deberá complementarse con radiografía de tórax, electrocardiograma y evaluación cardiopulmonar.
- Suspendir medicamentos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios o bien sustituirlos por indicación médica.

Técnica

El procedimiento se lleva a cabo en un quirófano. Se requiere torre de cirugía laparoscópica e instrumental apropiado para el procedimiento, habitualmente se incluyen: monitor, cámara de video, fuente de luz y suministro de gas. Se puede realizar bajo los efectos de anestesia regional o general. Para la instalación de neumoperitoneo puede emplearse técnica abierta, técnica de Hasson o con aguja de Veress. La región periumbilical es el sitio más utilizado para el acceso inicial; sin embargo, las preocupaciones por las adherencias intraabdominales pueden dictar el uso de otro sitio "virgen". El neumoperitoneo debe mantenerse en niveles bajos (8-12 mmHg) para evitar daño hemodinámico, se pueden usar hasta 15 mmHg de manera segura (sin daño hemodinámico o respiratorio significativos). Aunque la mayoría de los estudios han utilizado CO₂ para la insuflación también se ha descrito el uso de N₂O.

El trocar óptico para la inserción de la lente se coloca en la región periumbilical con la posibilidad de usar sitios alternativos, lo cual queda a criterio del cirujano con el objetivo de obtener un ángulo de cobertura que permita explorar los órganos intraabdominales, incluyendo las superficies del hígado, la vesícula biliar, el estómago, el intestino, los órganos pélvicos y las retroperitoneales visibles. Los trocares adicionales (5 mm) se utilizan a discreción según sea necesario para la exposición y para una intervención terapéutica potencial.

La duración del procedimiento es breve, de 10 a 70 minutos, con una duración media de alrededor de 30 minutos directamente relacionada con los hallazgos durante la cirugía. Después de que el cirujano completa la operación las pequeñas incisiones se

cierran con sutura no absorbible o con cintas quirúrgicas.

Complicaciones

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento ocurren en 1 a 10% de los pacientes, que suelen ser menores y sin riesgo de mortalidad. Las complicaciones intraoperatorias pueden suceder durante la creación del neumoperitoneo, la inserción del trocar o durante el procedimiento mismo. Estas complicaciones incluyen: perforación de una víscera hueca, laceración de un órgano sólido, lesión vascular (generalmente lesión de la arteria epigástrica, vasos omentales, ilíacos o aorta), disección subcutánea o extraperitoneal por el gas de insuflación y neumotórax de tensión causado por lesiones no reconocidas en el diafragma; también pueden ocurrir infecciones en los puertos durante el posoperatorio.⁸⁹⁻⁹⁴

Referencias

1. Marquina D, Parrilla P. Radiografía del abdomen en Urgencias. ¿Una exploración para el recuerdo? *Radiología* 2015;57(5):380-390.
2. Zerega M, Cortés C. Signo radiológico: las valiosas perlas del intestino delgado. *Rev Chilena de Radiología*. 2009;15(4):202-205.
3. Morcillo R, Rodríguez V, Cruz L, Hernández P, García L. Esofagograma con bario: Anatomía y patología básica. *Radiología* 2014, 164.
4. Mettler F. *Essentials of radiology*. 2nd ed. 2005.
5. Sengupta, Neil, et al. The Role of Imaging for GI Bleeding: ACG and SAR Consensus Recommendations. *Radiology* 2024; 310.3: e232298.
6. ACR Practice Parameter For The Performance Of A Barium Small Bowel Examination In Adults 2013
7. ACR Practice Parameter For The Performance Of Esophagrams And Upper Gastrointestinal Examinations In Adults 2013
8. ACR Practice Parameter For The Performance Of Fluoroscopic Contrast Enema Examination In Adults 2013
9. *Radiology Fundamentals: Introduction To Imaging And Technology* Singh, Harjit, Neutze, Janet, Enterline, Jonathan R. (Eds.) Springer Fifth Edition 2015
10. Crespo F, Olmos F. Defecografía mediante resonancia magnética: estudio anatómico funcional del suelo pélvico. *Imagen Diagn* 2015;6:11-7 DOI: 10.1016/j.imadi.2015.02.001
11. Segura A, Sáez A, Rodríguez A, Díaz N. Curso de ecografía abdominal. Introducción a la técnica ecográfica. Principios físicos. Lenguaje ecográfico. *Semergen* 2014;40:42-6 DOI: 10.1016/j.semereg.2013.09.008
12. Bhattacharyya KB, Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004): The man who revolutionized neuroimaging. *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19:448-50.
13. Lee H., Sidney S, Have CT will travel To boldly go where no scan has gone before. *Neurology* 2013;80:130-131.
14. Beckmann EC. CT scanning the early days. *Br J Radiol* 2010;79:5-8.
15. Chin JY, Goldstraw E, Lunniss P, Patel K. Evaluation of the utility of abdominal CT scans in the diagnosis, man-

- agement, outcome and information given at discharge of patients with non-traumatic acute abdominal pain. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):e596–e602.
16. Broder JS, Hamedani AG, Liu SW, et al. Emergency department contrast practices for abdominal/pelvic computed tomography—a national survey and comparison with the American College of Radiology Appropriateness Criteria. *J Emerg Med* 2013;44:423–433.
 17. Federle MP. CT of the small intestine: enterography and angiography. CT enterography and CT angiography outperform conventional barium studies and serve as a good complement to direct and capsule endoscopy. *Hot Topics In CT. Applied Radiology.* 2007;36(11):55–62.
 18. Carucci L, Levine M. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;31(1):93–117.
 19. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, et al. Crohn disease: mural attenuation and thickness at contrast enhanced CT enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006;238(2):505–16.
 20. Moraitis D, Singh P, Jayadevan R, et al. Colonic wall thickening on computed tomography scan and clinical correlation. Does it suggest the presence of an underlying neoplasia? *Am Surg* 2006;72:269e71.
 21. Squire, Lucy Frank; Novelline, Robert A. (1997). *Squire's fundamentals of radiology* (5ª edición). Cambridge: Harvard University Press.
 22. Rozner MA, Burton AW, Kumar A. Pacemaker complication during magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 45(1):161–162.
 23. E. Martin et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *Journal of the American College of Cardiology* 43(7):1315–132.
 24. T Gregory Walker, Gloria M Salazar, Arthur C Waltman. Angiographic evaluation and management of acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2012;18(11):1191–1201
 25. Bong Sik Matthew Kim, Bob T Li, Alexander Engel, Jaswinder S Samra, Stephen Clarke, Ian D Norton, Angela E Li. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(4):467–478.
 26. Cotton et al. *Endoscopia Gastrointestinal Práctica. Séptima Edición.* Ed. AMOLCA. 2014.
 27. Petersen et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible GI endoscopes: 2016 update. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 85, No. 2: 2017.
 28. Quality indicators for EGD. ASGE Guideline. *Gastrointest Endosc* 2015;81:17–30.
 29. Muto et al. Differences of image enhancement in image-enhanced endoscopy. *J Gastroenterol* 2011;46:998–1002.
 30. Kurniawan et al. Flexible Gastro-intestinal Endoscopy—Clinical Challenges and Technical Achievements. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2017;15:168–179.
 31. Osawa et al. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology. *Digestive Endoscopy* 2014;26(Suppl 1):105–115.
 32. Seibel et al. Unique Features of Optical Scanning, Single Fiber Endoscopy. *Lasers in Surgery and Medicine* 2002;30:177–183.
 33. Gerstner P. The American Society for gastrointestinal endoscopy: A history 1991;37:S1–S26.
 34. DiMarino AJ, et al. *Gastrointestinal Disease. An Endoscopic Approach.* 2nd Ed. 2002, pp. 3–12.
 35. De la Torre BA. Evolución de la endoscopia en México. *Rev Gastroenterol Méx* 1995;60(Supl):38–43.
 36. Guideline ASGE. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32–47.
 37. ASGE Guideline. Quality indicators for ERCP. *Gastrointest Endosc* 2015;81:54–66.
 38. Navaneethan U, et al. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2015;82:608–14.
 39. Rustagi T, Jamidar P. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography—Related Adverse Events General Overview. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:97–106.
 40. Bowel preparation before colonoscopy. ASGE guideline. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):781–794.
 41. Mussetto A, Frazzoni L, Paggi S, et al. Split dosing with a low-volume preparation is not inferior to split dosing with a high-volume preparation for bowel cleansing in patients with a history of colorectal resection: A randomized trial. *Endosc* 2015;47:917–924.
 42. Martel M, Barkun AN, Menard C, et al. Split-dose preparations are superior to day-before bowel cleansing regimens: A metaanalysis. *Gastroenterol* 2015;149:79–88.
 43. Altamirano M, Hernández O, Blanco G, et al. Comparación de 2 tipos de preparación intestinal para la realización de colonoscopia en un hospital de tercer nivel. *Endoscopia* 2015;27(4):168–174.
 44. Quality indicators for colonoscopy. ASGE guideline. *Gastrointest Endosc* 2015;81(1):32–53.
 45. Delmotte JS, Gay GJ, Houcke PH, Mesnard Y. Intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Clin N Am* 1999;9(1):61–9.
 46. Yamamoto H, Sugano K. A new method of enteroscopy: the double-balloon method. *Can J Gastroenterol* 2003;17:273–4.
 47. Classen M, Fruhmergen P, Koch H. Peroral enteroscopy of the small and large intestine. *Endosc* 1972;4:157–62.
 48. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Development of a new insertion technique in push-type enteroscopy. *Am J Gastroenterol* 1987;82:844–7.
 49. Pennazio M, Arrigoni A, Riso M, et al. Clinical evaluation of push-type enteroscopy. *Endoscop* 1995;27:164–70.
 50. Cave DR, Cooley JS. Intraoperative enteroscopy: Indications and techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:793–802.
 51. Poh.I, Blancas JM, Cave D, et al. Consensus report of the 2nd International Conference on double balloon endoscopy. *Endosc* 2008;40(2):156–60.
 52. Yamamoto H, Kita H. Double-balloon endoscopy: From concept to reality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:347–61.
 53. Hernández O, Blancas JM, Paz V, et al. Double balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel diseases. The Mexican Experience. *Gastrointest Endosc* 2006;101:2011–2015.
 54. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216–20.
 55. Yusuf TE, Tsutaki S, Wagh MS, et al. The EUS hardware store: state of the art technical review of instruments and equipment. *Gastrointest Endosc* 2007;66: 131–143.
 56. Bordas JM. Ecoendoscopia digestiva: aspectos técnicos y utillaje. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:2–6.
 57. Rosh T, Classen M. *Gastroenterologic endosonography. Text book and atlas,* Thieme medical publishers Inc (New York), pp. 1992.
 58. Dietrich C. *Endoscopic ultrasound. An introductory manual and atlas,* Thieme (New York), pp. 2006.
 59. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis, staging and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2013;78:1–7.

60. Giovannini M, Pesenti Ch, Bories E, Caillol F. Interventional EUS: Difficult pancreaticobiliary access. *Endosc* 2006;64:663–667.
61. Faigel D. Quality, competency and endosonography. *Endosc* 2006;38:65-69.
62. Membrillo RA. Ultrasonido endoscópico. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:178-182.
63. Rosch T. State of the art lecture: Endoscopic ultrasonography: training and competence. *Endosc* 2006;38(Suppl 1):S69–S72.
64. ASGE Guidelines: Multisociety Guideline on reprocessing flexible GI endoscopes: 2016 update. *Gastrointest Endosc* 2017;85(2):282-294.
65. Kovaleva J, et al. Transmission of Infection by Flexible Gastrointestinal Endoscopy and Bronchoscopy. *Clinical Microbiology Reports* 2013;26(2):231-254.
66. Rey JF et al. Desinfección de Endoscopios— Un enfoque sensible a los recursos. WGO/WEO Global Guideline 2011. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org>. Último acceso Febrero 2011.
67. Santolaria S, et al. Limpieza y desinfección en endoscopia digestiva. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(1):25-35.
68. Da Costa LC, et al. Evaluation of the ability of different detergents and disinfectants to remove and kill organisms in traditional biofilm. *Am J Infect Control* 2016;144(11):243-249.
69. Mansour AP, et al. ASGE status evaluation report: Automated endoscope reprocessors. *Gastrointest Endosc* 2016;84(6):885-892.
70. Funk S.E, et al. High-level endoscope disinfection processes in emerging economies: financial impact of manual process versus automated endoscope. *Am J Infect Control* 2014;86:250-254.
71. King-Wah C, et al. High-level disinfection of gastrointestinal endoscope reprocessing. *World J Exp Med* 2015;5(1):33-39.
72. Wu Ren-Pei, et al. Correlation between the growth of bacterial biofilm in flexible endoscopes and endoscope reprocessing methods. *Am J Infect Control* 2014;42:1203-1206.
73. ASGE Report on Emerging Technology: Technologies for monitoring the quality of endoscope reprocessing. *Gastrointest Endosc* 2014;80(3):369-373.
74. Suk PS, et al. Recent Update on Microbiological Monitoring of Gastrointestinal Endoscopes after High-Level Disinfection. *Clin Endosc* 2015;48:369-373.
75. Saurabh S, et al. Adenosine triphosphate bioluminescence for bacteriologic surveillance and reprocessing strategies for minimizing risk of infection transmission by duodenoscopes. *Gastrointest Endosc* 2016;8(1):1-8.
76. Alfa MJ, Olson N. Simulated-use validation of a sponge ATP method for determining the adequacy of manual cleaning of endoscope channels. *BMC Res Notes* 2016;9:258.
77. Brock A.S, et al. Endoscope storage time: assessment of microbial colonization up to 21 days after reprocessing. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1150-4.
78. Hyun-Ho C, et al. Endoscope Reprocessing: Update on Controversial Issues. *Clin Endosc* 2015;48:356-360.
79. Pineau L. Endoscope drying/storage cabinet: interest and efficacy. *Journal of Hospital Infection* 2008;68:59-65.
80. Manual de procedimientos. Versión 2016. Unidad de Endoscopia. Hospital Juárez de México.
81. Visrodia K, et al. Duodenoscope reprocessing surveillance with adenosine triphosphate testing and terminal cultures: a clinical pilot study. *Gastrointest endosc.* 2017;86(1):180-186.
82. Enns R, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology* 2017;152:497-514.
83. Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small bowel disorders: ESGE Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015;47:352-376.
84. Zevit N, et al. Wireless Capsule Endoscopy of the Small Intestine in Children. *J of Pediatr Gastroenterol Nut* 2015;60(6):696-701.
85. Scott R, et al. Advances in Capsule Endoscopy. *Gastroenterol & Hepatol* 2015;11(9):612-617.
86. ASGE Technology Committee, Wang A. et al. Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2013;78(6):805-815.
87. Shim K, et al. Guideline for Capsule Endoscopy: Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc* 2013;46:45-53.
88. Spada C, et al. Colon Capsule Endoscopy: ESGE Guideline. *Endoscopy* 2012;44:527-536.
89. Weinberg JA, Magnotti LJ, Edwards NM, Claridge JA, Minard G, Fabian TC, Croce MA. “Awake” laparoscopy for the evaluation of equivocal penetrating abdominal wounds. *Injury.* 2007;38(1):60-4.
90. Feliz A, Shultz B, McKenna C, Gaines BA. Diagnostic and therapeutic laparoscopy in pediatric abdominal trauma. *J Pediatr Surg.* 2006;41(1):72-7.
91. McQuay N, Britt LD. Laparoscopy in the evaluation of penetrating thoracoabdominal trauma. *Am Surg.* 2003;69(9):788-91.
92. Fabiani P, Iannelli A, Mazza D, Bartels AM, Venissac N, Baqué P, Gugenheim J. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for stab wounds of the anterior abdomen. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2003;13(5):309-12.
93. Chol YB, Lim KS. Therapeutic laparoscopy for abdominal trauma. *Surg Endosc* 2003;17(3):421-7.
94. Guidelines for Diagnostic Laparoscopy. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) Apr 2016. Disponible en: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/>

Capítulo 2

Pruebas de motilidad gastrointestinal

MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ

Manometría esofágica

Esta técnica permite estudiar la actividad contráctil del esófago. Registra, en reposo y durante la deglución, las presiones de los esfínteres superior e inferior y la frecuencia y calidad de la propagación de las contracciones del cuerpo del esófago.

Manometría convencional

Técnica

Se realiza con catéteres de perfusión de agua o de estado sólido con 3 a 8 sensores de presión conectados a una computadora para el registro digital de la actividad motora del esófago.

El paciente debe estar en ayunas al menos durante 6 horas y sin tratamiento, en los últimos 3 días, con fármacos que alteren la motilidad esofágica. El catéter de manometría se introduce por vía nasal hasta el estómago. Con la técnica de extracción por etapas se registra la presión en reposo del esfínter esofági-

co inferior y su relajación después de degluciones líquidas. Posteriormente, con el catéter colocado en el cuerpo esofágico se realizan 10 degluciones de 5 mL de agua para evaluar el peristaltismo esofágico. Finalmente se extrae el catéter para evaluar la presión y relajación del esfínter esofágico superior y la coordinación faringoesofágica en respuesta a la deglución.

Las pruebas de provocación (perfusión esofágica de ácido clorhídrico, distensión de un balón o la inyección intravenosa de edrofonio o de betanecol) durante la manometría se realizaban para reproducir el dolor esofágico asociado con trastornos motores inducidos por estas maniobras. Actualmente están en desuso.

Contraindicaciones

- Incapacidad para la introducción del catéter por vía nasal por anomalías anatómicas o funcionales.
- Es necesario ser muy prudente en la introducción de la sonda en caso de divertículo esofágico.

Causas de error

- Solo un médico o técnico especializado puede practicar e interpretar una manometría esofágica correctamente.
- Fallas técnicas como mala colocación del catéter, calibración inapropiada o mala interpretación de artefactos.
- Falta de cooperación del paciente.

Resultados

- Identificación de alteraciones en la presión basal y relajación del esfínter esofágico superior, incoordinación faringoesofágica.
- Reconocimiento de alteraciones del peristaltismo del cuerpo esofágico (acalasia, trastornos espásticos, motilidad esofágica inefectiva).
- Anormalidades de la presión basal y de la relajación del esfínter esofágico inferior (esfínter incompetente, acalasia, esfínter esofágico inferior hipertenso, hernia hiatal).

Manometría de 24 horas

El registro de la motilidad y del pH esofágico en 24 horas, acoplado a un marcador de eventos, se utiliza para el diagnóstico de los dolores torácicos de origen no cardíaco.

Algunos subrayan que si este método puede mostrar la concordancia entre un episodio doloroso y un evento motor o un reflujo ácido, muchos de estos quedan, sin embargo, sin traducción clínica.

Manometría de alta resolución

Consiste en la medición de las presiones a lo largo del esófago, con un catéter de estado sólido o de perfusión, con múltiples sensores de presión (hasta 36 sensores), separados 1 cm, lo cual permite el registro de la actividad contráctil a lo largo del esófago y de la hipofaringe al estómago en tiempo real.

Con el paciente en ayunas se introduce el catéter por vía nasal y se coloca de tal manera que 3 sensores de presión permitan el registro de la presión intragástrica y otros tantos la hipofaringe.

El protocolo habitual de la manometría de alta resolución se realiza con el paciente en decúbito y con 10 degluciones de 5 mL de agua. Actualmente también se realizan 2 series de 5 degluciones rápidas de 2 mL y también se incluye una serie de degluciones en posición sentada, degluciones rápi-

das de 200 mL y degluciones utilizando alimentos sólidos.

Topografía de la presión esofágica de alta resolución

Es un método computado para registrar y analizar las mediciones obtenidas por catéteres de alta resolución. El programa de cómputo asigna colores de acuerdo con la magnitud de la presión intraesofágica: azul para la presión más baja y rojo para la alta. Sus ventajas son que es más fácil y rápida de realizar; es mejor tolerada por el paciente. Permite una mejor definición y reconocimiento de los patrones motores normales y anormales del esófago y sus esfínteres. Con esta tecnología, los trastornos motores del esófago han sido revisados y redefinidos en la Clasificación de Chicago versión 3.0. En ésta, los trastornos motores del esófago se clasifican en mayores: acalasia (subtipos I, II y III), obstrucción al flujo de salida de la unión esofagogástrica; ausencia de peristaltismo, espasmo difuso y jackhammer. Y los trastornos menores son: motilidad esofágica inefectiva y peristaltismo fragmentado.

Medición del pH esofágico

Esta técnica consiste en el registro ambulatorio del pH intraesofágico durante 24 horas.

Técnica

El pH se mide por medio de un catéter con uno o varios electrodos de antimonio monocristalino o mediante una cápsula inalámbrica de pH (cápsula Bravo). El catéter se introduce por vía nasal al esófago y el sensor distal de pH queda colocado a 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, previamente identificado con manometría. La sonda de pH se conecta a un aparato de registro portátil con botones para identificar los síntomas (pirosis, dolor, tos); posición del paciente (decúbito, de pie), ingesta de alimentos o toma de medicamentos. Al final del estudio el aparato portátil se conecta a una computadora para obtener el registro del pH y de los eventos sintomáticos de las 24 horas.

La cápsula inalámbrica se coloca por vía oral mediante un dispositivo especial que permite succionar la mucosa dentro de la cápsula y fijarla con un clip. La cápsula deberá colocarse a 6 cm de la unión esofagogástrica, identificada por endoscopia. También puede colocarse por vía nasal con la

identificación del esfínter esofágico inferior por manometría. Esta cápsula tiene un sistema de telemetría por el que se transmiten las lecturas del pH esofágico a un aparato de registro portátil. Con este dispositivo se pueden obtener registros de pH hasta por 96 horas.

El estudio se realiza en ayuno de por lo menos 6 horas. Dependiendo de la condición clínica del paciente el estudio puede practicarse con y sin inhibidores de bomba de protones (suspensión de 7 días antes del estudio).

Contraindicaciones

- Incapacidad para la intubación nasal y esofágica con la sonda de pH por anomalías anatómicas o estructurales.
- La cápsula inalámbrica está contraindicada en pacientes con várices esofágicas o alteraciones de la coagulación.

Resultados

La medición del pH durante 24 horas permite medir el grado de exposición esofágica al ácido mediante el porcentaje de pH menor de 4. El consenso de Oporto establece que se considera normal cuando el porcentaje de pH menor a 4 es menor del 4% y patológico cuando es mayor de 6%. Entre 4 y 6% el resultado es equívoco y deben tomarse en cuenta otros parámetros para establecer el diagnóstico de reflujo ácido patológico.

Los índices de asociación sintomática como el índice de síntomas (mayor del 50% es significativo) o la probabilidad de asociación sintomática (mayor del 95% es significativo) son útiles para correlacionar los síntomas con episodios de reflujo y ayudan a establecer los fenotipos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y los trastornos funcionales (pirosis funcional, hipersensibilidad al reflujo).

Causas de error

Mala colocación del sensor de pH, desplazamiento del catéter de pH o inadecuada fijación de la cápsula inalámbrica al esófago, calibración inapropiada, modificaciones a la dieta habitual o en la actividad diaria del paciente, consumo de alimentos ácidos o medicamentos que alteran la secreción gástrica, inadecuado registro de síntomas, variaciones día a día del reflujo gastroesofágico, duración del registro de pH menor a 18 horas, inapropiada interpretación de los registros de pH.

Impedancia y pH esofágicos

Esta técnica permite medir durante 24 horas las características físicas (líquido, gas, mixto) y químicas, hacer pruebas de motilidad gastrointestinal (ácido, débilmente ácido o débilmente alcalino) de todos los episodios de reflujo.

Técnica

- Se utilizan catéteres con 5 anillos de impedancia, 3 distales y 2 proximales, y un sensor distal de pH.
- El catéter de pH e impedancia se coloca por vía nasal y el sensor de pH debe situarse 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior identificado con manometría. El catéter se conecta a un aparato de registro portátil con botones similares a los sistemas de medición de pH.
- La preparación del paciente es igual a la de la medición de pH con catéter.

Resultados

Los criterios para clasificar una combinación de pH e impedancia normal o patológica son iguales que para la medición del pH (criterios de Oporto). Además, se considera normal menos de 40 episodios y anormal más de 80 episodios de reflujo no ácido.

La técnica de pH e impedancia permite calcular el índice de síntomas y la probabilidad de asociación sintomática cuyos valores de corte son los mismos que para la medición del pH.

La impedancia basal promedio durante la noche y el índice de peristaltismo inducido por la deglución después de un episodio de reflujo son parámetros que ayudan a identificar al paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Contraindicaciones

Las mismas que para la medición del pH con catéter.

Causas de error

Mala colocación del sensor de pH, desplazamiento del catéter de pH, calibración inapropiada, modificaciones a la dieta habitual o en la actividad diaria del paciente, consumo de alimentos ácidos o medicamentos que alteran la secreción gástrica, inadecuado registro de síntomas, variaciones día a día del reflujo gastroesofágico, duración de registro de pH menor a 18 horas, inapropiada interpretación de los registros de pH.

Los pacientes con acalasia, esofagitis erosiva y esófago de Barrett tienen impedancias basales bajas que pueden inducir a errores en la interpretación.

Sonda de imagen luminal funcional (EndoFLIP por sus siglas en inglés)

El EndoFLIP es una prueba que se utiliza para evaluar dos elementos fundamentales de la fisiología esofágica: a) La distensión de la unión esofagogástrica que ocurre en respuesta a la presión intrabolo y al paso del bolo alimentario durante el vaciamiento del esófago y b) la peristalsis activada en respuesta a la distensión esofágica o peristalsis secundaria. El EndoFLIP evalúa estos fenómenos fisiológicos a través de la planimetría por impedancia que mide los cambios de diámetro y presión en el esófago.

Técnica

- El EndoFLIP consiste en un catéter de 8 o 16 cm, con 8 o 16 anillos de planimetría por impedancia y un sensor de presión, instalados dentro de un balón. El EndoFLIP se coloca dentro del esófago con el paciente sedado y después de un estudio endoscópico. Mediante una bomba mecánica conectada al catéter se llena el balón a diferentes volúmenes de líquido. Conforme se llena el balón, el FLIP mide, en tiempo real, el área de sección transversal y la presión de distensión permitiendo evaluar la apertura de la unión esofagogástrica y los patrones de contracción del esófago en respuesta a la distensión.
- El catéter de 16 canales de impedancia permite la evaluación de la distensibilidad de la unión esofagogástrica y los patrones de contractilidad del esófago. Se inicia con un llenado de 30 mL y con incrementos de 10 mL hasta un volumen de 50 mL para el catéter 8 cm o de 70 mL para el de 16 cm. Se recomiendan pausas de 30 a 60 segundos para cada volumen de distensión.
- Se recomienda evitar el uso de agentes que afectan la motilidad esofágica como ketamina, glicopirrolato u opiáceos.

Resultados

Se considera una apertura normal de la unión esofagogástrica cuando el índice de distensibilidad es ≥ 2.0 mm²/mm y un diámetro máximo menor de 12 mm. En la práctica clínica, un valor menor de apertura o distensibilidad de la unión esofagogástrica establece

el diagnóstico de acalasia u obstrucción al conducto de salida de la unión esofagogástrica. La respuesta contráctil normal del cuerpo esofágico se define por contracciones repetitivas anterógradas y la regla de los 6: ≥ 6 contracciones anterógradas consecutivas de ≥ 6 cm de longitud axial que ocurren a 6 contracciones por minuto. Una respuesta contráctil espástica se define por las contracciones oclusivas sostenidas, contracciones sostenidas del esfínter esofágico inferior o retrógradas consecutivas de >9 por minuto. La ausencia de respuesta contráctil es aparente cuando no existe actividad contráctil en el cuerpo del esófago.

Indicaciones clínicas

- El EndoFLIP está indicado para la evaluación de disfagia durante la endoscopia inicial. Un FLIP normal tiene un valor predictivo positivo de 92% para identificar motilidad normal en la MAR, y evita la necesidad de otras pruebas como MAR o esofagograma.
- La otra indicación del FLIP es como prueba complementaria en casos de disfagia no obstructiva en los que la MAR no es concluyente, particularmente en acalasia con IRP normal o en casos de sospecha de EGJOO.
- También es de utilidad para la evaluación de la respuesta terapéutica a la miotomía quirúrgica o endoscópica en acalasia, en casos de disfagia postfunduplicatura o para evaluar la respuesta al tratamiento en esofagitis eosinofílica.

Contraindicaciones

El EndoFLIP no debe usarse en caso de hemorragia activa o cuando coexistan várices esofágicas, esofagitis grave o estenosis esofágica que impida la colocación adecuada del catéter.

Vaciamiento gástrico

Gammagrafía

Esta técnica no invasiva permite cuantificar el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos y cuantificar el porcentaje de retención de una comida marcada con radioisótopos.

Técnica

El vaciamiento gástrico de sólidos es la técnica que permite identificar la principal alteración motora gástrica, la gastroparesia.

El paciente ingiere una comida estandarizada de 500 a 800 Kcal (sándwich de huevo con un vaso de leche), marcada con ^{99}Tc (1 mCi). Una cámara gammagráfica permite la adquisición de una imagen anteroposterior cada 20 a 30 minutos, en posición de pie, durante 4 horas. Considerando el centro geométrico y el tiempo de decaimiento del ^{99}Tc se calcula el porcentaje de retención de comida a las 4 horas.

Resultados

- El vaciamiento gástrico es precedido de una fase de latencia de 1 hora de duración en que no hay vaciado del alimento.
- La retención de más de 10% de la comida estandarizada a las 4 horas es anormal y establece el diagnóstico de gastroparesia.

Contraindicación

Embarazo: el procedimiento genera 1 rad en el estómago y 0.1 rad en el cuerpo entero.

Causas de error

Los errores más comunes son la falta de estandarización de la comida marcada y de adquisición de imágenes anteriores y posteriores del estómago durante 4 horas.

nal. El catéter se coloca con fluoroscopia y se hace un registro de la actividad motora en ayuno por 3 a 4 horas y después de una comida estandarizada por 2 a 3 horas.

Resultados

- Esta técnica permite identificar las tres fases del complejo motor migratorio y la actividad contráctil irregular posprandial en condiciones de salud.
- Los trastornos de la motilidad intestinal se clasifican en miopáticos: caracterizados por preservación de la coordinación motora pero con contracciones fásicas de muy baja amplitud; y los neuropáticos, en los que existe una actividad motora incoordinada, no propulsiva, con contracciones de amplitud normal. Además, esta técnica permite identificar el patrón de oclusión intestinal caracterizado por las contracciones simultáneas en racimos.

Causas de error

La colocación inadecuada de la sonda de manometría, la calibración inapropiada y el inadecuado reconocimiento de los patrones motores normales de pacientes con trastornos neuropáticos, miopáticos o de obstrucción intestinal, son las principales causas de error con esta técnica.

Manometría de intestino delgado

Esta técnica evalúa los patrones motores del intestino delgado en condiciones de ayuno (complejo motor migratorio) y después de una comida. En todo el segmento del intestino, el complejo motor migratorio se compone de las fases I, II y III. La fase III o frente de actividad es breve (5 a 10 minutos) y regular: con contracciones propagadas. Ésta es seguida de la fase I de reposo sin actividad contráctil. Las fases II y III son propulsivas. El estudio se completa con la evaluación de la actividad motora después de una comida que interrumpe normalmente el complejo motor migratorio y es sustituido por una actividad motora irregular.

Técnica

Se utilizan sondas de perfusión o de estado sólido de alta resolución con 3 sensores de presión en el antro gástrico y 3 o 4 en el intestino delgado. El paciente debe estar en ayuno de 6 a 8 horas, sin el uso de fármacos que alteren la motilidad gastrointesti-

Tránsito colónico

Con marcadores radiopacos

El estudio de tránsito colónico con marcadores radiopacos consiste en la medición de la velocidad con la que el colon mueve los residuos sólidos. La indicación de este estudio es la evaluación del paciente con estreñimiento crónico.

Técnica

Se requieren cápsulas de gelatina que contengan 24 marcadores radiopacos (anillos radiopacos de plástico con un diámetro 16F) de forma circular y una unidad de rayos X para la toma de radiografías simples del abdomen. Para esta prueba el paciente debe seguir las siguientes indicaciones:

- Abstenerse de la ingesta de laxantes o aplicación de enemas durante la prueba.
- No modificar significativamente los hábitos de alimentación y ejercicio durante la prueba.

- Suspender medicamentos que interfieran con la motilidad colónica como procinéticos, anti-colinérgicos, etcétera.

Se han descrito diversas técnicas para la realización e interpretación del tránsito colónico con marcadores radiopacos, el autor recomienda el siguiente procedimiento:

- Ingerir a la misma hora del día una cápsula con 20 marcadores radiopacos, seguida del desayuno, y la toma de 1 cucharada de *Psyllium plantago* durante 3 días consecutivos.
- Tomar una radiografía simple de abdomen al cuarto día de la prueba. La radiografía debe incluir los diafragmas y el pubis para asegurar que se visualicen todos los radiomarcadores. Si en la radiografía se observan la mayoría de los marcadores dentro del colon se debe tomar otra radiografía de abdomen al séptimo día del estudio.

Resultados

Para el cálculo sencillo del tránsito colónico con marcadores radiopacos se suma la cantidad de marcadores de las radiografías simples del abdomen de los días 4 y 7. El resultado representa el tiempo total de tránsito colónico con marcadores radiopacos y se expresa en horas. El valor normal es de 35 ± 11 horas. Se considera que existe un retraso significativo cuando el tránsito colónico con marcadores radiopacos es de más de 72 horas. La coexistencia de la mayor parte de los marcadores en colon derecho, transverso e izquierdo orienta hacia un estreñimiento de tránsito lento o inercia colónica, mientras que una mayoría de marcadores localizados en la región del recto sigmoides sugiere estreñimiento obstructivo.

Cápsula inteligente

La cápsula inteligente (smartpill) se ha utilizado para medir el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal y el colónico.

Técnica

Se utiliza una cápsula similar a la videocápsula endoscópica con 3 tipos de sensor: para medición de pH, de presión y de temperatura. El paciente en ayunas, sin tratamiento con fármacos que alteran la motilidad gastrointestinal, ingiere la cápsula inteligente por la mañana. Un dispositivo con sensores que registran el trayecto de la cápsula se coloca alrededor de la cintura del paciente y durante tres días se lleva a cabo un registro, sin necesidad de hospitalización.

Resultados

En estudios recientes se ha demostrado que la correlación entre la píldora inteligente y la medición del vaciamiento gástrico con radioisótopos es significativa y, de igual forma, la medición del tránsito colónico con marcadores radiopacos y con esta píldora. Sus ventajas son: prueba no invasiva y de fácil interpretación. Las desventajas, pobre disponibilidad y el elevado costo.

Causas de error

La falta de vaciamiento de la cápsula del estómago y las fallas en la señal de telemetría de la cápsula al equipo de registro son los errores más comunes.

Exploraciones funcionales anorrectales

Manometría anorrectal

Consiste en la medición de las presiones generadas por la contracción, en reposo y voluntaria, de los esfínteres anales, los reflejos rectoanales, la relajación esfinteriana y del músculo puborrectal durante el pujo defecatorio, la sensibilidad y capacitancia rectales. Las indicaciones de la manometría anorrectal son:

- Incontinencia fecal
- Estreñimiento
- Dolor anorrectal funcional
- Enfermedad de Hirschsprung

Terapias de biorretroalimentación: incontinencia fecal o anismo

Antes y después de cirugía (reanastomosis colónica)

Técnica y resultados

Para practicar la manometría anorrectal es necesaria la aplicación de un enema antes del estudio. El paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo con las caderas y rodillas flexionadas 90 grados. Inicialmente debe procederse con un tacto rectal en busca de dolor, heces, sangre o alteraciones anatómicas. Los diferentes parámetros obtenidos en la manometría se interpretan de la siguiente manera:

- Presiones disminuidas en reposo y en contracción voluntaria: se observa en casos de hipotonía esfinteriana secundaria a lesiones anatómicas o trastornos miopáticos o neuropáticos (escleroderma, diabetes).
- Presión aumentada en reposo: se puede observar en casos de anismo o de fisura anal.

- Ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio: es característica de la enfermedad de Hirschsprung pero también puede observarse en megarrecto o en trastornos neuropáticos.
- Capacidad o capacitancia rectal disminuida: se observa en casos de infiltración o inflamación de la pared rectal (escleroderma, colitis ulcerosa crónica inespecífica).
- Respuesta paradójica del esfínter anal: durante el pujo, en lugar de observarse una relajación del esfínter anal, se observa una contracción paradójica.
- Al igual que para la manometría esofágica, hoy se dispone de catéteres de alta resolución y alta definición, estos últimos con 256 sensores de presión, con los cuales es posible obtener imágenes tridimensionales del conducto anal y el recto. Esta tecnología ha permitido la mejor detección de los trastornos anorrectales.

Prueba de expulsión de balón

El examen consiste en simular la defecación con un globo inflado dentro del recto. Generalmente se utiliza una sonda de Foley, un globo o un dedo de guante unido a una sonda o catéter. El globo se infla con 50 mL de agua y se le pide al paciente que vaya al baño y haga el esfuerzo por defecar dicho balón inflado mientras se mide el tiempo de expulsión. Un retraso mayor de 1 a 3 minutos se considera anormal y sugiere obstrucción o defecación disinérgica.

Ultrasonido endoanal

Consiste en la obtención de una imagen ultrasonográfica del esfínter anal con una sonda de ultrasonido radial 3D. Su utilidad mayor es en la identifica-

ción de defectos de los esfínteres anales interno o externo en casos de incontinencia fecal.

Bibliografía

1. Martínez-Guillén M, et al. High-resolution manometry with impedance for the study of pharyngeal motility and the upper esophageal sphincter: Keys for its use in the study of the pathophysiology of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)* (2024).
2. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994; 107: 1865-84. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90835-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90835-4)
3. Valdovinos MA, Remes Troche JM y col. Medición exitosa del pH esofágico con la cápsula Bravo en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev. Gastroenterol Mex* 2004; 69: 62-8.
4. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 (2): 160-74.
5. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017 Mar 31. <https://doi.org/10.1111/nmo.13067>.
6. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999; 116 (3): 735-60. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70195-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70195-2).
7. Rao S, Azpiroz F, y col. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol motility* 2002; 14: 553-559.
8. Low EE, Yadlapati R. Utility of Functional Lumen Imaging Probe in the Evaluation of Esophageal Conditions. *Am J Gastroenterol* 2024; 119: 15-20. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002387>
9. Carlson DA. Functional lumen imaging probe: The FLIP side of esophageal disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 310-8. [10.1097/MOG.0000000000000272](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000272)
10. Carlson DA, Gyawali CP, Khan A, et al. Classifying esophageal motility by FLIP panometry: A study of 722 subjects with manometry. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (12): 2357-66. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001532>

Capítulo 3

Exploraciones funcionales y medición de las pérdidas digestivas

JOSÉ PERFECTO SALCEDO GÓMEZ, GUILLERMO BUENABAD DELGADO

Intubación gástrica

Los métodos convencionales para el estudio de la secreción de ácido incluyen a la aspiración del contenido gástrico a través de una sonda colocada en el estómago. La aspiración se efectúa en etapa basal (secreción ácida basal) y durante la estimulación con pentagastrina (secreción ácida máxima y secreción ácida pico) lo que permite apreciar la masa celular parietal funcional. En caso de sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison la prueba de la pentagastrina-insulina y el examen de la secretina permiten evidenciar la respuesta secretora vagal.

Técnica. En un paciente con 12 horas de ayuno, y suspensión de todo tratamiento antiácido o de bloqueador H₂ 48 horas y de inhibidores de la bomba de protones por lo menos cinco días antes, se introduce una sonda gástrica por vía nasal o bucal. La buena posición en el estómago puede confirmarse

con un examen radiológico, endoscópico o con la prueba de recuperación de agua, en la que el paciente bebe 20 mL de agua y, si se pueden aspirar 16 mL o más de agua a través de la sonda, entonces puede considerarse una posición satisfactoria. El contenido gástrico se aspira constantemente mediante una bomba de vacío o de manera intermitente manual con una jeringa. Enseguida se hace la aspiración del contenido gástrico durante los 15 primeros minutos y, después, por periodos de 15 minutos. En cada fracción se miden el volumen y la concentración de iones hidrógeno.

Expresión y resultados. La secreción ácida basal se calcula con la suma de los cuatro gastos ácidos de cada 15 minutos consecutivos (mmol/15 min) que da el gasto ácido basal en mmol/h. La secreción ácida máxima estimulada por la pentagastrina se mide por la recolección de la secreción fraccionada en cuatro periodos de 15 minutos, en la hora siguiente a la inyección intramuscular de

6 mg/kg de pentagastrina. Esto también permite calcular la secreción ácida pico de la pentagastrina en mmol/h, que corresponde a la suma de los dos gastos ácidos consecutivos más altos multiplicada por dos.

La secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina e insulina se mide por la recolección de la secreción durante una hora después de la inyección intravenosa de insulina ordinaria a la dosis de 0.2 UI/kg. Esto permite calcular la secreción ácida pico de la insulina en mmol/h, que corresponde a la suma de los dos gastos ácidos consecutivos más elevados después de la inyección de insulina, multiplicada por 2 y la relación secreción ácida pico-insulina-secreción ácida pico-pentagastrina. Esta prueba está contraindicada en caso de insuficiencia coronaria, de convulsiones, antecedentes de accidente vascular cerebral y en pacientes mayores de 65 años. En estos casos puede reemplazarse por una comida ficticia, pero es poco utilizada.

La secreción ácida gástrica bajo la influencia de la secretina se mide durante 90 minutos a partir del inicio de la perfusión intravenosa de ChiRhoStim® a dosis de 3 UI/kg, durante una hora. Esto permite medir la secreción ácida máxima en mmol/h mediante la suma de los cuatro gastos ácidos, del minuto 15 al 75 de la perfusión de ChiRhoStim®.

Resultados normales. Los resultados se interpretan tomando en consideración el sexo, la edad y el peso del paciente. A manera de ejemplo, en un hombre sano de edad media y sin sobrepeso:

- Secreción ácida basal: menos de 5 mmol/h
- Secreción ácida pico pentagastrina = 25 mmol/h
- Secreción ácida pico insulina-secreción ácida máxima menos de 3
- Secreción ácida pico insulina-secreción ácida pico pentagastrina más de 0.4
- Secreción ácida máxima secretina menos de 5 mmol/h

En el **Cuadro 3.1** se resume la secreción ácida en condiciones de normalidad y de enfermedad.

Causas de error

Puntos de recolección en la gran tuberosidad o en el duodeno.

- Recolección incompleta por fuga pilórica (piloro-plastia).
- La deglución de saliva no controlada y el reflujo duodenogástrico pueden neutralizar los iones hidrógeno por los iones de bicarbonato, algunas

Las principales indicaciones de la intubación gástrica son: el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison (secreción basal aumentada o estable bajo la secretina) y la elucidación de las razones de un fracaso de vagotomía (estimulación con pentagastrina luego con insulina).

veces suficientes para falsear la secreción ácida. Se puede efectuar una verificación midiendo la osmolaridad de las muestras (normalmente 300 mOsm/kg, menos de 300 mOsm/kg en caso de reflujo duodenogástrico o de deglución de saliva, pues $H^+ + HCO_3^- - CO_2 + H_2O$).

Medición del pH gástrico

Esta técnica permite registrar el pH gástrico durante 24 horas en las condiciones más fisiológicas posibles. Se introduce un electrodo de vidrio en el estómago, ligado al medidor externo de pH o, bien, mediante un dispositivo inalámbrico de medición (sistema BRAVO®). Sus indicaciones son limitadas: adaptación de la posología de un antisecretor en el caso del síndrome de Zollinger-Ellison.

Medición de la gastrinemia

Técnica. La gastrinemia se cuantifica mediante un radioinmunoensayo en ayunas y, a veces, después de una comida estándar. Su tasa normal en ayunas es de menos de 100 pg/mL. La hipergastrinemia debe interpretarse en función de la secreción gástrica ácida, en razón del retrocontrol normal de la secreción de gastrina por el pH gástrico. Por esto es imperativo, ante una hipergastrinemia, practicar la intubación gástrica para el estudio de la secreción gástrica ácida. Está indicada en el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, incluso después de una vagotomía o antrectomía.

Resultados

Hipergastrinemia más aclorhidria = atrofia gástrica (enfermedad de Biermer)

- Hipergastrinemia más secreción ácida gástrica normal o baja =
 - Vagotomía eficaz
 - Tratamiento antisecretor crónico
 - Insuficiencia renal severa

Cuadro 3.1. Secreción ácida en condiciones de normalidad y de enfermedad.

Pacientes	SAB (mmol/h) promedio (rango)	SAM (mmol/h) promedio (rango)	SAP (mmol/h) promedio (rango)
Individuos sanos			
Hombre	2.5 (0–10)	25 (7–50)	35 (10–60)
Mujer	1.5 (0–6)	15 (5–30)	24 (8–40)
Úlcera gástrica			
Hombre	1.5 (0-8)	20 (5-40)	
Mujer	1 (0-5)	12 (3-25)	
Úlcera duodenal			
Hombre	5 (0.1-15)	40 (15-60)	45 (15-70)
Mujer	3 (0.1-15)	30 (10-45)	35 (15-55)
Síndrome de Zollinger-Ellison			
Ambos sexos	40 (10-90)	65 (30-120)	

SAP: secreción ácida basal; SAM: secreción ácida máxima; SAP: secreción ácida pico. Fuente: T Ghosh, DI Lewis, ATR Axon & SM Everett. Review article: Methods of measuring gastric acid secretion. En: Aliment Pharmacol Ther 2011;33:768–781.

- Hipergastrinemia más hipersecreción ácida gástrica =
 - Síndrome de Zollinger-Ellison
 - Estenosis pilórica
 - Úlcera duodenal con hiperfuncionamiento de las células G antrales

Prueba de la secretina

Técnica. Bajo la influencia de la secretina exógena (ChiRhoStim®) intravenosa en bolo (2 UI/kg) o en perfusión continua intravenosa (3 UI/kg/h) la gastrinemia se dosifica en estado basal, luego cada 5 minutos durante 30 minutos; después el bolo cada 15 minutos durante 60 minutos enseguida del inicio de la perfusión intravenosa.

Resultados. La gastrinemia no se modifica, o más bien disminuye, en todas las situaciones normales o patológicas; por el contrario, se eleva en el síndrome de Zollinger-Ellison. La sensibilidad del estudio se aumenta con el de la secreción ácida gástrica.

Grasas fecales

Explora la digestión y la absorción de los lípidos, no permite diferenciar el origen intraluminal del origen parietal.

Resultados. La esteatorrea se define por un peso de grasa en heces mayor de 6 g cada 24 horas.

Interpretación. La esteatorrea implica buscar:

- Deficiencia de lipasa y colipasa o de sales biliares conjugadas.
- Daño parietal difuso del intestino delgado.
- Obstrucción linfática.

Prueba de la D-xilosa

Evalúa la absorción de la D-xilosa, absorbida al 50% en el intestino delgado.

Resultados. Xilosemia normal más de 1.67 mmol/L (0.25 g/L) en la segunda hora. La sensibilidad es de 96% en la enfermedad celiaca.

Interpretación

Esta prueba se altera en caso de:

- Lesiones de la mucosa intestinal que afectan, por lo menos, al intestino delgado proximal.
- Colonización bacteriana crónica del intestino delgado, interesando al menos al intestino delgado proximal.
- Positiva en ausencia de marcada insuficiencia renal crónica; abundante ascitis, estenosis pilórica o ambas.

Un valor aislado de la hipergastrinemia, sin conocimiento de la secreción ácida gástrica, no tiene significado.

En las diarreas motrices la esteatorrea es frecuente pero inferior a 15 g/24 horas.

Con una esteatorrea superior a 30 g/24 horas debe buscarse insuficiencia pancreática, si ésta representa 10% del peso de las heces o un daño difuso del intestino delgado.

Las causas más frecuentes de subestimación de las grasas fecales son la ingesta insuficiente y la recolección incompleta de las heces.

Prueba de Schilling

Explora la absorción ileal de la vitamina B₁₂ ingerida sola o en asociación del factor intrínseco del estómago.

Resultados. La excreción urinaria normal de la vitamina B₁₂ marcada es superior a 10% de la cantidad ingerida en 48 horas.

Interpretación. La mala absorción de la vitamina B₁₂ corregida por la adición del factor intrínseco es el testimonio de carencia de éste (enfermedad de Biermer, gastrectomía).

- La mala absorción de la vitamina B₁₂ no corregida por el factor intrínseco traduce daño parietal en el íleon, colonización bacteriana intestinal o insuficiencia pancreática exocrina severa, donde el estudio se corrige con la administración de extractos pancreáticos.

Prueba con ácido taurocólico marcado con selenio 75

Explora la absorción de las sales biliares en el íleon.

Resultados. Al séptimo día la retención normal es más de 10% de la radioactividad medida el primer día.

Interpretación. Estudio más sensible que el de Schilling, no alterado por la insuficiencia renal o por colonización bacteriana del intestino delgado.

Prueba respiratoria de la lactosa

Explora la absorción de la lactosa.

Resultados. La elevación, entre la primera y la segunda horas, de la concentración del hidrógeno espirado a más de 2 veces la tasa basal o a más de 20 ppm traduce una mala absorción de la lactosa en el intestino delgado.

Prueba respiratoria de la glucosa

Descarta las colonizaciones bacterianas crónicas del intestino delgado.

Resultados. La elevación del hidrógeno espirado a más de dos veces la tasa basal hace positivo el estudio.

Interpretación. Un estudio positivo demuestra colonización bacteriana crónica del intestino delgado con sensibilidad de 80% y especificidad de 75%.

Comida de Lundh

Explora la secreción enzimática pancreática exocrina y, eventualmente, la secreción biliar. En el líquido duodenal se miden las siguientes sustancias:

- Tripsina o quimiotripsina y lipasa.
- Bilirrubina.
- Si es necesario las sales biliares conjugadas y no conjugadas.

Resultados. La concentración normal de enzimas pancreáticas o sales biliares depende de la composición y de la tonicidad de la comida.

- En caso de esteatorrea por insuficiencia pancreática o biliar la concentración de enzimas pancreáticas es inferior a 10% de lo normal y la concentración de las sales biliares conjugadas inferior a 4 mmol/L.
- En caso de asinergia entre las secreciones biliopancreáticas y la comida la mayor parte está desprovista de enzimas y de bilirrubina (y de sales biliares) que no aparecen más que en las últimas muestras.

Aclaramiento de la alfa-1-antitripsina

Sirve para medir las pérdidas proteínicas de origen plasmático.

Resultado. Se expresa en términos de aclaramiento y lo normal es menos de 12 mL en 24 horas.

Dificultades y límites

La alfa-1-antitripsina se destruye cuando el pH es menor de 3; por lo tanto, no puede servir para medir las pérdidas de proteínas plasmáticas intragástricas, excepto:

- Si se suprime la secreción ácida por un inhibidor de la bomba de protones, así la alfa-1-antitripsina fisiológica de origen respiratorio alto y bronquial ya no es destruida en el estómago.
- Si se mide el aclaramiento gástrico de la alfa-1-antitripsina por la intubación gástrica bajo cobertura con ranitidina o un inhibidor de la bomba de protones.
- La dilución de las heces debe ser adecuada para evitar el fenómeno de zona durante la dosificación y tener un resultado falsamente normal. Esto se ve cuando la dosificación se hace por inmunoprecipitación en medio sólido (método de Manzini).

Prueba del cloruro de cromo 51

Método. Sirve para medir el aclaramiento entre radioactividad fecal y plasmática media de las proteínas de origen plasmático catabolizadas en el intestino durante 6 a 10 días.

Resultado. Se expresa en términos de aclaramiento dividiendo la radioactividad fecal media de 24 horas entre la radioactividad plasmática media. Lo normal son menos de 40 Ml en 24 horas.

Indicaciones. *Pérdidas de origen probablemente intestinal.* El aclaramiento de la alfa-1-antitripsina es el método de elección, económico y confiable.

Pérdidas de supuesto origen gástrico

- La medida del aclaramiento de la alfa-1-antitripsina con antiselector gástrico es suficiente si está suficientemente aumentada.

Si no

- Estudio del Cr51Cl3
- En su defecto, medir la aclaración gástrica de la alfa-1-antitripsina.

Bibliografía

1. Rodríguez D, Alfaro A. Revisión Bibliográfica: Actualización de la fisiología gástrica. En: Medicina Legal de Costa Rica, 2010; 27. ISSN 1409-0015.
2. Chiara M, Florenzo M, Michele R, et al. Non-invasive method for the assessment of gastric acid secretion. Acta Biomed 2018; 89 (Suppl 8): 53-57. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7986>
3. Vallot T, et al. Explorations fonctionnelles de la sécrétion gastrique. En: Endocrinología digestiva práctica. Dijon: Ediciones de los Laboratorios Fournier-Thylmer, 1992; 106-112.
4. Ghosh T, et al. Review article: methods of measuring gastric acid secretion. In: Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 76881. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04573.x>
5. Wright TL, Heyworth MF. Maldigestion and Malabsorption. In: MH Sleisenger, JS Fordtran. Gastrointestinal disease, Philadelphia: Saunders, 1989; 263-82.
6. Florent C, et al. Intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1981; 777-80.
7. Florent C, et al. Effet de la pentagastrine et de la cimétidine sur les pertes proteique gastrique au cours des gastropathies axsudatives. Gastroenterol Clin Biol 1985; 9: 27-30.

Capítulo 4

Exploraciones microbiológicas del aparato digestivo

ALEJANDRO E MACÍAS HERNÁNDEZ

Intubación bacteriológica del intestino delgado

Se trata del método de diagnóstico de referencia para la búsqueda de una colonización bacteriana crónica del intestino delgado.

Técnica

La primer asa yeyunal se intuba con una sonda que se coloca con control fluoroscópico. La recolección no debe ser necesariamente protegida, pero para evitar la posible contaminación por bacterias de origen orofaríngeo los primeros mililitros de líquido yeyunal deben eliminarse. La aspiración suave con la jeringa permite recolectar un volumen suficiente de contenido. Se recolecta el líquido en dos tubos estériles, uno de ellos se recubre inmediatamente de aceite mineral estéril, con el fin de obtener una anaerobiosis para la búsqueda de bacterias anaerobias estrictas.

- El estudio en el laboratorio comienza por un examen directo en fresco, luego se hace la coloración de Gram del líquido; esto permite apreciar subjetivamente la abundancia de la flora y de su equilibrio.
- El líquido extraído es enseguida sembrado en medios aerobios y anaerobios, a diluciones sucesivas, con el fin de obtener resultados cuantitativos.
- Cuando la muestra es positiva el polimicrobismo es la regla (5 gémenes bacterianos diferentes en promedio), lo mismo que la coexistencia de bacterias aerobias y anaerobias.

Resultados

El umbral cuantitativo considerado patológico no está bien determinado, varía entre 10^5 y 10^6 unidades formadoras de colonias/mL en función de los autores.

Ventajas

La muestra yeyunal permite el estudio cualitativo y cuantitativo directo de los microorganismos conta-

La intubación bacteriológica, vista su dificultad y su costo, no es más que un examen de segunda intención en casos seleccionados. Actualmente se utiliza poco.

minantes del intestino delgado proximal y permite establecer la sensibilidad a los antibióticos.

Inconvenientes

Se trata de un método invasivo, lo que limita su repetición en el mismo paciente; es largo, fastidioso y costoso.

- La muestra no es más que un reflejo puntual de la ecología bacteriana del intestino delgado proximal. Esta muestra no considere la flora epitelial adherente.
- El trabajo bacteriológico que impone la extracción debe ser riguroso. Los criterios de un estudio patológico no están bien establecidos. El polimicrobismo es la regla; las diluciones, las siembras, los métodos de identificación y los antibiogramas son múltiples, lo que hace de la intubación bacteriológica del intestino delgado un examen de lujo que se usa ya poco.

Análisis bacteriológicos de las heces

Toma de muestra

A partir de la materia fecal colocada en un recipiente limpio se extraen algunos gramos de heces con la ayuda de una espátula y se introducen en un recipiente estéril. Se escoge un fragmento mucoso purulento o sangriento (si existe). En caso de diarrea líquida se ha propuesto la recolección de la muestra sobre papel filtro, aunque es técnica poco usada. Un cepillado rectal o una biopsia de mucosa rectal hecha bajo rectoscopia pueden analizarse al igual que la materia fecal.

El espécimen debe ser inmediatamente llevado al laboratorio o conservado a 4°C por un máximo de 12 horas, con el fin de evitar la desecación, la proliferación de las bacterias comensales y la baja del pH que hace poco efectiva la búsqueda de bacterias con potencial patógeno como *Shigella*, *Campylobacter* y *Salmonella* spp. Si existe mucho retraso en el envío de la muestra al laboratorio es preferible llevar las heces en un contenedor con hielo o, bien, sobre un papel filtro seco o utilizar un medio de transporte.

La solicitud debe contener algunas indicaciones clínicas: edad, regreso de algún país donde las condiciones sanitarias sean deficientes o, eventualmente, coexista fiebre, así como los datos de contacto del clínico. Lo más frecuente es que en la solicitud del estudio no se pueda precisar cuál es la especie bacteriana que se busca, pero algunas veces se puede indicar una búsqueda en particular (coprocultivo de control de curación, búsqueda de portador). Los laboratorios deben procesar las muestras con criterios de microbiología clínica, buscando eventuales patógenos y evitando así el informe de microbiota comensal, toda vez que eso suele inducir el uso innecesario de antibióticos.

Metodología

El examen directo de las heces debe practicarse sistemáticamente en virtud de que permite, en estado fresco y después de la tinción, apreciar el equilibrio de la flora bacteriana, los leucocitos y reconocer algunas bacterias desde su morfología o su movilidad características (*Vibrio* sp, *Campylobacter* sp; aunque esta identificación bacteriana en ningún caso se considera definitiva y debe verificarse por cultivos). La leucocitorrea fecal es un elemento en favor del diagnóstico de una diarrea invasiva, pero ésta no tiene más valor que ser positiva. La búsqueda de sangre en las heces puede ser efectuada utilizando una prueba de guayaco, pero tiene poco valor (actualmente, la búsqueda de sangre en heces tiende a hacerse por métodos inmunológicos para evitar los falsos positivos; se le conoce como "FIT test" por su derivación del inglés *fecal immunological test*).

Coprocultivo

Excepto con indicación precisa del clínico, es el bacteriólogo quien decide la búsqueda a efectuar. Los géneros bacterianos más frecuentemente buscados son: *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*; en condiciones de epidemias se busca también *Vibrio*. Las heces se utilizan tal cual si son líquidas o después de una dilución si son sólidas; debe aclararse que el cultivo de heces sólidas raramente muestra alguna utilidad, excepto para los estados de portador crónico de *Salmonella typhi*. Las heces se siembran en diferentes medios selectivos y las colonias sospechosas son extraídas para la identificación de las características bioquímicas y el estudio de sus antígenos. Se realiza, sistemáticamente, un antibiograma de las bacterias aisladas con potencial patógeno. El tiempo promedio necesario para estos exámenes es de 3 días, aunque deben enviarse reportes preliminares si se detecta una bacteria sospechosa de patogenicidad.

Cuando se busca una cepa de *Clostridioides difficile* es difícil procesarla en cultivo y actualmente se prefiere pedir las toxinas A o B, la prueba GDH (glutamato deshidrogenasa) y las pruebas moleculares. Generalmente, cualquiera de las tres pruebas con resultado positivos se considera de alto valor predictivo de enfermedad intestinal por *C. difficile*.

Escherichia coli es un saprófito de la flora intestinal que solo tiene valor en algunas circunstancias clínicas o epidemiológicas bien precisas: su carácter patógeno, cuando se sospecha, debe ser confirmado por un serotipo o por la puesta en evidencia de sus toxinas, por lo que se necesita un laboratorio especializado para detectar, por ejemplo, el serotipo O157 H7. *Clostridium perfringens* y el *Bacillus cereus* no tiene valor a menos que su concentración sea muy alta, de ahí la necesidad de una cuantificación de los gérmenes, que rara vez se efectúa.

Staphylococcus aureus no tiene valor alguno y por ello no tiene sentido su búsqueda. *Candida albicans* parece no ser importante y suele acaso servir para sospechar uso de antibióticos o inmunosupresión; como quiera que sea, no se acostumbra informar su existencia en los coprocultivos.

En las diarreas agudas presumiblemente infecciosas no se identifica un microorganismo patógeno más que en 20% de los casos, aproximadamente. Para mejorar la rentabilidad es necesario tomar muestras lo más rápidamente posible y, en condiciones especiales (como la gravedad del paciente o en estudios de epidemiología).

Cuando no está prescrito bajo condiciones muy precisas, la rentabilidad del coprocultivo es muy baja (< 5%), lo que lo convierte en uno de los exámenes bacteriológicos con el costo más elevado por cada resultado positivo.

Nuevos métodos de diagnóstico

Se fundamentan en los anticuerpos monoclonales y en las técnicas de hibridación ADN-ADN y ADN-ARN cuya sensibilidad es netamente mayor gracias a la reacción en cadena de la polimerasa. Dicha reacción permite detectar desde la secuencia genómica responsable de la patogenicidad de un microorganismo hasta la producción de una toxina; y ampliarla muy rápidamente con el fin de permitir su detección mediante las características de los ácidos nucleicos. Estas técnicas son directamente aplicables sobre las muestras fecales y permiten evidenciar, en pocas horas, un microorganismo sin necesidad de cultivarlo, no solo bacterias sino virus y protozoarios. Estos métodos, en su mayoría, se han vuelto cada vez mejores y ahora son confiables.

La relación costo-eficacia del coprocultivo sistemático es deficiente. Incluso, en muchos casos la selección de las indicaciones deja escapar el diagnóstico etiológico.

La coexistencia de *Staphylococcus* o de *Candida albicans* en las heces generalmente carece de significado patógeno.

Cada vez tienden a hacerse más pruebas moleculares en sustitución de los coprocultivos en el estudio de la diarrea aguda.

La utilización reciente, por hibridación, de las características del ARN ribosomal, más que de ADN, representa un gran progreso puesto que vuelve inútil la etapa de amplificación genómica y disminuye de manera considerable los riesgos de contaminación; además, la señal es cuantificable, lo que es particularmente interesante para los estudios clínicos y epidemiológicos. Estas nuevas técnicas rápidas, sensibles y específicas parecen muy prometedoras. Se usan cada vez más las pruebas moleculares que identifican bacterias, virus y parásitos con alta sensibilidad y especificidad. Si bien su costo es mayor, su rentabilidad puede resultar superior si se considera el valor por prueba positiva. Ejemplos de estos estudios son los de la plataforma Filmarray (BioMérieux) que permite detectar no solo la mayoría de las bacterias, sino también los virus y los protozoarios que causan diarreas.

Coprología parasitaria

Este examen permite evidenciar e identificar los parásitos animales o vegetales que habitan en el tubo digestivo del ser humano. Para la calidad de este examen deben respetarse tres grandes principios que requieren la colaboración estrecha entre el químico bacteriólogo y el médico prescriptor.

Para poder evidenciar cada parásito se necesita una técnica adaptada específicamente. El bacteriólogo debe disponer de elementos de orientación en la elección de técnicas. Los principales elementos son:

- El origen geográfico del enfermo
- Lo esencial de los signos clínicos
- Los resultados de los otros exámenes paraclínicos

- El conocimiento de una terapia reciente o en curso

En ausencia de estos datos fundamentales el bacteriólogo no podrá hacer más que un examen que suele carecer de valor.

Extracción de las heces

La extracción de las heces se hace mejor en el laboratorio. Cuando esto no es posible es necesario respetar los principios siguientes: la muestra de las heces deben llegar lo más rápidamente posible al laboratorio, en particular para la búsqueda de protozoarios. El uso de procedimientos de conservación es paliativo; en este caso las heces no se deben enfriar mucho y se necesita, algunas veces, un dispositivo que conserve su temperatura a 37 °C. En todos los casos una pequeña parte de las heces (algunos gramos) debe ser fijada en cuanto sea emitida, generalmente en una mezcla de mertiolate-yodo-formaldehído. Esta mezcla sirve, de igual manera, para la fijación de extractos de moco obtenidos bajo rectoscopia.

Resultados negativos

Un resultado negativo aislado no tiene ningún valor de eliminación; por ello se prescriben tres exámenes coprológicos con algunos días de intervalo (y no necesariamente “tres días consecutivos”) después de la preparación correcta del enfermo. Actualmente, se usan con cada vez mayor frecuencia las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos mencionadas en el inciso anterior, que permiten identificar los siguientes parásitos intestinales con alta sensibilidad y especificidad: *Cryptosporidium* sp, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. Además, ahora se dispone de pruebas de tipo inmunológico, como de Elisa, con alta sensibilidad y especificidad para la detección de antígenos de *Giardia* o *Cryptosporidium*.

La preparación del enfermo para el examen parasitológico de las heces es indispensable por el riesgo

Un examen parasitológico de las heces no es confiable sin la información precisa que permita dirigir la investigación hacia el o los agentes patógenos y sin las óptimas condiciones de recolección.

En caso de negatividad de un primer examen la búsqueda de parásitos debe repetirse dos veces más con algunos días de intervalo.

Ante las limitaciones de los estudios parasitológicos convencionales hay una tendencia a las detecciones por técnicas inmunológicas o de ácidos nucleicos.

de obtener un falso negativo. Las principales causas de error a suprimir en los tres días precedentes al examen son:

- Ingestión de compuestos farmacéuticos opacos no absorbibles (carbón vegetal, sales de magnesio).
- Ingestión de productos opacos utilizados para los exámenes radiológicos y las sustancias grasas, sobre todo los aceites laxantes y los supositorios.
- Las dietas ricas en residuos.

Bibliografía

1. Girard-Pipau FR, Rambaud JC, Pérol Y. Ecologie microbienne du jéjunem supérieur normal et pathologique de l'homme. *Med Mal Inf* 1981; 4: 238-248.
2. Golvan YJ. Coprologie parasitaire. En: YJ Golvan, P Ambroise-Thomas. *Les nouvelles techniques en parasitologie*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1986; 7-101.
3. Mapstone NP, Quirke P. Molecular biology and infection of the gut. *Gut* 1992;33:1441-1443.
4. Kotgire SA. Microbiological stool examination: Overview. *J Clin Diagnost Res* 2012; 403
5. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 331-51. <https://doi.org/10.1086/318514>

Capítulo 5

Estudios funcionales de las heces

ALEJANDRO E MACÍAS HERNÁNDEZ

Osmolaridad, electrólitos y espacio osmótico fecal

Estos parámetros se determinan en el agua extracelular fecal obtenida por centrifugación de las heces diarreicas o, en el sujeto sin enfermedad, por diálisis *in vivo*.

Osmolaridad

La osmolaridad normal de las heces *in vivo* es de 380 mOsm/kg.

- En caso de diarrea, como quiera que ésta sea, la osmolaridad de las heces, inmediatamente después de ser emitidas, es de 300 mOsm/kg. La conservación de las heces, incluso en el refrigerador, aumenta su osmolaridad debido a la fermentación *in vitro* de los residuos glucídicos.
- Así, en la determinación del espacio osmótico hay que utilizar la osmolaridad teórica de 300 mOsm.

- Si la osmolaridad real se midió después de la conservación *in vitro* una gran hipertonidad traduce malabsorción glucídica.
- El pH fecal normal es 7.
- Su caída no tiene valor (fermentación), excepto cuando ésta se determina inmediatamente después de la obtención.

Electrólitos

Heces normales:

- Sodio 10 a 30 mEq/L
- Potasio 80 a 100 mEq/L

Espacio osmótico

Se define por la diferencia entre la osmolaridad teórica de 290 y el producto $[Na + K] \times 2$ (cationes principales + aniones obligatorios).

- Orificio aniónico = $290 - 2 (Na + K)$.
- Es normalmente $\leq 50-120$.

- El exceso de un soluto osmótico activo en las heces (azúcares residuales no absorbidos, ácidos grasos de cadena corta en la fermentación, Mg, SO₄, PO₄) no modifica la osmolaridad total, pero hace bajar las concentraciones de sodio y potasio, lo que aumenta el espacio en las diarreas osmóticas.
- Una diarrea secretora no modifica el espacio osmótico.

Errores

La ausencia de medida osmótica real puede hacer interpretar inadecuadamente una diarrea ficticia por incorporación de agua o de orina en las heces.

- Ésta debe por lo tanto realizarse extemporáneamente para evitar la fermentación *in vitro*, fuente de hiperosmolaridad.

Prueba de sangre oculta en heces

La prueba de sangre oculta en heces (SOH) se ha propuesto por décadas en el estudio de un diagnóstico diferencial de múltiples pólipos adenomatosos y de cáncer colorrectal, para establecer correctamente las indicaciones de la colonoscopia. En el pasado se utilizaron distintas técnicas, como la del Guayaco, pero por su poca especificidad se sustituyeron por técnicas inmunológicas o inmunoquímicas que detectan solo la sangre humana por anticuerpos (prueba inmunológica fecal; FIT). De este modo, se evitan las restricciones de dieta de carnes que tradicionalmente exigía la prueba.

Técnica

Las heces se colocan en un recipiente antes de que entren en contacto con el agua del inodoro porque la hemoglobina puede afectarse por los desinfectantes para el baño y los resultados podrán alterarse. Para mayor sensibilidad, la recolección debe repetirse en días diferentes.

Conducta a seguir

Sangre oculta, prueba FIT negativa: repetir el estudio todos los años.

- Prueba FIT positiva. **Figura 5.1.**

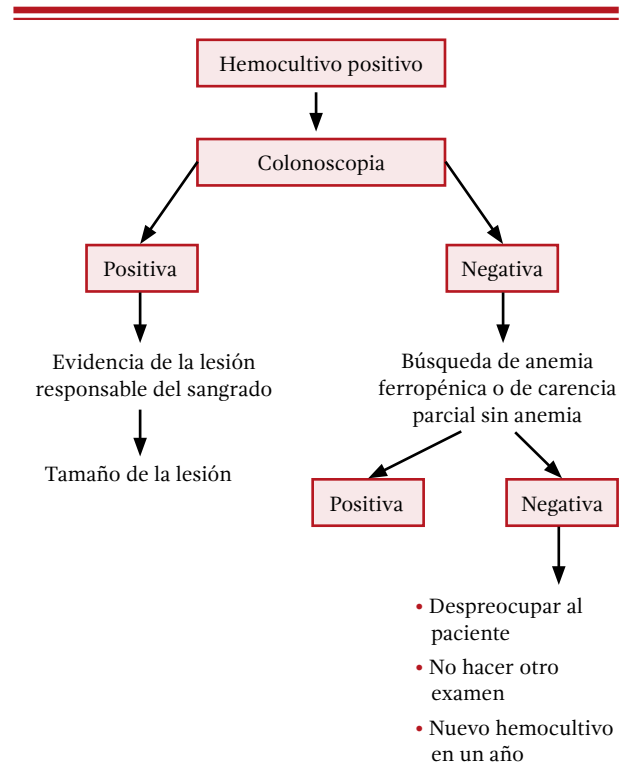


Figura 5.1. Conducta a seguir ante una prueba inmunológica fecal positiva.

Bibliografía

1. Ahlquist DA. Approach to the patient with occult gastrointestinal bleeding. En: T Yamada. Textbook of gastroenterology. Philadelphia, JB Lippincott, 1991; 716-733.
2. Ehever AJ. Fecal Osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. Gastroenterology 1992; 103: 545-551.
3. Lance P. Fecal occult blood test. What's new? Gastroenterology 1993; 104: 1852-1854.
4. Ou CH, Kuo FC, Hsu WH, Lu CY, et al. Comparison of the performance of guaiac-based and two immunochemical fecal occult blood tests for identifying advanced colorectal neoplasia in Taiwan. J Dig Dis. 2013;14:474-83. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12077>

Capítulo 6

Exploraciones gammagráficas

LUIS RUÍZ MONTERRUBIO

El diagnóstico y seguimiento de las alteraciones del sistema digestivo mediante métodos de medicina nuclear e imagen molecular tienen una gran importancia porque aportan abundante información y cuentan con altos porcentajes de sensibilidad y especificidad, gracias a que evalúan la función de uno o varios órganos de manera no invasiva. Por lo anterior, son seguras para los pacientes y, puesto que los radiofármacos siguen una ruta metabólica específica, proporcionan información funcional única, que no es posible obtener con ningún otro método; además, el porcentaje de efectos adversos es significativamente bajo.

Los radiofármacos son macromoléculas que constan de un isótopo radiactivo y una molécula de interés biológico, que es la responsable de conducir el isótopo al sitio de interés, mientras que el isótopo será detectado por la gammacámara. Los isótopos más comunes en el diagnóstico médico por gammagrafía son el tecnecio noventa y nueve metaestable (^{99m}Tc), el indio 111 (^{111}In), el galio 67 (^{67}Ga) y, para el caso de las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), flúor 18 (^{18}F), galio 68 (^{68}Ga) y, más recientemente, cobre 64 (^{64}Cu). Con los actuales avances de la tecnología es

posible combinar las imágenes funcionales de gammagrafía con las imágenes anatómicas seccionales (tomografía helicoidal multidetector o resonancia magnética) en un mismo estudio híbrido: imágenes de tomografía por emisión de fotón único fusionadas con imágenes de tomografía helicoidal convencional (SPECT/CT) o imágenes de tomografía por emisión de positrones con imágenes de tomografía convencional o, incluso, de resonancia magnética (PET/CT o PET/RM).

Gammagrafías con sulfuro coloidal y con eritrocitos marcados con tecnecio 99

Representan los métodos gammagráficos más comunes para la identificación del sitio de origen de una hemorragia en el sistema digestivo. Cuando el coloide de azufre (también llamado sulfuro coloidal) radiomarcado con ^{99m}Tc se administra por vía intravenosa, es extraído de la circulación por el sistema reticuloendotelial en la glándula hepática, el bazo y la médula ósea. Si hay hemorragia activa, el

radiofármaco llega a la luz intestinal. Este proceso continúa con cada recirculación sanguínea, lo que disminuye la actividad de los tejidos de fondo y permite hacer más evidente el sitio de la hemorragia; sin embargo, esto mismo puede dificultar la interpretación de las imágenes, pero permite ubicar un sangrado intermitente.

El gammagrama con eritrocitos marcados permite la obtención de imágenes de manera más tardía que cuando se utiliza el sulfuro coloidal, aunque siempre limitado por la vida media del tecnecio (6 horas) y la estabilidad y efectividad con la que se une a los eritrocitos. Es posible, incluso, adquirir imágenes hasta 24 horas después de la inyección del trazador.

Estos procedimientos permiten la detección de hemorragias discretas desde 0.05 mililitros por minuto, por lo que es más sensible que la arteriografía. Está demostrado que solo son necesarios 2 a 3 mL de sangre extravasada para ser detectada. En ambos casos es necesario que exista sangrado activo en el momento del estudio, por lo que un estudio negativo no descarta el antecedente de hemorragia, ni su futura existencia. En la práctica, la sensibilidad de los gammagramas con sulfuro coloidal y con eritrocitos marcados es cercana al 95%. Si el sangrado es evidente (hemorragia visible clínicamente y caída del hematocrito), ésta es dos veces más sensible que la arteriografía, que es casi siempre negativa si el gammagrama lo es también.

La detección de un sangrado por gammagrafía con sulfuro coloidal tiene un valor pronóstico interesante. También es necesario tener en cuenta que, ante la sospecha de hemorragia, el gammagrama con eritrocitos radiomarcados debe practicarse antes de una arteriografía, por los falsos negativos que pueda inducir la administración del medio de contraste.

La sensibilidad de los eritrocitos radiomarcados es casi nula ante una anemia por deficiencia de hierro sin sangrado evidente, pero, en general, la sensibilidad y la especificidad son mayores que los procedimientos con coloide de azufre.

Para ambos estudios se administran entre 370 y 740 MegaBecquerels (MBq) del radiotrazador, se obtienen imágenes dinámicas del flujo sanguíneo durante el primer minuto y, posteriormente, imágenes secuenciales del abdomen durante 59 minutos más. Las imágenes estáticas en distintas proyecciones ayudan a aclarar dudas en regiones con concentración sospechosa del radiofármaco. Cuando se adquieren imágenes tomográficas híbridas con la combinación de tomografía por emisión de fotón único y tomografía helicoidal (SPECT/CT), los valores de sensibilidad y especificidad se elevan y se acercan al 100%.

Gammagrafía con pertecneciato

Representa el método de elección para la detección de mucosa gástrica ectópica, como en los casos de divertículo de Meckel o duplicaciones intestinales. El pertecneciato, es captado por las células secretoras de mucina. Para su realización es necesario el ayuno de, al menos, 6 horas, con el fin de reducir el tamaño del estómago, así como evitar los estudios baritados por 4 días previos. Se inyectan por vía intravenosa 555 MBq de pertecneciato de tecnecio ($^{99m}\text{TcO}_4$) e inmediatamente se adquieren imágenes de flujo durante un minuto, al final se obtienen imágenes secuenciales por una hora.

El divertículo de Meckel se observa como una zona focal de concentración del radiotrazador, frecuentemente localizada en la fosa ilíaca derecha. Esta zona aparece entre los primeros cinco o diez minutos del estudio y la concentración se incrementará en función del tiempo. En caso de duda deben adquirirse imágenes adicionales en proyecciones oblicuas para descartar que se trate de otra estructura, como la vía urinaria o el duodeno. Las imágenes híbridas con SPECT/CT incrementan sustancialmente la posibilidad de localizar la anomalía.

Las duplicaciones intestinales pueden encontrarse en el mediastino. Cuando se localizan en el abdomen pueden confundirse con un divertículo de Meckel. En otros casos pueden identificarse antros gástricos retenidos, consecuencia de procedimientos quirúrgicos o, también, esófago de Barrett. Los valores de sensibilidad y especificidad varían de 63 a 85% y de 90 a 95%, respectivamente.

Gammagrafía con leucocitos marcados con ^{111}In y rastreo corporal con ^{67}Ga

Los procedimientos scintigráficos con leucocitos marcados y con galio 67 están indicadas en la búsqueda de procesos infecciosos. Los estudios con leucocitos marcados con indio 111 se basan en la migración de las células blancas autólogas que se radiomarcadas mediante un proceso complejo que requiere equipamiento especial y que, muchas de las veces, se lleva a cabo en un lugar distinto a donde se adquieren las imágenes, lo que incrementa significativamente el costo. Luego de marcarlas, las células blancas se reinyectan al paciente y las imágenes deben obtenerse a las 4 horas para la búsqueda de abscesos o enfermedad inflamatoria intestinal, en cuyo caso, los resultados correlacionan

adecuadamente con los datos endoscópicos. Las imágenes de 24 horas se reservan para verificar los hallazgos iniciales y para la búsqueda de otros procesos inflamatorios infecciosos. Debido a la función habitual de los glóbulos blancos, los reportes del estudio pueden ser muy dispares, con una gran variedad de falsos positivos y negativos, así como también de elevada posibilidad de reacciones adversas, como las alergias. Sin embargo, la sensibilidad del método para los abscesos puede ubicarse entre 85 y hasta el 95%. Tiene la gran ventaja, en comparación con el galio, de que su eliminación no pasa por el abdomen.

El citrato de galio 67 tiene un comportamiento similar al hierro: se acumula en los procesos infecciosos y tumorales en el hígado, el bazo y la médula ósea. Su eliminación por la orina durante las primeras 24 horas y la excreción intestinal tardía complican las imágenes abdominales. Para la toma de las imágenes, el radiofármaco debe administrarse con, al menos, 24 horas de anticipación, idealmente 48 y para elevar la sensibilidad y especificidad de la exploración, obtener imágenes híbridas SPECT/CT.

Exploraciones con análogos de somatostatina

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos que se produce en el hipotálamo, la hipófisis, el tronco encefálico, el tubo digestivo y el páncreas. Funciona como neurotransmisor en el sistema nervioso central y fuera de él, como hormona liberadora de insulina, gastrina, secretina y glucagón, principalmente. La octreotida es un péptido sintético con alta afinidad por los receptores de somatostatina y puede ser marcada con una variedad de radioisótopos, tanto de medicina nuclear convencional (^{99m}Tc , ^{111}In), como de PET (^{68}Ga -DOTA) para el estudio de neoplasias de origen neuroendocrino. Después de la inyección intravenosa de la octreotida marcada con tecnecio o indio se adquieren imágenes de la región de interés o rastreos corporales totales las 4 y a las 24 horas. La posibilidad de radiomarcarse la octreotida con tecnecio hace más asequible el estudio y facilita la disponibilidad de la técnica. Cuando se emplean isótopos emisores de positrones, la adquisición de imágenes se realiza a los 60 minutos.

La gammagrafía con octreotida y tecnecio o indio es superior a la que utiliza yodo 123 por la desaparición de la circulación mucho más lenta que ésta

última, de la menor radioactividad corporal residual disminuyendo el ruido de fondo, la eliminación renal preferencial y, por tanto, mínimo ruido de fondo intestinal.

Cuando se trata de tumoraciones gastroenteropancreáticas, la sensibilidad de las exploraciones con indio 111 se ubica entre 80 y 94% (gastrinoma, carcinoide, etc.), es mayor para la enfermedad metastásica que para la primaria. El PET/CT eleva las cifras y las ubica entre 82 y 100%, al emplearse ^{68}Ga -DOTA-octreotida, gracias a la elevada resolución espacial de la tomografía y el PET.

Gammagrafía esofágica

Permite complementar la manometría y visualizar la progresión del bolo deglutido y estudiar su cinética de paso en el conducto esofágico. Evidencia, por lo tanto, los trastornos de la motilidad esofágica y los efectos de los tratamientos aplicados. Para realizarla, el paciente ingiere, habitualmente, un líquido marcado con un elemento no absorbible por el tubo digestivo, como el coloide de azufre con tecnecio (500 mCi a 1 mCi incorporados en 10 o 20 mL de agua). Un medio tazón semilíquido o semisólido (huevo revuelto marcado con tecnecio o un emparedado) permite evaluar mejor las anomalías del peristaltismo esofágico.

La adquisición de las imágenes se inicia inmediatamente después de la ingestión del material marcado, con *frames* inferiores a un segundo durante un lapso de 30 a 60 minutos. Todo ese tiempo el paciente permanece recostado en la gammacámara.

Si se toma la manometría como referencia, la sensibilidad de la gammagrafía es superior a 90% para las disfunciones esofágicas y superior a 95% para las alteraciones primarias de la motilidad. Se trata, entonces, de un método cuantitativo que permite evaluar con precisión el funcionamiento del esófago de la manera más fisiológica posible.

Gammagrafía gástrica

El gammagrama es el método de referencia de la exploración de la motilidad y el vaciamiento gástricos en la práctica clínica. El vaciamiento de los líquidos y de los sólidos se estudia simultáneamente, pueden estar alterados el uno o el otro de forma aislada, según la localización predominante de la enfermedad y a nivel del antro o del fondo gástricos.

Las comidas deben ser fisiológicas, se caracterizan por su composición proteica y calórica. El estudio puede medir la velocidad de vaciamiento de sólidos

o líquidos con sulfuro coloidal o ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA). En la actualidad se usa poco el indio 111 para la realización de estos estudios. La comida se ingiere en 10 minutos después de una noche de ayuno.

Las imágenes obtenidas (en proyecciones anterior y posterior) deben tomarse lo más rápido posible después del fin de la comida, con el paciente sentado o recostado según la posibilidad de la gammacámara.

La frecuencia de toma de imágenes varía en función de la enfermedad estudiada (alrededor de cada 10 a 20 minutos) y la duración total del estudio es de al menos, una hora.

El resultado permite adquirir dos curvas de vaciamiento gástrico: una para los sólidos (lineal) y otra para los líquidos (exponencial). Pueden calcularse diferentes parámetros: tiempo medio de vaciamiento, el vaciamiento gástrico a 120 minutos, que corresponde a la proporción de comida radiomarcada que permanece en el estómago 2 horas después de la ingesta. El tiempo de tránsito medio que corresponde a la duración media de ocupación gástrica de una fracción representativa de la comida radiomarcada.

El estudio está indicado en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome dispéptico, sospecha de gastroparesia diabética, trastornos posquirúrgicos (síndrome de estasis y de dumping), reflujo gastroesofágico y la pseudo-obstrucción intestinal crónica.

Tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con fluorodesoxiglucosa (FDG)

La ^{18}F -fluoro-2-desoxiglucosa (^{18}F -FDG) es una molécula de glucosa modificada. Al inyectarse por vía intravenosa es captada por las células que consumen gran cantidad de glucosa, pero no se cataboliza y se acumula dentro de ellas. La radioactividad local refleja el consumo de glucosa celular y permite la detección de los sitios tumorales neoplásicos o inflamatorios, donde la concentración intracelular de glucosa radiactiva es anormalmente alta.

La inyección intravenosa de alrededor de 10 mCi de fluorodesoxiglucosa radiomarcada se efectúa en pacientes con 6 horas de ayuno, en reposo y con una temperatura cálida. La adquisición de imágenes se efectúa 45 a 90 minutos más tarde, después del vaciamiento de la vejiga; el paciente permanece durante este tiempo en reposo absoluto.

Idealmente, debe suspenderse la quimioterapia por lo menos 4 semanas antes y la radioterapia, al menos, 2 meses antes. La corteza cerebral, donde la

glucosa es el principal sustrato energético, se visualiza de forma intensa, al igual que el hígado, el bazo, el conducto intestinal, las glándulas salivales y los testículos. De forma menos intensa, los músculos, la faringe y la médula ósea. La eliminación se da por vía urinaria, por lo que los riñones y la vejiga también son visibles en el rastreo. Los sitios tumorales se muestran como un foco de incremento intenso en la concentración del trazador.

Los tumores agresivos o mal diferenciados concentran el fármaco con mayor intensidad que los bien diferenciados, por lo que representa un excelente método de estudio no invasivo para los tumores de comportamiento maligno. Por el contrario, la poca afinidad de la FDG por los tumores benignos o de crecimiento lento, es una causa frecuente de falsos negativos. La diabetes, pero en general la hiperglucemia, disminuye la sensibilidad del estudio.

Los falsos positivos están, generalmente, ligados a una mala interpretación de zonas de captación fisiológica o a procesos hipermetabólicos no malignos que pueden concentrar la fluorodesoxiglucosa, como algunos tumores benignos, zonas cicatriciales después de una intervención quirúrgica o, sobre todo, procesos infecciosos o inflamatorios.

Todas las neoplasias del sistema digestivo son susceptibles de ser evaluadas por PET/CT con FDG. La utilidad en tumores de origen neuroendocrino es reducida y se prefieren los análogos de somatostatina. Su indicación a pacientes con tumores esofágicos y gástricos es fundamental para la estadiación, no así en carcinomas colorrectales. El seguimiento, pero, sobre todo, la evaluación de las recidivas representa la indicación adecuada para la identificación del sitio de afectación. La posibilidad de localizar adenopatías metastásicas lo hace muy atractivo para la enfermedad esofágica inicial, así como la búsqueda de depósitos secundarios en enfermedades de colon y recto. De la misma manera, el PET/CT con FDG puede evidenciar lesiones hepáticas hipermetabólicas, aun cuando no sean visibles en la tomografía y que corresponden con metástasis incipientes, pero susceptibles de ser tratadas y reducir la morbilidad de los pacientes.

Aunque el PET/CT es el estudio de imagen molecular más novedoso, no es el de elección en todos los escenarios de la enfermedad digestiva. La función de cada uno de sus órganos es diferente y puesto que se cuenta con una variedad de radiofármacos, puede evaluarse la de cada uno de manera específica.

Los procedimientos de imagen molecular siguen vigentes y aunque hay algunos que no han teni-

do cambios o evoluciones en muchos años, siguen siendo extremadamente útiles y, en muchos casos, patrones de referencia para algunas enfermedades.

Bibliografía

1. Jian R, Ruskone-Fourmestreaux A. Pathologie digestive. A: Explorations isotopiques du tube digestif, En: Y Najean. Médecine nucléaire. París: Ellipses, 1989; 335-56.
2. Krenning EP, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-Phe-1 octreotide in man: metabolism, dosimetry, and comparison with Iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992; 5: 652-58.
3. Lamberts SWJ, et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323:1246-49.
4. Ziessmann HA, et al. Nuclear medicine: The requisites in Radiology. Elsevier, Madrid. 2007.
5. Quiroga-Gómez M. et al. Hemorragia digestiva: papel de la Radiología. *Radiología* 2011;53 (5): 406-20.
6. Quintana-F JC. Imágenes moleculares por análogos de somatostatina. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2012; 5 (2).
7. Solnes LB, Sheikhabaei S, Ziessman A. Nuclear scintigraphy in practice: Gastrointestinal motility. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211 (2): 260-66. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19787>
8. Reilley, et al. Dynamic esophageal scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1982;10(2): 71-74.
9. Odunsi S, Comilleri M. Selected interventions in Nuclear Medicine: Gastrointestinal motor functions. *Semin Nucl Med* 2009; 39 (3): 186-94. <https://doi.org/10.1053/j.seminuclmed.2008.11.002>
10. Cong L, Wang S, Gao T, Hu L. The predictive value of 18F-FDG PET for pathological response of primary tumor in patients with esophageal cancer during or after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46 (12):1118-26. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw132>

SEGUNDA PARTE

SINTOMATOLOGÍA

Capítulo 7

Síntomas y síndromes

JOSÉ ÁNGEL CÓRDOVA VILLALOBOS

Disfagia crónica

Síntoma definido por una sensación de detención de los alimentos sólidos, líquidos, o ambos, de intensidad variable, permanente o intermitente. Es testimonio de un daño orgánico o funcional del esófago.

Características

Disfagia mecánica: progresiva, para los sólidos y luego para los líquidos.

- Disfagia funcional: intermitente, paradójica, antigua, asociada con reflujo gastroesofágico o con un trastorno de la motilidad.

Repercusión

Alteración del estado general con adelgazamiento, sin anorexia.

Intento de clasificación

Solo la endoscopia permite diferenciar rápidamente la disfagia por obstáculo extrínseco o intrínseco de la disfagia funcional.

Cómo orientar el estudio etiológico

Etiología: ver el **Cuadro 7.1**.

- Diagnóstico: a todo paciente con disfagia debe practicársele una endoscopia alta; sin que ello desplace al examen clínico completo.

Interrogatorio:

- Intoxicación alcohólica o tabáquica.
- Antecedente de cáncer otorrinolaringológico, enfermedad neurológica, esclerodermia, ingestión de cáusticos.
- Antecedente de reflujo gastroesofágico.
- Fecha de inicio, características y modo de evolución de la disfagia.
- Problemas otorrinolaringológicos asociados.
- Alteración del estado general.

Examen físico

Adenopatías cervicales o subclaviculares.

- Hepatomegalia tumoral.

Las conclusiones de los exámenes clínico y endoscópico se resumen en el **Cuadro 7.2**.

El examen clínico permite prever correctamente la causa (o grupo de causas) de una disfagia en 80% de los casos.

A todo paciente con disfagia o sospecha de ésta debe practicársele una endoscopia esofagogástrica.

Cuadro 7.1. Causas de disfagia crónica.

Causas orgánicas
<i>Obstáculo intrínseco</i>
Cáncer del esófago
Estenosis péptica del esófago
Esofagitis cáustica, posradiación, infecciosa
Esofagitis eosinofílica
Diafragma (síndrome de Kelly-Paterson, anillo de Schatzki)
Esclerodermia
Amiloidosis
<i>Obstáculo extrínseco</i>
Tumor mediastinal
Tumor bronquial
Divertículo de Zencker
Disfagia lusoria
Causas funcionales
Acalasia del esfínter esofágico inferior
Pseudoacalasia
Enfermedad de espasmos difusos
Problemas motores secundarios a una enfermedad neurológica central o periférica

Tratamiento

- Etiológico, curativo o paliativo.

Dolores torácicos esofágicos

Los dolores torácicos son preocupantes porque evocan una posible afección coronaria. Los dolo-

res toracoesofágicos tienen una importante repercusión funcional y física que contrasta con el buen pronóstico vital. Los problemas motores esofágicos, el reflujo gastroesofágico y el esófago “irritable”, aislados o en asociación, pueden ser responsables de este tipo de dolores. Su frecuencia se cuestionó recientemente en favor del angor microvascular.

Circunstancias del diagnóstico

Ningún signo clínico es específico. El dolor es retroesternal o en la base del tórax, de tipo variable. Puede haber todos los elementos característicos de un dolor constrictivo coronario que se alivia con derivados nitrados. En el dolor torácico de origen esofágico pocas veces se encuentra la irradiación braquial. Algunos signos asociados que evocan un origen esofágico son:

- Disfagia.
- Síntomas del reflujo gastroesofágico que desencadenan manifestaciones dolorosas por la ingestión de una comida, de agua helada o por la postura.
- Sin relación con el esfuerzo o la actividad física.

Métodos de diagnóstico

Es indispensable descartar una coronariopatía mediante:

- Electrocardiograma basal.
- Electrocardiograma de esfuerzo.
- Gammagrafía cardiaca y coronariografía (cuando sea necesario).
- Entre 10 y 30% de los enfermos explorados con estos exámenes, por dolores anginosos típicos, no tienen anomalía coronaria por lo que deben efectuarse exploraciones esofágicas.
- Con frecuencia la endoscopia se reporta con normalidad o, si acaso, una esofagitis, argumento indirecto de peso a favor de un reflujo

Cuadro 7.2. Diagnóstico etiológico de la disfagia.

Alteración	Anamnesis	Examen clínico	Endoscopia	Tomografía torácica	Ecoendoscopia	Manometría	Medición del pH
Cáncer del esófago	+	±	+				
Estenosis péptica	+	-	+				
Reflujo gastroesofágico sin estenosis	+	-	+			+	+
Problemas motores del esófago	+	-	-			+	±
Patología mediastinal	+	±	±	+	+		

gastroesofágico, lo que elimina la posibilidad de un cáncer esofágico.

La manometría esofágica de corta duración tiene una sensibilidad de alrededor del 35%. Las anomalías observadas son:

- Esófago de cascanueces (50%) donde el origen del dolor es cuestionable.
- Anomalías inespecíficas (35%).
- Enfermedad de espasmos difusos (10%).
- Acalasia del esfínter esofágico inferior (5%).

Las pruebas de provocación tienen por objetivo reproducir el dolor del enfermo. La prueba de Bernstein es la más antigua (sensibilidad 80%, pero baja especificidad). La prueba del edrofonio (Tensilon®) tiene sensibilidad entre 20 y 30% y especificidad del 100%. La prueba de distensión por balón tiene sensibilidad del 50% y especificidad del 100% para la detección del esófago irritable.

- Pueden practicarse registros pHmétricos y manométricos simultáneos de 24 horas, ambulatorios, con la posibilidad para el paciente de hacer una señal al momento del dolor. La prueba es positiva cuando el dolor se asocia con una anomalía.
- La descripción del angor microvascular debe hacer reevaluar el papel del sufrimiento miocárdico en los dolores.

Tratamiento

De una enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Si existen problemas motores:

- Derivados nitrados: dinitrato de isosorbide (30 a 40 mg al día).
- Antagonista cálcico: nifedipina (30 a 40 mg al día); diltiazem (180 mg al día).
- Antidepresivos (trazodona, imipramina) con un éxito relativo en el esófago irritable, en espera de los inhibidores específicos de la hipersensibilidad visceral.

El tratamiento de los problemas motores es, con frecuencia, poco eficaz pero el enfermo, que temía un angor, suele estar tranquilo y soporta mejor sus molestias; en caso necesario estará justificada la indicación de un ansiolítico. Por lo tanto, el punto esencial es tranquilizar al enfermo en relación con el origen y pronóstico de sus dolores.

Un buen análisis semiológico de los dolores abdominales evita, frecuentemente, múltiples exámenes complementarios.

Dolores abdominales agudos

Representan alrededor del 25% de las consultas en un servicio de Urgencias. Una de las características de los dolores abdominales que puede complicar su diagnóstico etiológico es la imprecisión de su localización. La región donde el dolor se percibe es el reflejo de las características de los nervios aferentes que inervan la estructura dañada. Por esto muchos de los dolores digestivos se perciben en la parte media (inervación bilateral simétrica) aunque pueden tener un predominio unilateral. Las partes donde los nervios aferentes entran en la médula espinal determinan la localización y la altura del dolor: torácico, abdominal, o ambos. Cuando el peritoneo parietal, que rodea al órgano o al peritoneo parietal a distancia, se daña por un proceso mórbido, su inervación somática, predominante, localiza el punto preciso del dolor.

El dolor irradiado se asocia con un dermatoma donde las raíces nerviosas entran en el mismo nivel de la médula espinal que las de la estructura abdominal o torácica implicada. Esto resulta en un dolor a distancia del órgano dañado, dolor sordo, quemante, percibido a la proximidad de la piel. Puede asociarse con una hiperestesia cutánea y defensa muscular.

Interrogatorio

Localización. Los **Cuadros 7.3A-B** ofrecen el asiento del dolor visceral en función de los niveles espinales de entrada de una protoneurona aferente. El dolor proyectado, eventual, se sitúa en torno de los dermatomas correspondientes a los mismos segmentos espinales. La estimulación del peritoneo por el proceso (vesícula, apéndice, perforación de un órgano hueco) puede, de inicio o, secundariamente, dar la localización del dolor. Existen múltiples variaciones individuales de la inervación visceral.

Cuadro 7.3A. Reglas generales de la localización de los dolores viscerales abdominales.

Origen embriológico	Estructuras adultas	Segmentos espinales	Localización dolorosa
Intestino primitivo anterior	Esófago distal, estómago proximal, duodeno, hígado y vías biliares	D5- D6 a D8-D9	Entre el apéndice xifoideos y el ombligo
Intestino primitivo medio	Intestino delgado, apéndice, colon derecho	D8-D11 a L1	Periumbilical
Intestino primitivo posterior	Colon izquierdo	D11-L1	Entre el ombligo y el pubis

Características subjetivas (tipo e intensidad). Son las más difíciles de precisar y, para una misma afección, existen múltiples variables de un enfermo a otro.

Características temporales. El modo y las circunstancias de inicio, el horario asociado, la duración del dolor, la noción de episodios idénticos anteriores (cólicos biliares, periodicidad del síndrome ulceroso) son nociones importantes para el diagnóstico.

Cuadro 7.3B. Localización inicial del dolor.

Localización	Frecuencia (%)	Enfermedad
Hipocondrio derecho	11.5	Biliar Pancreatitis aguda Úlcera gastroduodenal
Hipocondrio izquierdo	2	Pancreatitis aguda Cólico renoureteral Úlcera gastroduodenal
Epigastrio	12.7	Úlcera gastroduodenal Pancreatitis aguda
Supraumbilical en barra	4.3	Pancreatitis aguda Colecistitis aguda Úlcera gastroduodenal
Flanco derecho	4.8	Cólico ureteral Pielonefritis aguda Apendicitis aguda
Flanco izquierdo	1.7	Patología de anexos Dolores no específicos Diverticulitis aguda Colitis isquémica
Fosa iliaca derecha	33	Apendicitis aguda Patología de anexos Dolores no específicos
Fosa iliaca izquierda	4.8	Diverticulitis aguda Cólico ureteral Patología de anexos
Hipogástricos	3.2	Patología de anexos Diverticulitis aguda
Subumbilical en barra	8.4	Patología de anexos Peritoneal Dissección aórtica
Difusos	6.2	Oclusión intestinal Peritoneo Diverticulitis aguda

Factores agravantes y calmantes

Influencia de la deglución, de la alimentación, de la emisión de gas o de heces.

- Influencia de movimientos (posición antálgica o no).

Signos funcionales y generales asociados

Anorexia, adelgazamiento.

- Náuseas y vómito.
- Tránsito intestinal detenido.
- Escalofríos y fiebre.

Antecedentes medicoquirúrgicos personales o familiares

Modo de vida. Alcoholismo, tabaquismo, toma de medicamentos.

Examen físico

- **Facies:** traduce la intensidad del dolor presente o pasado.
- **Abdomen y tacto rectal:** la inspección del estómago, el estudio de la influencia de la postura de la inspiración profunda y de la tos en el dolor, preceden a la palpación y la percusión y, si es necesario, a la auscultación del abdomen.

Examen general

Exámenes complementarios

El campo del diagnóstico etiológico de los dolores abdominales incluye una larga porción de las afecciones digestivas; la lista de exámenes a practicar en función del contexto clínico es muy amplia. Ante una urgencia, los estudios a practicar son más limitados.

Exámenes de laboratorio

- Biometría hemática.
- Química sanguínea.
- Amilasa y lipasa sanguíneas.

- Transaminasas.
- Citobacteriológico de orina (directo).

Exámenes radiológicos

Radiografías del abdomen sin preparación.

- Ultrasonidos abdominal y pélvico; Doppler simple y a color.
- Tomografía axial computada.
- Colon por enema con material hidrosoluble.

Exámenes endoscópicos

- Endoscopias alta y baja.
- Laparoscopias diagnóstica y operatoria.

Otros

Electrocardiograma; tiempos de coagulación y de sangrado.

Casos particulares de dolores agudos recidivantes

Los dolores intermitentes durante algunas horas a algunos días, con intervalos libres completos, pueden revelar las causas descritas en el **Cuadro 7.4**.

Dolores abdominales crónicos

Dolores con causa identificable

Diagnóstico etiológico

Por lo general ya se conoce y por lo evidente es fácil de establecer el diagnóstico. Está dominado por las neoplasias.

Tratamiento

Es mejor enviar al enfermo a uno de los centros del dolor en el marco de un programa de tratamiento integral.

Cuadro 7.4. Causas de dolores abdominales agudos intermitentes.

Causas viscerales	Causas metabólicas o genéticas	Causas neurológicas	Otras
Litiasis biliar	Porfiria aguda intermitente	Epilepsia abdominal	Enfermedad de Crohn
Pancreatitis crónica	Fiebre familiar mediterránea	Radiculopatía diabética	Endometriosis
Ampuloma		Síndromes de inclusión nerviosa	Intoxicación por metales pesados
Oclusión intestinal intermitente		Compresión radicular	Isquemia intestinal
Invaginación intestinal			Ovulación
Hernia interna			

Medicamentos

Opiáceos

- Prescritos en el cuadro de un tratamiento integral, con una selección minuciosa de los enfermos y seguimiento frecuente.
- Deben administrarse con horario regular. Pueden asociarse con adyuvantes como el acetaminofén y un antiemético.

Antidepresivos tricíclicos. Muy utilizados puesto que el enfermo está realmente deprimido y por las propiedades intrínsecas de los analgésicos.

Ansioalíticos. Deben indicarse con prudencia en pacientes ansiosos; pueden favorecer la depresión y aumentar el dolor, son fuente de muchos efectos indeseables.

Antiinflamatorios no esteroideos. Prescritos porque las prostaglandinas activan los nociceptores; pero es raro, en estos enfermos, que tengan una causa actual de lesión celular o de inflamación activa.

Destrucciones nerviosas y técnicas de estimulación

Destrucciones nerviosas química y quirúrgica. La destrucción de la vía nociceptiva afectada, de la periferia hacia el cerebro, el bloqueo del plexo celiaco, la simpatectomía, la rizotomía dorsal y la cordotomía. Los dos últimos métodos son poco empleados, en los enfermos con poca esperanza de vida, por el hecho de la característica inconstante y algunas veces paradójica de su acción, así como de sus efectos secundarios.

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea y la estimulación de la columna dorsal excitan los nervios periféricos de gran diámetro que tienen un componente inhibitorio frente a la transmisión de la señal dolorosa en la médula dorsal. El éxito en los dolores abdominales crónicos es raro.

Dolores crónicos idiopáticos

Evolución continua de más de seis meses, con características constantes.

Ante un dolor abdominal crónico, los exámenes complementarios deben ser limitados a lo mínimo estricto; es decir, frecuentemente a cero.

Los enfermos que sufren dolores abdominales crónicos idiopáticos rehúsan los factores psicológicos encontrados con frecuencia.

La meta del tratamiento es lograr la aceptación de un cierto grado de dolor y aprender a vivir mejor con él.

- Afectan principalmente a las mujeres (70%).
- Dolor frecuentemente descrito en términos vagos o relacionados con algún órgano.
- Inicio frecuente después de una pérdida afectiva u otro evento doloroso serio, lo que no impide aceptar el papel de los factores psicológicos y conduce a la búsqueda de una enfermedad orgánica. Es frecuente que al enfermo ya se le hayan practicado múltiples exámenes e intervenciones.
- Dolor abdominal y agresión sexual o física en la infancia, dolor abdominal cuando falta uno de los padres.
- Repercusión familiar, profesional o social.
- Muy frecuentemente elementos psicopatológicos: depresión, ansiedad, insomnio, fatiga, pérdida de la libido.

Examen físico

Es negativo, fuera de una posible sensibilidad abdominal, pero permite encontrar algunos componentes evocadores.

Exámenes complementarios

Dependen del contenido del expediente aportado por el enfermo y de los datos del interrogatorio y no de análisis sistemáticos; éstos deben ser frecuentemente normales.

Rasgos de personalidad y de comportamiento

Dominio confuso pues la personalidad puede estar definida de manera operacional (tipo DSM-III-R), del comportamiento o integrada. Sin embargo, su conocimiento es importante para la conducta a seguir frente a estos enfermos.

Problemas somatomorfos

Están asociados con los dolores crónicos inespecíficos, en el idioma del DSM-III-R, la hipocondría, el desorden de somatización (por ejemplo: histeria) y el del dolor somatomorfo (por ejemplo: dolor psicógeno), con beneficio secundario algunas veces.

Comportamiento aprendido del dolor

La bibliografía de psicología del comportamiento define la "personalidad del dolor" como una serie de comportamientos que refuerzan un estado de dolor crónico. Cuando sus comportamientos se convierten en un centro continuo de atención éstos pueden llamarse "comportamientos del dolor aprendido".

Personalidad al alcance del dolor

Constelación de rasgos de personalidad que integran las perspectivas de comportamiento y psicodinámicas, incluye elementos de diversos tipos de personalidad del DSM-III-R, particularmente la alteración de dolor somatomorfo. La sensación dolorosa se vuelve un elemento central de la vida de estos "pacientes con dolor", a quienes la focalización de sus síntomas les permite evitar hacer frente a múltiples conflictos y tensiones.

Tratamiento

El tratamiento óptimo incorpora múltiples opciones:

- Establecimiento de una buena relación entre médico y paciente y reconocimiento de la realidad del dolor, asegurar la ausencia de patología orgánica.
- Consultas breves pero frecuentes.
- Fijar metas realistas al tratamiento: la meta no es hacer desaparecer el dolor, pero sí permitir al paciente vivir mejor aún con éste.
- Desplazar la atención del diagnóstico al tratamiento.
- Lograr que se acepte un cierto grado de dolor, pero minimizar su repercusión en la existencia; centrarse en la restauración de un mejor estado a pesar del dolor más que en el dolor mismo.
- Acercamiento multidisciplinario, útil al enfermo y al médico tratante, eventualmente en el marco de un programa elaborado en un centro de dolor.

- La relajación, la retroalimentación y la hipnosis pueden ser muy útiles para mejorar el bienestar y el control de sí mismo.
- Prescripción de antidepresivos únicamente en caso de síndromes depresivos.
- El tratamiento del comportamiento con la meta de reducir las “conductas de dolor crónico” suprimiendo sus beneficios secundarios, reforzando las “conductas positivas”, parece ser eficaz.
- Tratamientos cognitivos con la meta de modificar los procedimientos de razonamiento mal adaptados, a menudo combinados con métodos de comportamiento.
- Procedimientos psicoterapéuticos convencionales, raramente eficaces en los enfermos que rehúsan la idea de que los factores psicológicos puedan influir en su dolor.

Hipo

Puede ser de corta duración o persistente y obligar a buscar una lesión abdominal, torácica, cervical o del sistema nervioso central.

¿Cómo reconocer el hipo?

Su diagnóstico es evidente. En algunos casos, cuando el hipo es persistente, puede dificultar la alimentación y provocar adelgazamiento, insomnio, síndrome depresivo o esofagitis.

Diagnóstico

El hipo es habitualmente de corta duración, trivial. Un hipo persistente puede aparecer en el curso de una afección conocida (carcinomatosis peritoneal, neoplasia esofágica) o en el posoperatorio. Puede revelar una lesión en el arco reflejo de la glotis. Las causas habituales y las exploraciones se mencionan en el **Cuadro 7.5**.

Tratamiento

Etiológico.

- En hipos persistentes: metoclopramida (40 mg/día), haloperidol (4 mg/día), clorpromazina (25-50 mg/día), amitriptilina (30 mg/día), baclofeno (10 a 30 mg/día).

Cuadro 7.5. Causas de hipo persistente.

Causas	Exploración
<i>Abdominales</i>	
• Absceso subfrénico	• Ultrasonido, tomografía
• Lesión peritoneal inflamatoria o neoplásica	• Laparoscopia, tomografía
• Afección gástrica (tumor, gran hernia hiatal)	• Endoscopia
<i>Torácicas o cervicales</i>	
• Enfermedad del esófago	• Endoscopia, medición del pH, manometría
• Tumor mediastinal	• Radiografía de tórax, tomografía
• Neumopatía, pleuritis, pericarditis	• Radiografía de tórax, tomografía, broncoscopia o esofagoscopia
<i>Centrales</i>	
• Infección o tumor intracraneal	• Tomografía
• Accidente vascular cerebral	• Tomografía
• Hiponatremia, insuficiencia renal	• Exámenes biológicos (química sanguínea, etcétera)
<i>Psicógenas</i>	

Náusea y vómito

El vómito es un síntoma reflejo muy frecuente, definido por la salida activa por la boca del contenido del estómago. Las náuseas preceden generalmente al vómito, o pueden ser aisladas, y corresponden a la sensación de la necesidad de vomitar.

Características

Agudo o crónico, depende de su antigüedad.

- Relación con la comida: los vómitos en el curso, o justo al fin, de una comida son evocadores de un origen psicógeno o más raramente de una úlcera yuxtapilórica. El vómito repetido después de una comida debe hacer pensar en una obstrucción gástrica o un problema motor gástrico. El vómito de más de 12 horas después de la comida hará pensar en una atonía gástrica o en un problema psicógeno. El vómito matutino al despertar debe hacer pensar en embarazo, intoxicación etílica o hipertensión intracraneana.
- La disminución del dolor asociado con el vómito es evocadora de una enfermedad ulcerosa.

- El vómito en *jet* orienta más frecuentemente hacia una hipertensión intracraneal.
- La existencia de alimentos no digeridos está a favor de un posible divertículo esofágico o faríngeo. La sangre digerida es un signo de hemorragia digestiva que puede ser secundaria (véase síndrome de MalloryWeiss).
- El olor fecaloide evoca un síndrome abdominal agudo: oclusión del intestino delgado, peritonitis, isquemia.

Repercusión

Coexistencia o ausencia de adelgazamiento asociado.

- Síndrome de Mallory-Weiss o ruptura esofágica.
- Problemas hidroelectrolíticos (alcalosis metabólica hipoclorémica).
- Púrpura de la cara y del cuello.

¿Cómo orientar el estudio etiológico?

Etiología: véase el **Cuadro 7.6**.

- Interrogatorio.
- Edad del paciente.
- Carácter agudo o crónico y repercusión del vómito.
- Antecedentes médicos, quirúrgicos y ginecológicos (fecha de la última menstruación).
- Medicamentos (dopaminérgicos, opiáceos, digitálicos, antimitóticos).

Cuadro 7.6. Etiología del vómito.

Vómitos agudos	Vómitos crónicos
Vómito reflejo (oclusión intestinal, irritación peritoneal, pancreatitis aguda, cólico vesicular, infarto mesentérico, enterocolitis aguda)	Estenosis intestinal
Meningitis, hemorragia meníngea	Hipertensión intracraneal
Migraña	Insuficiencia renal
Síndrome laberíntico	Acidosis, hipercalcemia, hiponatremia
Medicamentos (digitálicos, antimicóticos)	Insuficiencia suprarrenal
Radioterapia	Embarazo (primer trimestre)
Cólico renoureteral, pielonefritis aguda	Vómito psicógeno
Infarto agudo de miocardio	
Insuficiencia suprarrenal aguda	

Gran parte de los vómitos crónicos son psicógenos, sobre todo si el estado general está conservado.

Las antiserotoninas HT3, los inhibidores más potentes del vómito, están reservados al vómito yatrogénico (antimitóticos) o a vómitos intensos de otra causa.

- Signos funcionales digestivos o extradigestivos asociados.

Examen físico

Completo, sobre todo de los aparatos: digestivo, cardíaco (electrocardiograma) y neurológico.

Tratamiento

Problemas metabólicos

- Ingestión o perfusión de agua y de electrolitos (cloruro de sodio, cloruro de potasio).

Tratamiento sintomático

Antidopaminérgicos (metoclopramida 30 mg/ 24 h, domperidona 30 a 60 mg/24 h, liofilizado oral de metopimazina 30 mg/ 24 h).

- Antiserotonina HT3 (ondasetrón 12-24 mg/ 24 h) acompañando a la quimioterapia y en las otras causas en caso de formas rebeldes, comenzar por vía intravenosa, luego continuar por vía oral.
- Fenotiazinas (clorpromazina 30-60 mg/24 h, haloperidol 1-3 mg/24 h).
- Antihistamínicos H1.
- Anticolinérgicos (escopolamina, atropina).
- En caso de vómitos crónicos orgánicos incurables y mal tolerados (origen postradiación, por ejemplo) la aspiración gástrica por intubación nasal puede ser el único recurso.

Tratamiento etiológico

Siempre que se trate de una causa orgánica es curable.

- El vómito psicógeno es de tratamiento difícil y puede requerir tratamiento psiquiátrico.

Dispepsia

Se clasifica en tres síndromes: dispepsia de tipo motriz, dispepsia no ulcerosa y dispepsia con reflujo gastroesofágico.

Dispepsia de tipo motor

Este síndrome, todavía llamado dispepsia hiposténica, no se parece al resto de los síntomas evocadores de disfunción del aparato digestivo alto, pues esto solo sugiere un enlentecimiento crónico del vaciamiento gástrico. La dispepsia hiposténica es idiopática, primaria (y en ese caso tres factores etiopatogénicos se ven diversamente implicados: motor, mucoso y psíquico) o secundaria.

Circunstancias del diagnóstico

Un cuadro clínico asociado, en grados diversos, al menos 3 días por semana, por 6 semanas por lo menos, con los siguientes síntomas.

- Saciedad temprana que impide terminar una comida normal.
- Sensación de plenitud gástrica persistente más de 2 horas después de una comida normal.
- Sensación de distensión epigástrica posprandial.
- Náuseas, vómitos.
- Repercusión en el estado general, signo raro pero de gravedad.

Medios de diagnóstico

La dispepsia primaria de tipo motor requiere diagnóstico de eliminación, definido por la normalidad en el interrogatorio, el examen físico y de las investigaciones (gastroscopia, ciclo glucémico, calcemia, ultrasonido abdominal). Algunos exámenes permiten confirmar el diagnóstico:

- Estudio gammagráfico del vaciamiento gástrico: en 50% de los casos de dispepsia primaria motriz, enlentecimiento de la evacuación gástrica predominante en relación con los líquidos más que con los sólidos.
- La electromiografía y la manometría gástricas tienen un interés fisiopatológico en caso de enlentecimiento del vaciamiento gástrico pero no se practican regularmente.
- Pruebas de distensión fúndica en búsqueda de hipersensibilidad de la pared gástrica.
- Prueba de personalidad o examen psiquiátrico. Existe una superposición importante entre las anomalías observadas.

La dispepsia luego de una colecistectomía no existe, se trata de pacientes dispépticos colecistectomizados erróneamente.

Diagnóstico diferencial

- Se trata de las dispepsias motrices secundarias (**Cuadro 7.7**).

Tratamiento

En caso de dispepsia secundaria tratamiento etiológico.

En caso de dispepsia primaria cisaprida (30 mg/día), cinitaprida (3 mg/día), itoprida (150 mg/día). La eficacia de estos tratamientos no ha sido probada más que en casos de anomalía del vaciamiento gástrico.

Dispepsia pseudoulcerosa

Definida por dolores epigástricos crónicos de todo tipo, ausencia de úlcera gastroduodenal y de esofagitis por reflujo en endoscopia alta. Algunos exigen, además, una medición del pH normal. El tratamiento consiste en antiácidos y, en los casos rebeldes, antihistamínicos H₂ que son significativamente más eficaces que un placebo, aunque el efecto placebo de por sí puede ser marcado.

Dispepsia con reflujo gastroesofágico

Síntomas iguales a los del reflujo gastroesofágico asociados con molestias que evocan retraso en el vaciamiento gástrico.

- En caso de duda la enfermedad por reflujo gastroesofágico se confirma por endoscopia alta (esofagitis) y, de ser necesario, mediante medición del pH esofágico.
- El tratamiento comprende un procinético (cisaprida 10 a 20 mg 3 veces al día; cinitaprida 1 mg 3 veces al día o itoprida 50 mg 3 veces al día) y, si es necesario, antiácido, antisecretor gástrico, o ambos.

Diarrea y síndrome disentérico agudo del adulto

La diarrea es aguda cuando su inicio es súbito y dura menos de tres semanas. Se distinguen, esque-

Cuadro 7.7. Diagnóstico diferencial de las dispepsias motrices secundarias.

Enfermedad	Evocación	Confirmación
<i>Sistema nervioso central</i>		
Anorexia nervosa	Examen clínico	-
Hipertensión intracraneal	Examen clínico	Fondo de ojo, tomografía axial computada cerebral
<i>Sistema nervioso autónomo</i>		
Gastroparesia diabética	Anamnesis, neuropatía	Ciclo glucémico
Síndrome de disautonomía (Shy-Drager, hipotensión ortostática idiopática)	Examen clínico y paraclínico (signos neurológicos, disautonómicos)	Disautonomía
<i>Sistema nervioso entérico</i>		
Esclerodermia, colagenosis	Examen clínico	Estudio inmunológico
Amiloidosis	Examen clínico	Proteinuria, biopsia rectal
Pseudoobstrucción idiopática	Anamnesis, examen clínico	Exámenes morfológicos intestinales, manometría
<i>Endocrina</i>		
Hipotiroidismo	Anamnesis	T3, T4, hormona estimulante de la tiroides
Hipoparatiroidismo	Anamnesis	Estudio fosfocálcico
<i>Yatrógena</i>		
Opiáceos	Anamnesis	-
Psicotrópicos	Anamnesis	-
Digitálicos	Anamnesis	-
Betaadrenérgicos	Anamnesis	-
Anticolinérgicos	Anamnesis	-
<i>Posquirúrgica</i>		
Vagotomía	Anamnesis	Intubación gástrica
Gastrectomía parcial o total	Anamnesis	-

máticamente, dos formas clínicas de diarrea aguda: la diarrea hídrica o hidroelectrolítica y el síndrome disentérico. La diarrea hídrica es principalmente de origen infeccioso o medicamentoso y el daño predomina en la parte proximal del intestino delgado; en la mayoría de los casos no existe lesión mucosa histopatológica detectable (diarrea secretoria). El síndrome disentérico es principalmente de origen infeccioso e implica siempre la existencia de un daño orgánico del rectocolon (diarrea invasiva). Se asocia, habitualmente, con evacuaciones anormales, falso deseo de evacuar, cólicos (contracción dolorosa del colon terminal) y tenesmo (contractura dolorosa del esfínter anal antes o después de cada evacuación anormal). Una simple diarrea sangrante puede reemplazarla.

Diagnósticos positivo y etiológico

Las características de la diarrea orientan, generalmente, hacia su probable mecanismo; asociadas con los datos anamnésicos permiten guiar la definición de la causa.

Características de la diarrea

Características de las heces

Los principales elementos a buscar son: frecuencia de las evacuaciones, consistencia (blanda o líquida), volumen, horario de emisión y alimentos no digeridos, pus, moco o sangre.

Signos digestivos asociados

- Vómitos (que aumentan los problemas hidroelectrolíticos), borborismos, dolores abdominales (tipo, sitio, ritmo, horario de aparición en relación con la defecación).
- Su agrupamiento orienta acerca del mecanismo invasivo o secretor de la diarrea. **Cuadro 7.8**
- En caso de daño ileocecal se observa, generalmente, un síndrome pseudoapendicular asociado con dolores en la fosa ilíaca derecha, diarrea hídrica y febrícula.
- Los signos sistémicos: fiebre, alteración del estado general, adenopatías, daño articular, ocu-

Cuadro 7.8. Características distintivas esquemáticas de las diarreas secretoras e invasoras.

Característica	Diarreas secretoras	Diarreas invasoras
Mecanismo	Elaboración de una toxina o borramiento de las vellosidades	Invasión celular
Duración de la incubación	Algunas horas	Algunos días
Sitio del intestino proximal:		
Íleon	±	++
Colon	±	+++
Heces	Acuosas	Mucosanguinolentas y purulentas*
Volumen de las heces	+++	±*
Deshidratación	+++	±
Dolores abdominales	± periumbilicales	+++ (pujo, tenesmo)
Fiebre, manifestaciones sistémicas	±	+++

*Algunas veces precedidas o reemplazadas por heces hídricas; a veces abundantes.

lar o cutáneo, deben buscarse para orientar el diagnóstico etiológico.

Los signos de deshidratación deben ser cuidadosamente considerados y apreciados, de ser necesario por una biometría hemática, diuresis y un examen general de orina, química sanguínea (creatinina principalmente) y proteinemia total.

Datos anamnésticos

Algunos permiten orientar el diagnóstico etiológico de inmediato:

- Contexto epidémico (agua contaminada, toxoinfección alimentaria familiar o colectiva)
- Última toma de alimento individual (naturaleza y abundancia)
- Toma reciente de antibióticos y otros medicamentos
- Viaje reciente a zonas tropicales
- Residencia en una zona endémica parasitaria
- Contacto con animales domésticos o salvajes
- Homosexualidad masculina
- Inmunodepresión (sida), quimioterapia
- Nutrición enteral
- Esfuerzo físico intenso

Los datos anamnésticos permiten de inmediato sospechar el diagnóstico (**Figura 7.1**) asociados con los datos clínicos orientan el proceso hacia el diagnóstico etiológico (**Figura 7.2**).

Coprocultivo

El coprocultivo es el examen clave del diagnóstico etiológico de las diarreas agudas bacterianas. Los

La diarrea trivial, menor de tres días, no necesita exploración paraclínica; cuando mucho un tratamiento con loperamida.

Un examen bacteriológico y parasitológico de las heces ordenado sin elementos de orientación y practicado sin precauciones particulares es tan inútil como costoso.

elementos anamnésticos y clínicos que permiten orientar el diagnóstico bacteriológico deben comunicarse al laboratorio en donde aplicarán las técnicas de siembra y los medios de cultivo adecuados. Las principales bacterias, cuya búsqueda necesita una solicitud particular son: *Clostridium difficile* en caso de diarrea severa que haya aparecido después de un tratamiento reciente con antibiótico, *Klebsiella oxytoca* en caso de colitis hemorrágica que aparece después de la toma de penicilina, ampicilina, otras penicilinas, cefalosporinas, macrólidos o de sinérgicas. *Yersinia enterocolitica* en caso de dolores abdominales (sobre todo en la fosa ilíaca derecha), fiebre inexplicada. *Escherichia coli* enterohemorrágica en caso de diarrea sangrante. *Aeromonas hydrophila* y *Plesiomonas shigelloides* en caso de diarrea sangrante o hídrica prolongada en sujetos ancianos o que viven en una institución. *Vivrio* sp (regreso de Extremo Oriente), *Salmonella* en caso de ingestión de mariscos.

Hoy en día, en pacientes graves con diarreas invasivas, es posible practicar un estudio por PCR en el excremento (panel de patógenos gastrointestinales) que en 3 horas permite diagnosticar, con absoluta

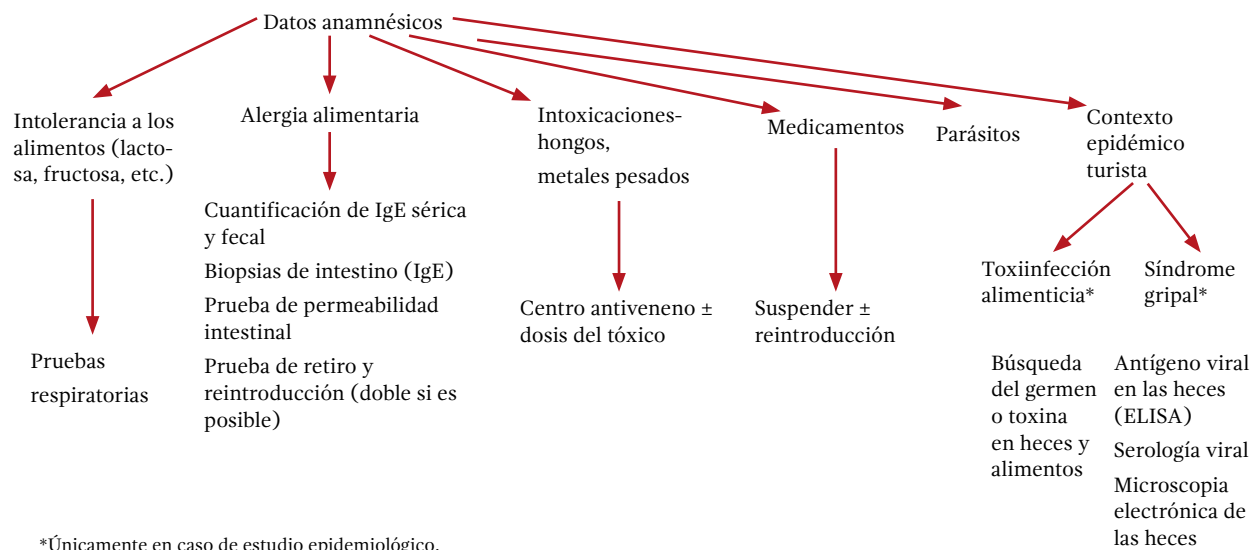


Figura 7.1. Orientación anamnéstica del diagnóstico de diarrea aguda.

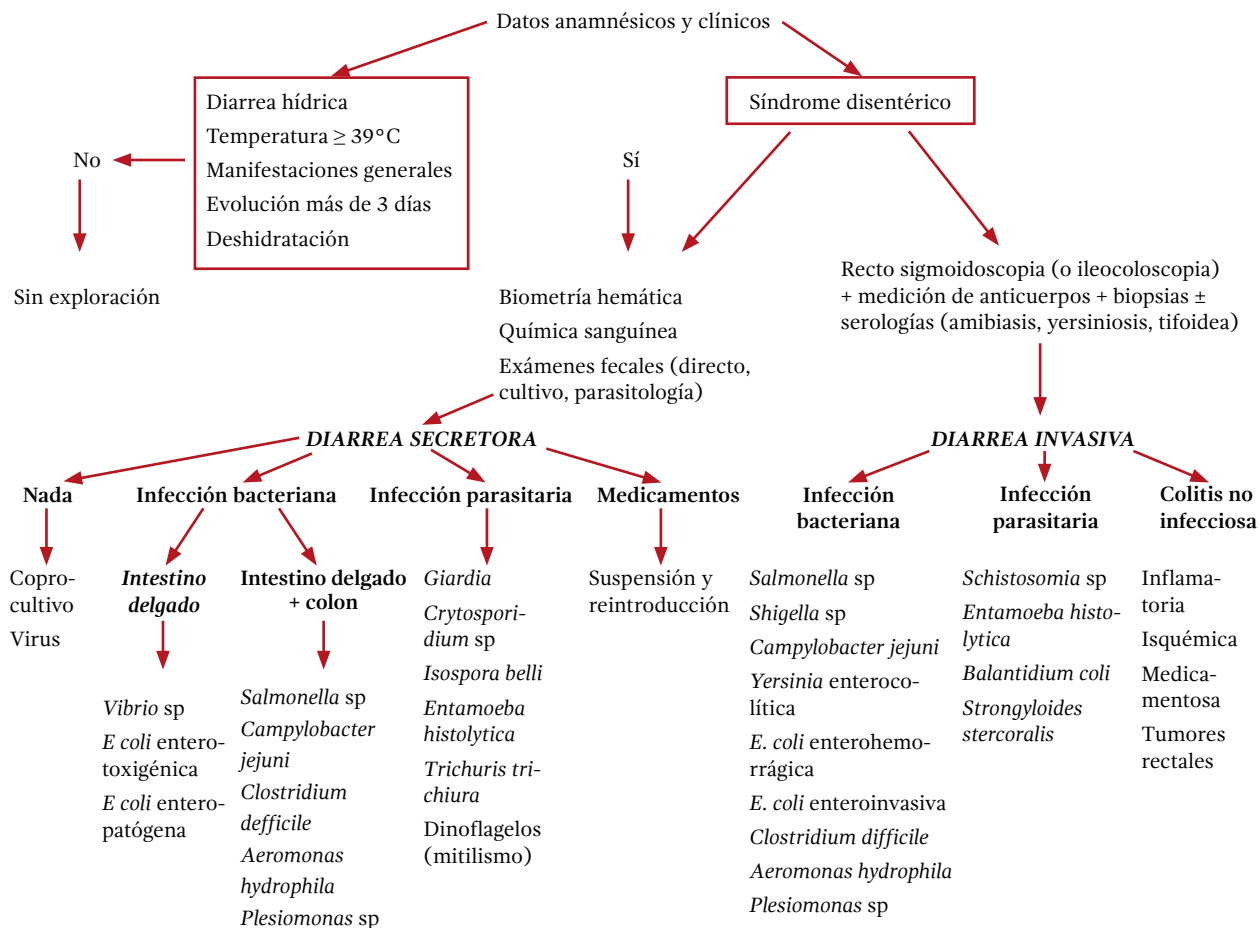


Figura 7.2. Conducta a seguir ante una diarrea aguda.

certeza y sin margen de error, el germen causal, que puede ser: *Campylobacter*, *Clostridium difficile* (toxinas A y B), *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonela*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* y *Shigellas* diarreigénicas (*E coli* enteroagregativa, enteropatogénica y enterotoxigénica), *Shigella like*, toxina productora de *Shigella*, *Shigella* enteroinvasiva; parásitos: *Cryptosporidium*, *Ciclospora cayetaniensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*; virus: *Adenovirus F*, *Astrovirus*, *Norovirus*, *Rotavirus A* y *Sapovirus*, lo que permite iniciar el tratamiento específico de inmediato.

Exploraciones parasitológicas

El examen parasitológico de las heces, cuando está justificado, debe practicarse con rigor. Los parásitos encontrados en los sujetos inmunocompetentes son *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.

Exploraciones endoscópicas y radiológicas

Ante signos clínicos que orientan hacia un megacolon debe hacerse una radiografía simple de abdomen; no es excepcional en caso de shigelosis o de infección por *Clostridium difficile*.

- Ante un síndrome disentérico la rectosigmoidoscopia completa (y de ser necesario una ileocolonoscopia) debe ser sistemática y rápidamente realizada. El aspecto endoscópico, sin ser específico, es a menudo evocador del diagnóstico. Estas exploraciones permiten el cepillado rectal y toma de biopsias para examen anatomopatológico y, de alguna manera, distinguir una diarrea aguda infecciosa de un primer cuadro de enfermedad inflamatoria intestinal, así como para efectuar las búsquedas microbiológicas (cultivo) y parasitarias. La endoscopia digestiva alta contribuye poco al diagnóstico etiológico de las diarreas agudas y no se indica de primera intención.

Características principales

Las características de las principales diarreas agudas bacterianas se resumen en los Cuadros 7.9 y 7.10.

Diarreas crónicas

Con alimentación occidental, pobre en fibra, la diarrea se define por un peso medio de las heces superior a 200 g cada 24 horas. Si es necesario, pesar las heces durante 3 días consecutivos elimina una falsa diarrea del estreñido o una incontinencia

fecal. Lo más frecuente es que la cantidad de evacuaciones esté aumentada (más de 3 en 24 horas) así como su contenido en agua (más de 78% del peso fecal). La diarrea se torna crónica después de 3 semanas, intermitente o continua. El diagnóstico etiológico se esquematiza en el algoritmo de la **Figura 7.3**.

Estudio clínico

No puede tratarse adecuadamente si se ignoran las razones en que se basan las preguntas propuestas (ver patología intestinal).

Interrogatorio

Características de la diarrea: tiempo de evolución, carácter continuo o no, crisis evolutivas, frecuencia de las evacuaciones durante y fuera de la crisis; horarios de las exoneraciones, urgencia de la defecación, aspecto de las heces (fecales, hídricas, grasas, decoloradas, espumosas, alimentos no digeridos del mismo día, moco, pus y sangre), factores desencadenantes o agravantes (alimentos, estrés, medicamentos), eficacia de los reguladores del tránsito.

- Signos funcionales digestivos asociados: dolores abdominales, torácicos y anorrectales, distensión abdominal, borborigmos, náuseas, vómito, anorexia o polifagia.
- Signos generales y sistémicos asociados: astenia, adelgazamiento, edemas vespertinos, signos de carencia en vitaminas y sales minerales, manifestaciones sistémicas de la enfermedad de Whipple o de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, bochornos, prurito, ictericia intermitente.
- Antecedentes personales: origen étnico y geográfico, residencia en países o zonas tropicales, diabetes dependiente de insulina, amiloidosis, cirugía digestiva, irradiación abdominal o pélvica, afecciones articulares, cutáneas, oculares, enfermedades endocrinas, infecciones respiratorias de repetición, afección neuromuscular o sistémica, sida, homosexualidad masculina, toxicomanía, politransfusiones, hemofilia, afección colestásica, intolerancia a la leche, alcoholismo crónico, toma de laxantes.
- Antecedentes familiares: afecciones digestivas (enfermedad celíaca, enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, poliposis familiar), endocrinas (neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, 2 o 3, enfermedad ulcerosa), reumáticas (espondilitis anquilosante).

Cuadro 7.9. Características de las principales diarreas agudas bacterianas de tipo hidroelectrolítico.

Germen	Distribución geográfica	Trasmisión	Reservorio	Tipo de incubación	Duración de los síntomas	Clínica	Particularidades y complicaciones
<i>Aeromonas</i> ^a	Cosmopolita, Extremo Oriente	Agua, mariscos, pescado, contacto directo	Hombre, pescado	Horas, días	8-10 días o más	Fiebre, diarrea, dolores abdominales, diarrea prolongada	Translocación, septicemia, megacolon
<i>Bacillus cereus</i> ^b	Cosmopolita	Comida china (arroz frito)		2-3 horas	8-10 horas	Náuseas, vómito	Enterotoxina en el alimento
		Consomé (carne, vegetales)		8-16 horas	20-36 horas	Diarrea, dolores abdominales	
<i>Clostridium perfringens</i> ^b tipo A	Cosmopolita	Carnes, platos cocinados	Piso	8-22 horas	1-3 días	Diarrea, dolores abdominales	Enterotoxina secretada durante la esporulación en el intestino
<i>Clostridium perfringens</i> ^b tipo C	Cosmopolita	Carne de puerco mal cocida	Piso	24 horas	24-36 horas	Dolores abdominales +++, fiebre	Rara, gravísima (40% de muerte por perforación intestinal)
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	Cosmopolita	Ensalada, agua	Hombre, animales	1-2 días	1-5 días	Diarrea, fiebre (30%)	Epidemia infantil, diarrea del viajero
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena	Cosmopolita	Ensalada, agua	Hombre, animales	1-2 días	24 horas	Diarrea, dolores abdominales, vómito	Fiebre prolongada
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	Cosmopolita	Jamón, carnes frías, pasteles, lácteos	Hombre	2-6 horas	24-28 horas	Diarrea, dolores abdominales, vómito	Enterotoxina en el alimento
<i>Vibrio cholerae</i> ^b	Asia, Tercer Mundo	Agua, alimentos, portadores sanos	Hombre	1-3 días	2-12 días	Diarrea, dolores abdominales, vómito	<i>Vibrio</i> no 0:1-D hemorrágica (25%)
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> ^{a,b}	Japón, Estados Unidos, Tercer Mundo	Mariscos	Pescados	2-48 horas	1-8 días	Diarrea, dolores abdominales, vómito, fiebre	

a: bacterias igualmente responsables del síndrome disentérico; b: bacterias responsables de la toxiinfección alimentaria.

Examen físico

Ictericia, hepatomegalia tumoral o no, masa abdominal, signos anoperineales de enfermedad de Crohn.

- Reumatismo o artritis periférica, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso.
- Dermatitis herpetiforme, epidermolisis bulosa adquirida, urticaria pigmentaria, adenopatías periféricas.
- Neuropatía visceral, periférica o central, hipotensión ortostática aislada.
- Signos endocrinos (hiper- o hipotiroidismo, bocio o nódulo tiroideo).
- Estigmas de mala absorción (esteatorrea, adelgazamiento, signos carenciales) o de enteropatía exudativa.

- En caso de hospitalización ante una diarrea hídrica inexplicada es necesaria la búsqueda del consumo de laxantes.

Exámenes biológicos de rutina

Complementan el examen clínico y tienen por objetivo descartar malabsorción o una enteropatía exudativa: anemia microcítica ferropénica, macrocítica (deficiencia de ácido fólico o vitamina B12), dismorfia (hierro + ácido fólico), caída de la tasa de Quick con factor V normal (vitamina K), hipocalcemia después de corrección en hipoalbuminemia (vitamina D), hipocolesterolemia (mala absorción lipídica), hipoproteinemia con hipoalbuminemia (mala absorción proteínica) e hipogammaglobulinemia (enteropatía exudativa).

Cuadro 7.10. Características de las principales diarreas agudas bacterianas invasivas con daño ileocólico derecho o rectocólico.

Germen	Distribución geográfica	Trasmisión	Reservorio	Retraso de la incubación	Duración de los síntomas	Particularidades y complicaciones	Antibióticos activos
<i>Campylobacter jejuni</i>	Europa, Estados Unidos, Australia y Japón	Aves, leches no pasteurizadas	Animales domésticos y salvajes	1-10 días	10 días	Polirradiculopatía, megacolon, adenitis mesentérica, artralgias (20%)	Macrólidos, fluoroquinolonas, clavulanato
<i>Salmonella no typhi</i> ^a	Países industrializados	Aves, huevos, productos lácteos	Animales domésticos	8-48 horas	1-8 días, incluso más	Megacolon	Ampicilina, trimetoprima con sulfametoxazol, fluoroquinolonas
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica	Estados Unidos y Canadá	Carne mal cocida, leche, agua, interhumana	Hombre, animales	1-2 días	7-9 días	Síndrome hemolítico y urémico, síndrome hipoglucémico	Fluoroquinolonas
<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva	Mal conocida (Asia)	Quesos	Hombre, animales	1-3 días	7 días	Niños+++, diagnóstico difícil con <i>Shigella</i> sp	Fluoroquinolonas
<i>Shigella</i> spp	Países tropicales, zonas templadas	Alimentos, bebidas, interhumana	Hombre	1-3 días	7 días	Síndrome hemolítico y urémico, hemorragias y perforaciones intestinales, megacolon, recaídas, reacción leucemoide	Fluoroquinolonas
<i>Yersinia enterocolíca</i>	Europa del Norte, Estados Unidos, Australia.	Leche, helado, carne cruda (puerco)	Animales	5-10 días	Algunos días a 3 semanas	Formas prolongadas, síndrome pseudoapendicular, eritema nodoso, artritis, megacolon	Fluoroquinolonas, trimetoprima con sulfametoxazol

a: bacterias principalmente responsables de toxiinfecciones alimenticias colectivas.

- Al término de esta búsqueda podrá establecerse el diagnóstico de malabsorción o diarrea hídrica (y en ocasiones de su causa) o sospecharlo. Algunos exámenes complementarios y un tratamiento lo confirmarán. Es necesario realizar exploraciones sistemáticas de acuerdo con el algoritmo de la **Figura 7.3**.

Exámenes morfológicos

El **Cuadro 7.11** indica las causas de malabsorción y los exámenes que permiten el diagnóstico etiológico. Dado que establecen la diferencia entre malabsorción y diarrea hídrica los exámenes morfológicos se efectúan para toda clasificación fisiopatológica de la diarrea, si ésta no es evidente clínicamente.

- Si estos exámenes son negativos o dudosos el diagnóstico queda orientado hacia la clasificación fisiopatológica de la diarrea. **Figura 7.3**

Malabsorción intestinal

La alteración de las pruebas de absorción intestinal puede tener un valor para la localización:

- La prueba de xilosa: lesión mucosa o colonización bacteriana que afecta la parte proximal o la totalidad del intestino.
- La prueba de Schilling con el factor intrínseco: lesión de la mucosa ileal o colonización bacteriana de todo o parte del intestino; insuficiencia pancreática exocrina inconstante.
- Grasas fecales: elevadas en casi todos los casos de malabsorción, su aumento aislado orienta hacia una malabsorción intraluminal (insuficiencia pancreática exocrina, insuficiencia en sales biliares, gastrectomía). Notar que una diarrea motriz puede, cualquiera que sea la causa, originar una esteatorrea moderada.

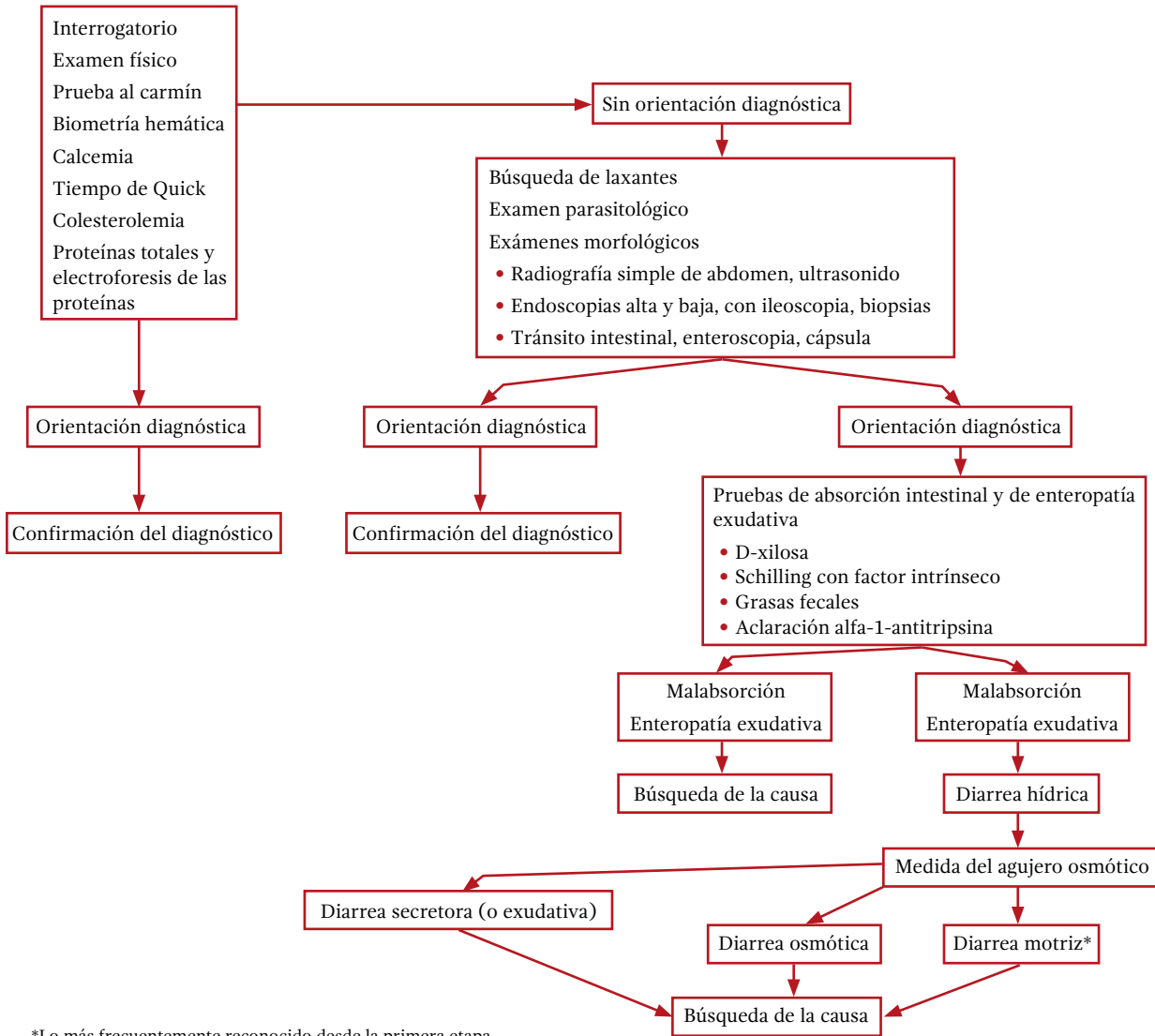


Figura 7.3. Diagnóstico etiológico de la diarrea crónica.

Diarreas hídricas

Definidas por la normalidad de las pruebas de absorción intestinal; se clasifican fisiopatológicamente gracias a la prueba del carmín. Se mide la concentración del sodio y del potasio en el agua fecal extracelular (centrifugación), lo que permite calcular el agujero osmótico. De ser necesario se puede practicar una prueba de ayuno de 72 horas. Debe cuantificarse la osmolaridad real del agua fecal cuando se sospecha una diarrea ficticia.

Diarrea secretora

Sus características principales son:

- Abundancia de más de 500 g en 24 horas.
- Resistencia al ayuno.
- Agujero osmótico normal con potasio fecal elevado.
- Posibilidad de hipocalcemia y acidosis metabólica.

La lista de causas se expone en el Cuadro 7.12. Las diarreas exudativas (Cuadro 7.13) son, de hecho, secretoras; se diagnostican por estudios morfológicos. Se clasifica también entre éstas a la diarrea voluminogénica del gastrinoma (Cuadro 7.14) a la que se asocia, frecuentemente, la malabsorción.

Cuadro 7.11. Causas de malabsorción y exámenes de diagnóstico.

Causa	Método de diagnóstico
<i>Malabsorción intraluminal</i>	
Pancreatitis crónica	Radiografía simple de abdomen, ultrasonido, tomografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Cáncer de páncreas exocrino	Marcadores tumorales
Mucoviscidosis	Comida de Lundh
Resección pancreática	Comida de Lundh
Gastrinoma	Intubación gástrica, gastrinemia basal, prueba de la secretina
<i>Insuficiencia de sales biliares</i>	
Colestasis extra o intrahepática	Radiografía simple de abdomen, ultrasonido, tomografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, biopsia hepática, anticuerpos antimitocondriales
Fístula biliar interna	Radiografía simple de abdomen, comida de Lundh, ultrasonido abdominal, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
<i>Atrofia de las vellosidades</i>	
Enfermedad celíaca	Endoscopia gastroduodenal con coloración vital y biopsias del duodeno; respuesta al régimen sin gluten
Déficit primario en inmunoglobulinas (carencia de IgA, déficit)	Igual que en enfermedad celíaca + inmunolectroforesis y dosificación ponderal de las inmunoglobulinas séricas
Dermatitis herpetiforme	Igual que en enfermedad celíaca
Parasitosis (lamblisis)	Endoscopia gastroduodenal, búsqueda de parásitos en las heces, en el líquido duodenal, biopsias duodenales
Enteropatía autoinmunitaria	Endoscopia gastroduodenal con biopsias
<i>Invasión de lámina propia</i>	
Enfermedad de Whipple	Endoscopia gastroduodenoyeyunal con biopsias ganglionares
<i>Mycobacterium avium</i> intracelular	Endoscopia esogastroduodenal con biopsias, serología VIH, cuantificación de linfocitos T4 y T8
Enfermedad de cadenas alfa ++	Gastroduodenoyeyunoscopia con biopsias e inmunohistoquímica, búsqueda de la proteína de la enfermedad de cadenas alfa en el suero
Linfomas parafoliculares extensos del intestino delgado	Gastroduodenoyeyunoscopia con biopsias e inmunohistoquímica, tránsito intestinal, enteroscopia, cápsula endoscópica
Amiloidosis	Gastroduodenoyeyunoscopia con biopsias y biopsias del recto; tránsito intestinal
Gastroenteritis eosinofílica	Gastroduodenoyeyunoscopia con biopsias escalonadas
Mastocitosis digestiva	Endoscopia gastroduodenoyeyunal con biopsias; histaminemia
Linfangiectasias intestinales	Endoscopia duodenoyeyunal con biopsias
<i>Resecciones del intestino delgado</i>	
Ileales cortas (menos de 1 m)	Grasas fecales: menos de 15 g en 24 h; efecto de la colestiramina en la diarrea
Ileales extensas (más de 1 m)	Grasas fecales: más de 15 g en 24 h; efecto de la dieta hipolípida en la diarrea
Masivas	Clínicamente evidentes
<i>Fístulas y cortocircuitos intestinales</i>	Tránsito gastroduodenal, intestinal; colon por enema
<i>Mecanismos complejos y oscuros</i>	
Enteritis posradiación	Tránsito intestinal, cápsula endoscópica; colonoscopia ± endoscopia esofagogastroduodenal
Enfermedad de Crohn	Cápsula endoscópica; colonoscopia con ileoscopia y biopsias, tránsito intestinal, enteroscopia con biopsias, endoscopia esofagogastroduodenal
Colonización bacteriana crónica del intestino delgado	Tránsito intestinal, prueba respiratoria a la glucosa; intubación yeyunal para bacteriología; tratamiento antibiótico de prueba
Esprúe tropical	Endoscopia gastroduodenal con biopsias; prueba respiratoria a la glucosa; tratamiento antibiótico y con ácido fólico de prueba
<i>Medicamentos</i>	
Colestiramina	Anamnesis
Ácido nicotínico	Anamnesis
Neomicina	Anamnesis

Diarrea osmótica

Debida a la ingestión desconocida o voluntaria de pequeños solutos, poco o no absorbibles, y por lo tanto osmóticamente activos. Ello provoca:

- Flujo de agua y de electrólitos en el intestino proximal, con aceleración secundaria del tránsito que desborda la capacidad de absorción del colon.
- Aumento de la fermentación cólica si el soluto osmóticamente activo es fructosa, un disacárido (lactosa, lactulosa) o un azúcar alcohol (chicle, bebidas bajas en calorías).
- El diagnóstico puede basarse en:
 - Un agujero osmótico elevado, excepto en caso de ingestión de sulfato o de fosfato de sodio.
 - Un pH fecal bajo en caso de azúcar fermentable.
 - Detención de la diarrea cuando se encuentra en ayuno, excepto cuando se toma de manera clandestina un laxante osmótico.
- Sobre todo, existencia de un agente osmótico activo en las heces. La lista de las causas de

la diarrea osmótica se encuentra en el **Cuadro 7.15.**

Diarreas motrices

Diagnóstico

- Las características clínicas son muy particulares: heces numerosas pero, en regla, de bajo peso, emisiones imperiosas matutinas y posprandiales; heces con alimentos con fibra ingeridos el mismo día, los medicamentos que frenan el tránsito son eficaces.
- La prueba de carmín es anormalmente corta (menos de 8 horas).
- El efecto del ayuno es variable (malabsorción, posible falta de tiempo de secreciones digestivas endógenas).
- El coprológico ha sido poco estudiado; se ha encontrado agujero osmótico y pH ácido, ligados a la malabsorción de los ácidos de cadena corta por el colon.
- La mayor parte de las causas de diarrea motriz se reconocen o se sospechan desde la etapa

Cuadro 7.12. Causas de diarreas secretoras.

Causas	Elementos de diagnóstico
<i>Laxantes "irritantes"</i>	
Antraquinonas	Excavación, melanosis colorrectal, búsqueda de metabolitos urinarios
<i>Otros medicamentos</i>	
Biguanidas, colchicina, digitálicos, etc.	Interrogatorio
<i>Lesiones ileales terminales <1m²</i>	Ver diarreas motrices
<i>Lesiones cólicas orgánicas^a</i>	
Poliposis adenomatosa familiar	Colonoscopia con polipectomía
Adenoma vellosa hipersecretor	Rectoscopia y colonoscopia con biopsias
Colitis linfocítica	Colonoscopia con biopsias
Estenosis cólicas	Colonoscopias, colon por enema
<i>Parasitosis^a</i>	
<i>Giardia lamblia</i>	Examen parasitológico de las heces y del líquido yeyunal, biopsias duodenales
Criptosporidiosis y microsporidiosis (inmunodeprimidos)	Serología VIH, linfocitos CD4 y CD8, examen parasitológico de las heces, biopsias del intestino delgado y del colon
<i>Tumores endocrinos</i>	
Cólera endocrina	Péptido intestinal vasoactivo plasmático, ultrasonido, ecoendoscopia, tomografía y microbiopsia pancreática, arteriografía selectiva esplácnica
Mastocitosis sistémica	Urticaria pigmentaria, histaminemia
Clorhidrorrea congénita	Patología neonatal
Diarrea crónica criptogenética	Diagnóstico de exclusión; evolución espontáneamente regresiva

^a Diagnóstico establecido u orientado por los exámenes morfológicos.

Cuadro 7.13. Causas de diarrea exudativa.

Causas	Elementos de diagnóstico
<i>Colitis ulcerosa crónica idiopática</i>	Rectoscopia y colonoscopia con biopsias
<i>Enfermedad de Crohn</i> ^a	Examen proctológico, ileocolonoscopia, enteroscopia con biopsias y tránsito intestinal con bario
<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i> ^a	Anamnesis; rectoscopia, colonoscopia y enteroscopia con biopsias, tránsito intestinal
<i>Colitis virales crónicas (inmunodeprimidos)</i> ^a	Rectoscopia y colonoscopia con biopsias, serodiagnóstico y viremia
Citomegalovirus	
Virus del herpes	
<i>Colitis infecciosas</i> ^a	Coprocultivo
<i>Aeromonas</i>	
<i>Plesiomonas</i>	
<i>Yersinia enterocolítica</i>	

^aDiagnóstico establecido u orientado por los exámenes morfológicos.

Cuadro 7.14. Causas de diarrea voluminogénica.

Causas	Elementos de diagnóstico
Gastrinoma	Intubación gástrica, gastrinemia basal, prueba de la secretina, búsqueda del tumor insular
Leucemia a basófilos	Hemograma, mielograma
Mastocitosis sistémica	Urticaria pigmentaria, histaminemia, secreción gástrica basal, biopsias cutáneas

clínica. Las que pudieran haber faltado se exponen en el **Cuadro 7.16**.

Síndrome de malabsorción

Se conjuntan en el síndrome de malabsorción las afecciones que disminuyen la absorción de los lípidos, proteínas, glúcidos, vitaminas y minerales, tengan o no pérdidas hidroelectrolíticas y, por lo tanto, diarrea asociada.

Circunstancias del diagnóstico

De intensidad muy desigual por un nutriente dado y, por lo tanto, sobre otra cantidad de nutrientes muy variable, la malabsorción y frecuentemente su

Cuadro 7.15. Causas de diarrea osmótica.

Causas	Elementos de diagnóstico
<i>Malabsorción específica de los hidratos de carbono: déficit en disacaridasa</i>	
Lactasa	Intolerancia a la leche, prueba respiratoria H ₂ de la lactosa, prueba de suspensión-reintroducción
Sacarasa-isomaltasa	Diarrea desde la infancia, prueba respiratoria H ₂ de la sacarosa
Lactulosa	Anamnesis
<i>Malabsorción de monosacáridos y azúcar-alcohol</i>	
Glucosa y galactosa	Patología neonatal
Fructosa	Anamnesis, prueba respiratoria H ₂ de la fructosa
Manitol, sorbitol	Anamnesis
<i>Malabsorción de iones di- y trivalentes: laxantes osmóticos</i>	
SO ₄ Na ₂ y SO ₄ Mg	Interrogatorio, medición del SO ₄ y de magnesio en las heces
PO ₄ Na ₃	Interrogatorio, medición del PO ₄ en las heces
<i>Antiácidos</i>	
Óxido de magnesio	Interrogatorio
Hidróxido de magnesio	Medición del magnesio en las heces

Cuadro 7.16. Causas de diarrea motriz.

Causas	Elementos de diagnóstico
<i>Endocrinas</i>	
Hipertiroidismo ^b	Tirotropina, T3, T4 plasmáticas, gammagrafía tiroidea
Cáncer medular de tiroides ^b	Calcitonina plasmática, ecografía, gammagrafía y punción tiroidea
Síndrome carcinoide ^b	5HIAA urinaria, ecografía, tomografía y biopsia hepática, tránsito intestinal con bario
<i>Nerviosas</i>	
Vagotomía troncular o selectiva ^b	Anamnesis
Simpatectomía lumbar ^b	Anamnesis
Neuropatía diabética ^b y amiloide	Anamnesis, examen neurológico, electromiografía, signos paraclínicos de disautonomía
Síndrome de Shy-Drager e hipotensión ortostática primaria ^b	Datos clínicos, pruebas farmacológicas
Afectaciones médulo-encefálicas diversas ^b	Datos clínicos, tomografía
<i>Lesiones orgánicas o funcionales del tubo digestivo</i>	
Gastrectomías ^{a,b}	Anamnesis
Lesiones ileales terminales (<1 m) ^a	
Resección ^b	Anamnesis, tránsito intestinal con bario
Enfermedad de Crohn ^a	Tránsito intestinal con bario, colonoscopia, enteroscopia
Radiación intestinal ^a	Anamnesis, tránsito intestinal con bario, enteroscopia
Antiinflamatorios no esteroides	Anamnesis, tránsito intestinal con bario, ileocolonoscopia, enteroscopia
Yersiniosis ^b	Tránsito intestinal con bario, ileocolonoscopia, enteroscopia, cultivos, serología
Malabsorción selectiva de las sales biliares ^c	Prueba del ácido taurocólico marcado con Se ⁷⁵
Síndrome de intestino irritable*	Diagnóstico clínico, después de la exclusión de las otras causas; hacer colonoscopia cuando la edad del paciente sea mayor de 50 años

^a Diagnóstico establecido u orientado por los exámenes morfológicos; b: diagnóstico evocado desde la etapa clínica; c: diagnóstico establecido por la exploración funcional.

*80-90% de las diarreas motrices.

causa se sospecha a partir de datos clínicos y de pocos exámenes paraclínicos.

- Desde el punto de vista clínico pueden existir, en una proporción variable, otros elementos propios de la causa:
- La diarrea y, sobre todo, la esteatorrea son, por sí solas, causa indiscutible de malabsorción.
- Adelgazamiento y, eventualmente, signos de carencia en proteínas o, sobre todo, edema.
- Signos de carencia específica: anemia, tetania o dolores óseos (osteomalacia), lesiones cutáneas y mucosas (glositis, queilosis).

Biológicamente, aunque los signos estén ausentes, 90% de la malabsorción se descarta por algunos exámenes sanguíneos simples. **Cuadro 7.17**

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico se confirma por las pruebas de absorción intestinal.

- Es posible, en caso necesario, localizar la lesión responsable de la malabsorción a partir de los signos biológicos de carencia y de las pruebas de absorción. **Cuadro 7.18**

Diagnóstico etiológico

Con frecuencia, los elementos clínicos (anamnesis, examen físico) pueden orientar, de inicio, hacia una causa de la malabsorción. **Cuadro 7.19**

Tratamiento

Además del tratamiento etiológico o, en ausencia de éste, de los tratamientos sintomáticos que puedan ser necesarios:

- Reposición hidroelectrolítica (principalmente potasio).
- Vitaminas A, D, K, B₁₂ por vía parenteral, ácido fólico y otras vitaminas hidrosolubles por vía oral o intravenosa.

La exploración morfológica, a menudo guiada clínicamente, del intestino delgado o del bloque duodenobiliopancreático permite, frecuentemente, hacer u orientar el diagnóstico etiológico del síndrome de malabsorción.

Si es necesario, las pruebas de absorción intestinal ayudan a establecer el diagnóstico de síndrome de malabsorción y a localizar la causa.

- Hierro por vía parenteral u oral.
- Dieta hipercalórica e hiperproteínica.
- Si la esteatorrea es marcada: disminución de los triglicéridos de cadena larga (40 g/24 horas) remplazados por triglicéridos de cadenas medianas.
- Alimentación enteral continua o parenteral total en caso de desnutrición proteínicoenergética severa.

Déficit de zinc

Cuadro 7.17. Signos de malabsorción.

Diarrea y esteatorrea
Adelgazamiento
Estigmas de carencia selectiva o global
Clínicos
Anemia ferropénica, macrocítica (ácido fólico, vitamina B ₁₂) o combinados (hierro + ácido fólico)
Alargamiento del tiempo de Quick
Hipocalcemia corregida (vitamina D)
Hipoproteinemia e hipoalbuminemia
Hipocolesterolemia
Carencia de zinc

Cuadro 7.18. Localización del sitio de malabsorción según los criterios biológicos.

Sitio de malabsorción	Elementos de orientación
Insuficiencia biliar	Esteatorrea aislada
Insuficiencia pancreática	Esteatorrea Prueba de Schilling disminuida, corregida por extracto pancreático
Lesiones del intestino delgado proximal	Anemia ferropénica, combinada (hierro + folatos) raramente macrocítica (folatos) Esteatorrea ausente o moderada Prueba de la D-xilosa disminuida Prueba de Schilling normal
Lesiones del intestino delgado distal	Esteatorrea moderada Prueba de Schilling frecuentemente disminuida Prueba del ácido taurocólico Se ⁷⁵ disminuido
Lesiones totales del intestino delgado	Esteatorrea importante, prueba de la D-xilosa disminuida Prueba de Schilling disminuida

Las necesidades cotidianas de zinc son del orden de 10 a 15 mg/día para un adulto sano y de 20 a 25 mg/día para una mujer embarazada o lactando. De los alimentos se absorbe de 10 a 30% del zinc y el de origen animal se absorbe más que el de origen vegetal. Del zinc circulante 97% está ligado a proteínas plasmáticas. Solo situaciones patológicas pueden inducir una carencia de zinc.

Circunstancias del diagnóstico

Lesiones cutáneas pustuloescamosas periorificiales, alopecia, retardo de la cicatrización.

- Nictalopía.
- Hiposialia.
- Infecciones repetidas por disminución de la inmunidad mediada por células.
- Hiperglucemia.

Métodos de diagnóstico

Hipozincemia (normal más de 137 mmol/L).

- Disminución del zinc globular (normal más de 20 mmL/L).
- Disminución del zinc urinario (normal más de 66 mmL/L).

Etiología

Síndrome de intestino corto.

- Enteropatía extendida, principalmente enfermedad de Crohn o enfermedad celíaca.
- Nutrición parenteral exclusiva con aporte deficiente de zinc.
- Alcoholismo.
- Cirrosis.
- Síndrome nefrótico.

Cuadro 7.19. Síndrome de malabsorción: etiología (continúa en la siguiente página).

Enfermedad	Signos y síntomas	Diagnóstico
<i>Malabsorción intraluminal</i>		
Pancreatitis crónica Cáncer de páncreas exocrino	Dolor: pancreatitis crónica ++, cáncer de páncreas ±, pérdida de peso, alcoholismo en pancreatitis crónica, diabetes, esteatorrea mayor	Radiografía simple de abdomen en pancreatitis crónica, ultrasonido, tomografía axial computada, ecoendoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, marcadores tumorales (Ca 19-9)
Resección pancreática	Anamnesis	Intubación pancreática
Gastrinoma	Enfermedad ulcerosa, esofagitis, pérdida de peso, diarrea, esteatorrea	Intubación gástrica, prueba de la secretina, gastrinemia, déficit de ácido gástrico basal
Colestasis intra o extrahepática	Ictericia, prurito, hepatomegalia, esteatorrea, exámenes de obstrucción biliar	Radiografía simple de abdomen, ultrasonido endoscópico, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, biopsia hepática, anticuerpos antimitocondriales
Fístula biliar externa o interna	Externa: evidente; interna: antecedentes litiasicos, diarrea + esteatorrea	Radiografía simple de abdomen, ultrasonido, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
<i>Atrofia de las vellosidades proximales o difusas</i>		
Enfermedad celíaca	Antecedentes de la infancia de: síndrome de malabsorción, desnutrición, distensión abdominal, diarrea, anemia ferropénica	Endoscopia gastroduodenal con coloración vital y biopsias del duodeno, respuesta a la dieta sin gluten, anticuerpos antigliadina y antiendomiso
Déficit primario de inmunoglobulinas (carencia de IgA, déficit común variable) ^a	Como en la enfermedad celíaca; infecciones otorrinolaringológicas y broncopulmonares a repetición	Como en la enfermedad celíaca + inmunoelectroforesis y medición ponderal de Ig séricas
Dermatitis herpetiforme	Como en la enfermedad celíaca, generalmente proximal; erupción cutánea	Como en enfermedad celíaca + biopsia de piel
<i>Parasitosis</i> -Lambliasis	Estancia en zona endémica	Endoscopia gastroduodenal; búsqueda de parásitos en las heces, en el líquido duodenal, en las biopsias duodenales
Atrofia de vellosidades ileales	Diarrea hídrica y esteatorrea, prueba de D-xilosa normal, prueba de Schilling y prueba al ácido taucólico Se ⁷⁵ anormal	Prueba de la D-xilosa normal. Endoscopia esofagogastroduodenal normal, íleocoloscopia con coloraciones especiales y biopsias ileales. Cápsula endoscópica
Intolerantes a la lactosa	Origen geográfico y étnico, intolerancia a los lácteos, diarrea hídrica que contiene lactosa, flatulencia, dolores abdominales	Prueba respiratoria H ₂ a la lactosa
<i>Parasitosis</i> -Cryptosporidium -Microsporidiosis -Coccidiosis	Inmunodepresión (VIH), malabsorción variable, global o disociada	Serología VIH, linfocitos CD4 y CD8, examen coproparasitoscópico, biopsias intestinales o del colon (criptosporidiosis)
<i>Alteración de la lámina propia</i>		
Enfermedad de Whipple	Fiebre, artralgias, artritis, poliadenopatías, pigmentación cutánea, malabsorción, diarrea	Endoscopia gastroduodenal con biopsias, tránsito intestinal, biopsia ganglionar. Cápsula endoscópica
<i>Mycobacterium avium</i> intracelular	Sida, malabsorción más o menos grave	Endoscopia gastroduodenal; serología VIH, búsqueda del parásito en el líquido duodenal, biopsias duodenales; cuantificación de linfocitos CD4 y CD 8
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (enfermedad de cadenas alfa ++)	Jóvenes, origen geográfico, estatus socioeconómico bajo, masa abdominal (tardío), hipocratismo digital, síndrome de malabsorción	Endoscopia gastroduodenal con biopsias e inmunohistoquímica, búsqueda de la proteína de cadenas alfa en el suero
Linfomas parafoliculares extensos del intestino delgado	Ídem enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado	Gastroduodenoyeyunosocopia con biopsias e inmunohistoquímica; enteroscopia, tránsito intestinal, cápsula endoscópica

Cuadro 7.19. Síndrome de malabsorción: etiología (continuación).

Enfermedad	Signos y síntomas	Diagnóstico
Gastroenteritis eosinofílica	Vómitos, dolores abdominales, diarrea y esteatorrea variables, desnutrición, eosinofilia inconstante	Gastroduodenoyunosocopia con biopsias
Mastocitosis digestiva	Urticaria pigmentaria; hepatoesplenomegalia, enfermedad ulcerosa, osteoporosis, diarrea abundante	Gastroduodenoyunosocopia con biopsias; biopsia de médula ósea o cutánea, triptasa e histamina sérica, metabolitos en orina
Amiloidosis	Amiloidosis conocida, hepatoesplenomegalia, proteinuria, esteatorrea	Endoscopia gastroduodenal con biopsias rectales profundas
Esclerodermia	Signos de esclerodermia cutánea o síndrome de CREST	Manometría esofágica, biopsias cutáneas
Obstáculo linfático	Signos de enteropatía exudativa, esteatorrea, carencia de vitaminas liposolubles	Aclaramiento de la alfa-1-antitripsina, endoscopia duodenoyunal con biopsias, tomografía axial computada, ultrasonido cardíaco, resonancia magnética cardíaca
<i>Resección intestinal^a</i>		
Yeyunal	Anamnesis, asintomática sin consecuencias	Tránsito intestinal
Ileal corta (< 1 m)	Diarrea hídrica motriz, esteatorrea ausente o mínima, prueba de Schilling normal o disminuida, prueba al ácido taurocólico Se ⁷⁵ anormal	Efecto de la colestiramina en la diarrea
Ileal extensa (> 1 m)	Diarrea y esteatorrea marcadas, prueba de Schilling anormal, oxaluria aumentada	Efecto de dieta hipolipídica en la diarrea
Masivas	Diarrea y esteatorrea mayor, desnutrición, carencias vitamínicas y minerales	Evidente
Fístulas y cortocircuitos intestinales ^a	Anamnesis; diarrea, esteatorrea, desnutrición, carencias específicas en función del sitio y de colonización bacteriana agregada	Tránsito gastroduodenal, tránsito intestinal, colon por enema, fistulografía, prueba respiratoria a la glucosa, tomografía axial computada
<i>Mecanismos complejos u oscuros</i>		
Intestino radiado ^a	Anamnesis, síndrome suboclusivo, malabsorción dependiendo de la localización y existencia de estenosis que favorece la colonización bacteriana	Tránsito intestinal, ileocolonosocopia y enteroscopia, en ocasiones esofagogastroduodenoscopia con biopsias, cápsula endoscópica
Enfermedad de Crohn ^a	Dolor, masa abdominal, manifestaciones proctológicas y extradigestivas. Diarrea, esteatorrea, desnutrición en función del sitio y de la colonización bacteriana supraestenótica	Ileocolonosocopia y examen proctológico con biopsias, endoscopia esofagogastroduodenal con biopsias. Enteroscopia, tránsito intestinal; cápsula endoscópica
<i>Endocrinopatías</i>	Contexto clínico	Medición hormonal e imágenes específicas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo • Hipotiroidismo • Hipoparatiroidismo • Insuficiencia suprarrenal 		
Colonización bacteriana crónica del intestino (“contaminación bacteriana”)	Anamnesis (asa ciega o resección de la válvula de Bauhin), síndrome de estenosis intestinal, malabsorción, esteatorrea, desnutrición	Tránsito intestinal, prueba respiratoria H ₂ a la glucosa, intubación yeyunal bacteriológica, tratamiento antibiótico de prueba
Esprúe tropical	Estancia en país endémico, anemia megaloblástica y ácido fólico sérico bajo, esteatorrea, desnutrición y carencias diversas dependiendo del tiempo de evolución	Endoscopia duodenal (atrofia variable de las vellosidades), respuesta al tratamiento antibiótico: tetraciclinas + ácido fólico + vitamina B ₁₂ , prueba respiratoria a la glucosa

^a Diagnóstico orientado o establecido por exámenes morfológicos.

Tratamiento

- Suplementos de zinc por vía oral o parenteral, 10 mg/kg/día.

Síndrome de gastroenteropatía exudativa

El síndrome de gastroenteropatía exudativa se define como pérdida digestiva exagerada de proteínas plasmáticas. Contrariamente a las pérdidas proteínicas fisiológicas (40-100 mL/24 h) la importancia de las fugas patológicas de proteínas plasmáticas en el tubo digestivo es independiente de su peso molecular. Sus valores séricos disminuyen cuando su anabolismo se vuelve inferior a su catabolismo y es mayor cuando su recambio es más lento (albúmina, inmunoglobulinas G).

Circunstancias del diagnóstico

Síndrome frecuente en varias afecciones digestivas pero difícilmente como primer signo. Las formas incompletas son asintomáticas.

- El diagnóstico puede sospecharse ante una hipoproteinemia, predominantemente de la albúmina y las gammaglobulinas, con o sin edema o anasarca; cuando las causas clásicas de hipoproteinemia (hemodilución, insuficiencia hepatocelular, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca) se han descartado.
- En los síndromes de gastroenteropatía exudativa secundarios a una obstrucción linfática la fuga de linfa se acompaña de pérdida de linfocitos, triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles. Esto puede originar esteatorrea, hipocalcemia severa, linfopenia con anergia cutánea, ascitis quillosa.

Métodos de diagnóstico

En caso de enteropatía exudativa la medición del aclaramiento fecal de la alfa-1-antitripsina permite establecer el diagnóstico.

- Si se trata de gastropatía exudativa la medición bajo antisecretor gástrico, del aclaramiento fecal de la alfa-1-antitripsina, complementada si es necesario con una prueba de Cl²⁵¹ Cr, permiten establecer el diagnóstico.

Orientación del estudio etiológico

Las causas del síndrome de gastroenteropatía exudativa son numerosas pero, en la mayoría de los

Los suplementos orales de hierro disminuyen la absorción de zinc, si los dos son prescritos de forma inorgánica.

La complementación excesiva de zinc disminuye las reservas de hierro y de cobre.

casos, la fuga digestiva de proteínas plasmáticas no es más que un epifenómeno. Dichas causas se exponen en el **Cuadro 7.20** y pueden dividirse en tres grupos:

- Pérdidas de origen linfático primario (enfermedad de Waldmann) o secundarias a un obstáculo anatómico o funcional que impide el drenaje de la linfa hacia el canal torácico o la orejuela derecha.
- Erosiones o ulceraciones macroscópicas de la mucosa; la severidad de la pérdida proteínica depende del carácter limitado o difuso y del grado de inflamación asociada.
- Afecciones mucosas sin ulceraciones ni erosiones; la pérdida proteínica se debe al aumento de la descamación celular (enfermedad de los laxantes) o de la renovación celular (enfermedad celíaca) o a factores desconocidos.

En el **Cuadro 7.21** se propone un planteamiento etiológico. El diagnóstico es, algunas veces, evocado de inicio, como en la enfermedad de Waldmann ante un linfedema. Cuando se sospecha una causa linfática:

- La endoscopia esofagogastroduodenal con biopsias múltiples y profundas debe practicarse de primera intención con el fin de confirmar la dilatación de los vasos linfáticos de la mucosa y su topografía que, vellositaria o submucosa, permite en cierta medida orientar el diagnóstico hacia el carácter primario o secundario, respectivamente, de las lesiones.
- Si las linfangiectasias se confirman y la causa no es evidente es necesario, primero, buscar una causa cardíaca y practicar una radiografía torácica, un electrocardiograma y un ecocardiograma. Un cateterismo cardíaco derecho deberá practicarse posteriormente si se continúa sin encontrar la causa.
 - Si se excluye una causa cardíaca debe efectuarse la búsqueda de un obstáculo anatómico del drenaje linfático por ecografía, por tomografía abdominal y por ecoendoscopia (páncreas) y al final la linfografía pedía que opacifica los ganglios

Cuadro 7.20. Causas de pérdidas digestivas de proteínas plasmáticas.

Daño a la mucosa sin ulceraciones macroscópicas
Enfermedad de Menetrier
Gastritis hipertrófica hipersecretora
Síndrome de Zollinger-Ellison
Gastritis atróficas
Enfermedad celíaca
Esprúe tropical
Colonización bacteriana crónica del intestino delgado
Parasitosis (<i>G. lamblia</i> , helmintiasis)
Gastroenteritis eosinofílica
Lupus eritematoso diseminado
Pólipos del estómago, del colon, poliposis adenomatosa familiar
Divertículos del intestino delgado y del colon
Laxantes secretores
Ileopatías
Enfermedad de Whipple (igualmente obstrucción linfática)
Pérdida de proteínas plasmáticas con síndrome inflamatorio
Erosiones y ulceraciones de la mucosa
Gastritis erosivas y ulcerosas
Úlcera gástrica y duodenal
Cáncer gástrico y linfoma gástrico
Enfermedad de Crohn (igualmente obstrucción linfática)
Colitis ulcerosa crónica inespecífica
Enteritis y colitis posradiación (igualmente obstrucción linfática)
Cáncer del intestino delgado y del colon
Yeyunoileitis ulcerosa no específica
Obstáculos anatómicos de los vasos linfáticos
Linfangiectasias intestinales primitivas (Waldmann)
Linfomas malignos
Tuberculosis y sarcoidosis mesentéricas
Tumores del mesenterio
Enteritis y colitis posradiación
Fibrosis retroperitoneal
Fístulas linfointestinales
Enfermedad de Whipple
Enfermedad de Crohn
Pancreatitis crónica y cáncer de páncreas
Hiperpresiones venosas centrales
Pericarditis constrictiva
Insuficiencia cardíaca derecha
Trombosis de la vena cava superior

retroperitoneales y algunas veces las fístulas linfodigestivas, pero no los ganglios mesentéricos.

- Cuando se sospecha una causa no linfática el diagnóstico reposa en las endosco-

Cuadro 7.21. Planteamiento etiológico ante una pérdida digestiva de proteínas plasmáticas de causa no evidente.

Hipertensión venosa central
Radiografía torácica y ecografía cardíaca
Toma de presión en las cavidades derechas
Angiografía digital
Lesiones mucosas gastrointestinales
Videoesndoscopia gástrica y duodenoyeyunal con prueba de azul de metileno y colonoscopia con ileoscopia y biopsias
Tránsito baritado del intestino delgado
Pruebas de absorción intestinal:
• Grasas fecales
• Prueba de la D-xilosa
• Prueba de Schilling
Obstáculo anatómico linfático
Radiografía simple de abdomen
Videoesndoscopia duodenoyeyunal y biopsias del intestino delgado
Ultrasonido abdominal
Tomografía abdominal
Ultrasonido endoscópico pancreático
Linfografía <i>pedia</i>

pías alta y baja, con biopsias, y en el tránsito baritado del intestino delgado.

- La laparotomía exploradora resulta, algunas veces, indispensable para el diagnóstico.

Enfermedad de Waldmann

Afección caracterizada por una anomalía primaria del desarrollo de los canales linfáticos, responsable de una pérdida de proteínas y de la linfa en la luz intestinal.

- Por lo general, esporádica (75%) se manifiesta a partir del nacimiento (11 años en promedio) y antes de los 30 años en 90% de los casos.
- Signos clínicos:
 - Edemas, intermitentes y después constantes, algunas veces linfedemas asimétricos (15%).
 - Derrames quilosos (45%).
 - Diarrea moderada (60%) o severa (20%).
 - Dolor abdominal y vómito (15%).
 - El 20% de los pacientes cursan asintomáticos.
- Signos biológicos:
 - Hipoproteinemia, sobre todo de albúmina y gammaglobulinas.
 - Linfopenia.
 - Esteatorrea (75%), algunas veces elevada.

- Pruebas de paso intestinal habitualmente en los límites normales.
- Las biopsias duodenales y, si es necesario, yeyunales permiten evocar el diagnóstico puesto que muestran una dilatación de los vasos linfáticos de la mucosa y de la submucosa. Las lesiones son algunas veces localizadas, por lo que es necesario repetir la toma de muestras.
- La linfografía pedia, casi siempre anormal, muestra que el daño linfático es difuso.

Tratamiento

Antes del tratamiento etiológico, o en ausencia de éste, pueden resultar útiles los tratamientos sintomáticos. En las formas con hipertensión linfática se puede proponer:

- Dieta pobre en triglicéridos de cadena larga; utilizar en su lugar triglicéridos de cadena mediana que se absorben en el sistema porta, sin pasar por los quilomicrones.
- Administración de vitaminas liposolubles, sales de calcio, albúmina sérica; que deben reponerse indefinidamente.
- Si bien en principio no existe malabsorción proteínica, la nutrición parenteral total puede tener un efecto claro en las concentraciones de proteínas séricas.
- El lugar de la cirugía es limitado.

Estreñimiento

Síntoma definido en el plan fisiopatológico por un enlentecimiento del tránsito colorrectal. En la práctica clínica no existe definición ideal para el estreñimiento y los criterios incluyen la emisión de menos de 3 heces por semana pasando por la dificultad para defecar. Existen formas de estreñimiento donde hay tránsito normal. Es necesario distinguir el estreñimiento secundario a una causa digestiva o extradigestiva del estreñimiento como enfermedad por sí misma.

Criterios de Roma IV para el diagnóstico de estreñimiento funcional

1. Coexistencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Esfuerzo excesivo, al menos en 25% de las evacuaciones.
 - Heces duras al menos en 25% de las evacuaciones (tipo I y II de Bristol).

Las linfangiectasias vellositarias no excluyen una causa secundaria de la lesión linfática.

La linfografía pedia no opaca los ganglios mesentéricos.

- Sensación de evacuación incompleta al menos en 25% de las evacuaciones.
- Maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en 25% de las evacuaciones.
- Menos de tres evacuaciones espontáneas completas a la semana.

2. Coexistencia excepcional de heces líquidas, sin laxantes.
3. Criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable.

Los criterios deben cumplirse, al menos, durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado, como mínimo, seis meses antes del diagnóstico.

Daños secundarios al estreñimiento

Hemorroides, fisura anal.

- Fecaloma.
- Incontinencia fecal, encopresis.
- Enfermedad de los laxantes.

Intento de clasificación

Estreñimiento por alteración de la progresión cólica:

- Por falta de ingesta de fibra en la dieta (mecanismo más frecuente).
- Por hipotonía o atonía cólica, predominante a nivel del colon ascendente (mujeres jóvenes que evacuan menos de 1 vez por semana, algunas veces con signos de disfunción motora extraintestinal, esofágica, de intestino delgado, vesical).
- Por hipertonía cólica izquierda con aumento de las contracciones segmentarias no propulsivas (síndrome del intestino irritable asociado con estreñimiento y dolores abdominales).

Estreñimiento por alteración de la evacuación (disquecia): pueden estar implicados diferentes mecanismos:

- Hipertonía del canal anal en reposo y por lo tanto de la contracción voluntaria.

- Hipertonía del esfínter externo del ano por lo que se necesitan esfuerzos para la defecación (anismo o asinergia anorrectal). Ausencia de reflejo anorrectal inhibitor (enfermedad de Hirschprung).
- Elevación del umbral de percepción rectal a la distensión (megarrecto o anomalía primaria de la sensibilidad rectal).

Etiología

La etiología se resume en el **Cuadro 7.22**.

Estudio del diagnóstico etiológico

Interrogatorio

- Antecedentes personales de cáncer colorrectal o genital, de fístula o de cirugía anorrectal, de parto difícil.
- Antecedentes familiares de cáncer o de pólipo colorrectal.
- Medicamento (anticolinérgicos, antiparkinsonianos, antidepresivos).
- Hábitos alimentarios.
- Fecha y forma de inicio del estreñimiento: severo desde la infancia y frecuentes accidentes suboclusivos u oclusivos, retención voluntaria de la defecación, eventos de la vida profesional o afectiva, agravamiento reciente.
- Signos funcionales digestivos asociados (dolores abdominales, hematoquecia, síndrome rectal).
- Signos que orienten hacia una causa extradiagénica.

Exploración física

Ganglio de Troisier.

- Examen abdominal (hepatomegalia tumoral, masa abdominal, meteorismo).
- Examen proctológico:
 - Margen anal: hemorroides, fisura, sensibilidad.
 - Periné descendente.
 - Prolapso rectal (en cuclillas).
 - Tacto rectal: tono del esfínter en reposo y bajo contracción voluntaria; apreciación del músculo puborrectal y bajo contracción voluntaria: dolor, masa, heces, fecaloma, estenosis anal o rectal.
 - Anoscopia: fisura, rectocele, prolapso mucoso.

Cuadro 7.22. Etiología del estreñimiento.

Medicamentos
Analgésicos, anestésicos
Anticolinérgicos
Anticonvulsivantes
Antidepresivos
Diuréticos (hipocalemia)
Antiparkinsonianos
Antihipertensivos
Opiáceos
Neurolépticos
Fosfato de aluminio
Enfermedades metabólicas y endocrinas
Diabetes
Porfiria
Hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Feocromocitoma
Panhipopituitarismo
Acromegalia
Enfermedades neuromusculares
Enfermedad de Hirschprung
Enfermedad de Chagas
Neuropatía vegetativa (diabetes, amiloidosis, paraneoplasias)
Daños cerebromeningeos (enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, paraplejas traumáticas, meningocele, lesiones de la cola de caballo)
Colagenosis
Miopatías
Enfermedades psiquiátricas
Síndrome depresivo
Síndrome demencial
Neurosis
Enfermedades digestivas
Estreñimiento-síntoma:
• Tumor, cáncer
• Estenosis diverticular
• Estenosis posradiación
• Estenosis causada por una fístula anal, después de la cirugía anorrectal
• Estenosis inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica inespecífica)
• Carcinosis peritoneal, peritonitis encapsulante
Estreñimiento-enfermedad

- Rectoscopia: tumor rectosigmoideo, invaginación rectorrectal.
- Examen neurológico (sistema nervioso central, periférico o autónomo) y valoración psiquiátrica.

- Signos de endocrinopatías (hipotiroidismo), problemas metabólicos (hipercalcemia, diabetes).

Conclusiones del examen clínico

Posibilidad de cáncer rectocolónico:

- *Argumentos:* antecedente familiar de cáncer rectocolónico, antecedente personal de pólipo rectocólico o de cáncer epidemiológicamente ligado, edad mayor de 40 años, estreñimiento de aparición progresiva y reciente, hematoquecia.
- *Conducta a seguir:* colonoscopia.
- *Posibilidad de estenosis diverticular*
- *Argumentos:* edad mayor de 60 años, antecedente personal de diverticulitis aguda, dieta pobre en fibra.
- *Conducta a seguir:* colonoscopia, colon por enema.

Posibilidad de causa neurológica

Argumentos: examen neurológico, problemas genitourinarios, hipotensión ortostática.

- *Conducta a seguir:* exploración neurológica especializada (electromiografía).
- *Posibilidad de una endocrinopatía o de una causa metabólica.*
- *Argumentos:* examen clínico, coexistencia de signos endocrinos o de problemas metabólicos.
- *Conducta a seguir:* glucemia en ayuno y posprandial, calcemia, caliemia, T3, T4, T4 libre, tirotrópina en función de los síntomas.

Posibilidad de estreñimiento (enfermedad): no afirmar hasta después de una colonoscopia si el problema es reciente o recientemente agravado, sobre todo después de los 40 años.

Conductas a seguir

Estreñimiento por problemas de la evacuación

Argumentos: síndrome rectal, fisura anal, hemorroides, dificultad para la evacuación, disminución de la necesidad de evacuar, maniobras digitales, periné descendente, prolapso mucoso, rectocele.

Conducta a seguir: prueba terapéutica mediante supositorios (glicerina), por pequeños enemas (Microlax®) o por modificación de la postura durante la defecación conforme al principio del excusado turco, durante 2 meses:

- Si es exitoso continuar el tratamiento.
- Si fracasa practicar, en orden: una manometría anorrectal (desaparición del reflejo anorrectal inhibitorio, hipertonia anal, anismo, disminución del umbral de percepción). Luego, en función de los resultados, una electromiografía del esfínter anal externo (anismo) y, para algunos casos, una defecografía (rectocele anterior, prolapso mucoso, megarrecto, síndrome de periné descendente); los límites normales son desgraciadamente confusos.

Estreñimiento por problemas de la progresión

Argumentos: dieta pobre en fibra, síndrome de intestino irritable, signos de disfunción motora extracólica (esófago, intestino delgado, vesícula, uretra).

Conducta a seguir: prueba terapéutica con suplementos de fibra:

- Si es exitoso continuar el tratamiento
- Si fracasa, tiempo de tránsito cólico (inercia de colon derecho, síndrome de intestino irritable con estasis de los marcadores en el colon izquierdo por reflujo). Sin embargo, la validez de las pastillas sólidas radiopacas como el marcador de tránsito ha sido recientemente cuestionada por comparación con lo que sucede con los marcadores de tránsito isotópicos. Esas pastillas permiten en todo caso descubrir las enfermedades en las que la frecuencia alargada de las defecaciones es incompatible con el tiempo de permanencia de las pastillas en el abdomen (falsos estreñimientos) para los cuales una prueba de personalidad es útil. En caso de inercia cólica rebelde al tratamiento habrá que realizar un estudio de electromiografía de la motilidad cólica.

Asociación de los dos tipos de estreñimiento

Prueba terapéutica por la asociación de supositorios (glicerina) o de pequeños enemas (Microlax®) con suplementos de fibra:

- Si resulta exitoso, continuar el tratamiento.
- Si fracasa, exploración de los dos componentes y tratamiento apropiado.

Sin causa aparente

Explorar la personalidad del sujeto.

Tratamiento

Estreñimiento como síntoma

- El tratamiento es etiológico.

Estreñimiento como enfermedad

Por problemas de la progresión:

- *Insuficiencia de fibra en la dieta*: suplementos de fibra (de trigo, mucílagos).
- *Hipertonía cólica*: antiespasmódicos (poco eficaces).
- *Hipertonía o atonía cólica*: laxantes osmóticos (lactulosa, lactilol, sulfato de magnesio, polietilenglicol 4000) en la mañana en ayuno o antes de acostarse, dos o tres veces por semana. En la actualidad se dispone de la lubiprostona a dosis de 8 mg, 2 veces al día o 24 mg dos veces al día en casos resistentes o en pacientes tratados con opioides. Con esto se consigue que el paciente mejore su frecuencia defecatoria, aunque, en ocasiones, con evacuaciones líquidas. Por excepción, en la mujer joven con estreñimiento resistente al tratamiento: colectomía con anastomosis ileorrectal, con resultados aleatorios. La existencia o no de problemas motores del intestino delgado no permite prejuzgar los resultados. La confirmación de la inercia cólica por registro de la motilidad de este órgano debería afinar las indicaciones.

Por problemas de la evacuación:

- *Síndrome de periné descendente*: reeducación perineal y, en caso de fracaso, valorar la intervención quirúrgica.
- *Anismo*: reeducación por biorretroalimentación, resultados variables.
- *Hipertonía del canal anal*: reeducación por biorretroalimentación y, para algunos casos, inhibidores cálcicos o derivados nitratos.
- *Problema de la percepción*: prescripción de supositorios, microenemas y, para algunos casos, reeducación por biorretroalimentación.
- En caso de fracaso de los tratamientos precedentes los laxantes osmóticos fuerzan frecuentemente el obstáculo.
- Causa no buscada o no encontrada.
- Suplementos de fibras más supositorios (glicerina) o microenemas (Microlax®).
- Si fracasa, laxantes osmóticos.

En el estreñimiento, como enfermedad, la relación entre el médico y el paciente es primordial. El médico puede ayudarse para discernir la personalidad del paciente, de un cuestionario informativo derivado del “Minnesota Multiphasic Personality Inventory” (Minimult).

Las causas más frecuentes de estreñimiento son la insuficiencia de fibra en la dieta y el anismo. Es inútil y vano utilizar laxantes irritantes en un paciente de edad, estreñido, que los ha utilizado por años.

- Psicoterapia en caso de no encontrar la causa.

Síndrome rectal

Implica un daño orgánico del recto por una enfermedad inflamatoria, infecciosa, parasitaria o tumoral. **Cuadro 7.23**

Circunstancias del diagnóstico

Es la asociación de una falsa necesidad de defecar, evacuaciones afecales (mucoideas, mucosanguinolentas, purulentas) y de una incomodidad rectal o de tenesmo. El estreñimiento habitual si el colon subyacente es normal.

Métodos de diagnóstico y conducta a seguir

Los métodos de diagnóstico y la conducta a seguir se resumen en el Cuadro 24. Interrogatorio:

- Antecedente personal o familiar de neoplasia cólica o de cáncer epidemiológicamente ligado.
- Antecedente de radioterapia y curiterapia pélvica.
- Antecedente de enfermedad inflamatoria del tubo digestivo o de manifestaciones extradigestivas (uveítis, reumatismo, eritema nodoso).
- Tratamiento reciente o actual con antibióticos, uso de supositorios o de enemas.
- Viaje reciente a países con endemia parasitaria.
- Sodomización.
- Examen clínico con tacto rectal (tumor palpable, mucosa granulosa, ulcerada).

Cuadro 7.23. Etiología del síndrome rectal.

Patología tumoral o pseudotumoral
Cáncer rectal
Linfoma maligno rectal y hemopatías malignas de localización rectal
Sarcoma rectal
Tumores benignos rectales
Poliposis adenomatosa familiar
Poliposis juvenil
Pseudotumores parasitarios (ameboma, bilharzioma)
Endometriosis
Rectitis quística profunda
Úlcera solitaria del recto
Fecaloma
Patología infecciosa
Shigelosis
Salmonelosis
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Clostridium difficile</i> (colitis pseudomembranosa)
Gonococo
<i>Chlamydia</i>
Citomegalovirus
Herpes
Patología parasitaria
Amibiasis
Balantidiasis
Esquistosomiasis
Micosis
Patología inflamatoria y alérgica
Anorrectitis medicamentosa
Rectocolitis hemorrágica
Enfermedad de Crohn
Proctitis indeterminada
Enfermedad de Behçet
Colagenosis y vasculitis
Amiloidosis
Proctitis en el recto excluido

- Rectoscopia con examen histológico de biopsias rectales.
- Exámenes para buscar una causa infecciosa o parasitaria: cultivo y examen parasitológicos de las heces o del cepillado rectal, si es necesario buscar toxinas de *Clostridium difficile*. Serologías de sífilis, esquistosomiasis, amibiasis, *Chlamydia* y micoplasma.
- Viremia herpética.

Tratamiento

Etiológico. **Cuadro 7.24**

Incontinencia fecal

Síndrome definido por el carácter involuntario de la defecación. Se debe a una actividad motriz rectal anormal o a una modificación anatómica o funcional del esfínter anal. Su prevalencia es del orden del 6% en población general, mayor de 45 años, sin considerar los casos no declarados. Afecta principalmente a las mujeres.

Cómo establecer el diagnóstico

El diagnóstico de la incontinencia fecal es clínico:

- El interrogatorio precisa ciertas características: frecuencia de los accidentes, heces líquidas, sólidas o ausencia de discriminación con el gas; continencia a los gases, ganas imperiosas de evacuar, pérdida de las ganas o necesidad de defecar, papel de los factores posicionales, esfuerzos, posibilidad de defecación voluntaria, características del tránsito, incontinencia urinaria asociada y repercusión social.
- Al examen clínico una buena causa es la debilidad de la contracción voluntaria del ano al tacto rectal.
- La manometría anorrectal permite precisar el carácter anal o rectal de la incontinencia.

Etiología

La etiología de la incontinencia fecal se resume en el **Cuadro 7.25**.

Diagnóstico

Interrogatorio

Antecedentes de estreñimiento por largo tiempo, con problemas para evacuar (disquecia). Antecedente de distocia obstétrica.

- Antecedente de cirugía proctológica.
- Antecedentes de proctitis, de implicación proctológica en el cuadro de una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo.
- Antecedente de radioterapia pélvica.
- Diabetes.
- Esclerodermia.
- Enfermedad neurológica (miopatía, lesión medular, daño al sistema nervioso central).

Exploración física

Margen anal: cicatriz fibrosa, desviación lateral del ano, apertura anal, prolapso exteriorizado, periné descendente.

Cuadro 7.24. Síndrome rectal: métodos de diagnóstico, conducta a seguir y tratamiento.

Etiología	Métodos de diagnóstico	Conducta a seguir	Tratamiento
Tumor benigno (adenoma, hamartoma, pólipo juvenil)	Biopsias	Colonoscopia completa	Resección quirúrgica o endoscópica
<i>Tumor maligno</i>			
Adenocarcinoma	Biopsias	Estudios de extensión; colinesterasa	Resección quirúrgica ± radioterapia ± quimioterapia
Linfoma	Biopsias	Estudios de extensión: lactato deshidrogenasa, β2-microglobulina	Resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia
<i>Pseudotumor y colitis parasitarias</i>			
Amibiasis	Biopsias, examen parasitológico de las heces, serología de amibiasis	Colonoscopia completa, ultrasonido hepático	Metronidazol 500 mg tres veces al día por 10 días
Esquistosomiasis	Biopsias, examen parasitológico de las heces, serología de esquistosomiasis	Colonoscopia completa	Praziquantel 20 mg/kg x 3 en 1 día
Fecaloma	Examen clínico	-	Evacuación
Endometriosis	Biopsias profundas, tomografía, ultrasonido endoscópico	-	Danazol 200 mg durante 3 días Resección quirúrgica
Úlcera solitaria de recto	Biopsias	-	Analgésico y tratamiento del estreñimiento Rectopexia en caso de fracaso
Colitis pseudomembranosa	Biopsias, toxinas A y B de <i>Clostridium difficile</i> en las heces	Colonoscopia completa	Vancomicina 150 mg x 3/día (oral) o metronidazol 500 mg x 3/día (oral) por 10 días
Proctitis bacteriana: <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Chlamydia</i> , micoplasma	Biopsias, coprocultivo, serología <i>Yersinia</i> , <i>Chlamydia</i> , micoplasma	Colonoscopia completa	Antibióticos, adaptados
Rectitis viral (herpes, citomegalovirus)	Biopsias, viremias	Colonoscopia completa, serología del VIH	Tratamiento antiviral con aciclovir para el herpes (1000 mg por 5 a 10 días vía oral o en perfusión IV por 5 a 10 días) o ganciclovir para el citomegalovirus (10 mg/kg/día en perfusión IV por 14 a 21 días)
Medicamentos por vía rectal	Interrogatorio, biopsias	-	Suspender los supositorios
Enfermedades inflamatorias (Crohn, colitis ulcerosa crónica inespecífica)	Biopsias	Colonoscopia con ileoscopia Tránsito intestinal	Señalado más adelante

- Anoscopia: lesión esfinteriana, rectocele.
- Vía rectal: fecaloma, estado del piso pélvico; examen neurológico (nervios pudendos).

Conducta ante los resultados del examen clínico:

- Cuando el examen clínico permita el diagnóstico etiológico (enfermedades neurológicas, esclerodermia extendida, polineuropatía diabética, fecaloma) no son necesarias otras investigaciones.

- Cuando el examen clínico solo permite sospechar el diagnóstico etiológico considerar las opciones del **Cuadro 7.25**.

Tratamiento

En pacientes con incontinencia postraumática: esfinterorrafia.

- En individuos con incontinencia por enfermedad neurológica, diabetes, esclerodermia,

El síndrome rectal implica siempre una lesión orgánica.

El estreñimiento por obstrucción terminal y los traumatismos obstétricos son causas mayores de incontinencia fecal.

radioterapia o enfermedad inflamatoria digestiva: remusculación anal o reeducación por biorretroalimentación. En caso de fracaso y de incontinencia invalidante pensar en la posibilidad de la colostomía de derivación.

- En incontinencia de un paciente de edad avanzada: tratamiento del estreñimiento, asegurar el vaciamiento rectal y la remuscularización perineal con (en algunos casos) electroestimulación pasiva desde las primeras citas. La cirugía (reparación posanal) se reserva para los casos rebeldes, muy invalidantes, y sus resultados son discutibles.

Ascitis

El diagnóstico se establece fácilmente; el problema es encontrar la causa y tratarla.

Circunstancias del diagnóstico

Aumento progresivo, insidioso, indoloro, del volumen abdominal con matidez declive en los flancos. Algunas veces la ascitis sobreviene con fuertes dolores abdominales que pueden simular una urgencia quirúrgica.

- Si la ascitis no es muy abundante puede ser un hallazgo fortuito en estudios de ultrasonido o tomografía.

Métodos de diagnóstico

Cualquiera que sean las circunstancias de detección es necesario hacer una punción exploratoria, analizar el aspecto del líquido, pedir la medición de proteínas totales y, según el contexto, de los lípidos (en caso de líquido opalescente o blancuzco) o de la amilasa; un examen citológico cuantitativo o cualitativo (siempre), una búsqueda de células neoplásicas (frecuente). Si uno piensa en un líquido de ascitis infeccioso, es necesario realizar una paracentesis de 10 mL y colocarlos en tubos de hemocultivo para medio aerobio y anaerobio, en la cama del enfermo.

Diagnóstico etiológico

Las causas de ascitis figuran en el **Cuadro 7.26**. El diagnóstico se establece con:

Cuadro 7.25. Diagnóstico etiológico de la incontinencia fecal.

Etiología	Argumentos	Conducta a seguir
Postrumática	Antecedentes quirúrgicos Antecedentes obstétricos (distocia, ruptura perineal) Examen del ano: cicatriz fibrosa, desviación Manometría: incontinencia de tipo anal	Electromiograma: afirma la ruptura esfinteriana y su localización Resonancia magnética o ultrasonido: visualiza el esfínter y la atmósfera periesfinteriana
Posradioterapia	Antecedentes de radioterapia Daño por radiación extraanal Rectoscopia: lesión mucosa por radiación Manometría: incontinencia de tipo rectal o anal	Prueba de continencia Medición de la sensibilidad rectal a la distensión
Posenfermedad inflamatoria intestinal	Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal con daño proctológico Examen: microproctitis, cicatrices Manometría: incontinencia de tipo rectal o anal	Prueba de continencia Medición de la sensibilidad rectal a la distensión
Neurológica	Accidente vascular cerebral, demencia, esclerosis múltiple, síndrome de la cola de caballo, neuropatía periférica Manometría: incontinencia de tipo anal	
Idiopática	Sujeto de edad avanzada Antecedentes de disquecia rectal, distocia obstétrica e incontinencia urinaria Examen: problemas de la estática pélvica, periné descendente, prolapso exteriorizado, fecaloma rectal Manometría: incontinencia de tipo anal	Electromiograma: neuropatía de denervación Rapidez de conducción del nervio pudendo interno Defecografía: periné descendente, prolapso, rectocele

Cuadro 7.26. Principales causas de ascitis.

Afecciones hepáticas con hipertensión portal
Cirrosis
Hepatitis alcohólica aguda
Síndrome de Budd-Chiari
Síndrome de Pick
Afecciones neoplásicas
Carcinosis peritoneal (recto-colon, ovarios, estómago, páncreas)
Mesotelioma
Infecciones
Tuberculosis peritoneal
Sobreinfección bacteriana de las ascitis cirróticas
Otras causas
Afección pancreática (pancreatitis aguda y crónica)
Síndrome nefrótico o gastroenteropatía exudativa
Ascitis quilosa por bloqueo linfático o en un cirrótico
Síndrome de Demons-Meigs

- El examen del líquido de ascitis. **Cuadro 7.27**
- Por los signos clínicos propios de cada una de las afecciones: alcoholismo crónico, noción de hepatitis crónica, signos de insuficiencia hepatocelular y de hipertensión portal, características del hígado después de la evacuación parcial de la ascitis en la cirrosis; signos de insuficiencia cardíaca derecha o adiasistolia en los bloques suprahepáticos, antecedente o contexto de neoplasia, masas abdominales y pélvicas y algunas veces hepatomegalia tumoral asociada con carcinosis peritoneales; fiebre, posibilidad de disemina-

Cirrosis, carcinosis y tuberculosis peritoneales son las causas más frecuentes de ascitis.

- ción de una tuberculosis pulmonar en el peritoneo.
- Por los informes de laboratorio a favor de una hepatopatía y de su causa, de pérdidas de proteínas plasmáticas, etcétera.
 - Por encontrar várices esofágicas o de un tumor gástrico en la endoscopia, de masas tumorales en el ultrasonido o en la tomografía abdominal y pélvica.
 - Si no se encuentra ninguna causa después de la etapa clínica y los exámenes de laboratorio, en caso de sospecha de carcinosis peritoneal o de tuberculosis, la laparoscopia con biopsia peritoneal permite obtener conclusiones.

Complicaciones

Infección del líquido de ascitis:

- Por lo regular una enterobacteria.
- Diagnóstico de un germen en el líquido de ascitis (en el examen directo o después de un cultivo) o una cantidad de neutrófilos polinucleares en el líquido de ascitis mayor de 75 por mL. Tratamiento con una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona. El riesgo de infección asociada es importante puesto que la cantidad de proteínas en el líquido de ascitis es inferior a 10 g por L y justifica un tratamiento profiláctico con una fluoroquinolona (norfloxacina).
- Ruptura del ombligo.

Cuadro 7.27. Características del líquido de ascitis según su etiología.

Enfermedad	Aspecto macroscópico	Cantidad de proteínas	Citología
Cirrosis	Citrino	< 25 g/L en el 95% de los casos	< 250/μL (90% de los casos) con predominio de células mesoteliales
Carcinosis peritoneal	Claro, hemorrágico o quiloso	> 25 g/L en el 75% de los casos	> 1000/μL (50% de los casos), células de todos tipos, células neoplásicas
Tuberculosis peritoneal	Claro, turbio, hemorrágico, quiloso	> 25 g/L en el 90% de los casos	> 1000/μL (70% de los casos), en general > 70% de linfocitos
Peritonitis bacteriana de la cirrosis	Claro, turbio o purulento	Variable, generalmente < 25 g/L	> 75 neutrófilos polinucleares/μL
Bloqueo suprahepático	Claro	Variable	< 1000/μL (90% de los casos), en general células mesoteliales
Gastroenteropatía exudativa	Claro o quiloso	< 25 g/L en todos los casos	< 250/μL; células mesoteliales
Pancreatitis	Turbio, hemorrágico o quiloso	Variable, frecuentemente > 25 g/L, amilasa elevada	Variable

Tratamiento

Etiológico, cuando sea posible.

- Sintomático, teniendo el recurso de una dieta sin sal o de diuréticos (furosemida en caso de persistencia de una diuresis con sodio espontánea, espironolactona más furosemida. En caso de hiperaldosteronismo secundario, punciones evacuadoras abundantes con perfusión venosa compensatoria de albúmina sérica humana o dextrano, anastomosis portocava en las formas intratables, poco utilizadas en la actualidad).

Hemorragia digestiva aguda

La hemorragia digestiva aguda es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La endoscopia representa un método preponderante para su diagnóstico etiológico y tratamiento.

Generalidades

Ante un paciente con hematemesis, melena o hematoquecia reciente o en curso, la conducta a seguir a la admisión es bien conocida.

Evaluación de la abundancia y de la persistencia eventual de sangrado

Horario de inicio y episodios eventuales anteriores.

- Palidez y signos de choque.
- Pulso y presión arterial con posibilidad de bradicardia refleja; lo que obliga a una vigilancia estrecha de los parámetros hemodinámicos y al electrocardiograma.
- Hematócrito, teniendo en cuenta el retraso secundario a la hemodilución.
- Grupo, tipo sanguíneo, pruebas de coagulación y constantes sanguíneas habituales.

Reanimación

Llevarla a cabo en la unidad de cuidados intensivos si el sangrado parece abundante o es activo.

- Buen acceso venoso y perfusión rápida de suero salino isotónico.
- Tratamiento con oxígeno.
- Transfusión
 - *Indicaciones:* choque, signos de sangrado activo, de mala tolerancia al sangrado (an-

gor), hematócrito menor de 25%, riesgo de resangrado.

- *Naturaleza:* paquetes globulares. Agregar plasma fresco congelado en caso de déficit marcado de factores de coagulación.
- *Cantidad:* suspender si el hematócrito aumenta a 30% y si el sangrado parece parar; continuar en función de los parámetros hemodinámicos, verificar si el sangrado es persistente.

Evaluación de la localización del sangrado

Hematemesis: origen esofagogastroduodenal, algunas veces yeyunal o hasta ileal.

- *Melena:* puede originarse en cualquier parte pero un origen bajo no es posible, solo si es un sangrado modesto. En caso de duda y si la hemorragia es reciente lo indicado es una endoscopia alta.
- *Hematoquecia:* origen rectocólico o del intestino delgado más frecuentemente. El origen alto es posible si el sangrado es muy abundante o el tránsito es acelerado (endoscopia alta, por seguridad).

Sonda nasogástrica

Para eventuales lavados gástricos.

Hemorragia digestiva alta

Búsqueda de la causa del sangrado

Las causas de la hemorragia digestiva alta se resumen en el **Cuadro 7.28**.

Cuadro 7.28. Causas de hemorragia digestiva alta.

- Cáncer del esófago
- Várices esofágicas y gástricas
- Esofagitis y úlcera del esófago
- Tumores benignos del esófago
- Gastropatía congestiva
- Úlceras gastroduodenales
- Úlceras y gastritis agudas
- Adenocarcinoma y otros tumores malignos gástricos
- Tumores benignos gástricos
- Angiomas y angiodisplasias
- Úlcera simple de Dieulafoy
- Lesiones de la parte superior del intestino delgado (**Cuadro 7.30**)

Exploración

Historia de la enfermedad.

- Antecedentes y toma de medicamentos.
- Exploración física.

Endoscopia alta

Su meta es doble, diagnóstica y terapéutica.

- Es imperativa si el sangrado es continuo. Existen controversias en relación con la no modificación de la historia natural o el tiempo de hospitalización, si la hemorragia ha cedido.

Arteriografía

No tiene interés más que para localizar un sangrado muy abundante donde la endoscopia está contraindicada o en una zona ciega.

Úlceras gastroduodenales

La hemorragia ulcerosa es mortal en 5 a 10% de los casos, particularmente si el sangrado persiste (5% de los casos) o resangra (25% de los casos). El determinante de un sangrado grave es una brecha arterial lateral. En la endoscopia un sangrado activo, un vaso visible, traducción de la brecha arterial lateral o un coágulo adherente, frágil, rojo, violáceo o negro, son predictores de sangrado iterativo grave, para ello es muy útil la clasificación de Forrest.

Tratamiento del sangrado persistente

Solo son eficaces:

- Cirugía de urgencia, que implica alta mortalidad.
- Endoscopia (ver más adelante) si la abundancia del sangrado y la importancia de la lesión permiten algún tratamiento.
- Embolización en los casos desesperados.

Tratamiento preventivo de una recidiva hemorrágica

La elevación del pH con inhibidores de la bomba de protones intravenosos (omeprazol, pantoprazol) y antiácidos es muy útil, dependiendo de la causa del sangrado.

- La inyección peri e intraulcerosa de suero salino hipertónico, de noradrenalina, de polidocanol (Aetoxisclerol®) o de alcohol absoluto, la fotocoagulación por láser YAG, la electrocoagulación mono o bipolar (Bicap), la

termocoagulación directa por sonda caliente o el argón plasma tienen un interés a corto plazo en caso de sangrado activo o de vaso visible, o la aplicación de uno o varios clips. La eficacia de estos métodos, por largo tiempo discutida, es ahora reconocida en relación con la cantidad de paquetes de sangre transfundidos, la duración y el costo de la estancia hospitalaria y la supervivencia. Actualmente la elección está en función del equipo disponible, de la experiencia y de las costumbres del endoscopista.

Hipertensión portal

La causa del sangrado es principalmente la ruptura de várices esofágicas o la gastropatía congestiva, sin olvidar que pueden existir lesiones intercurrentes.

Tratamiento de urgencia

La ligadura de várices ha ocupado el primer lugar de tratamiento de las várices esofágicas y gástricas. La ligadura elástica de las grandes várices esofágicas parece ser más eficaz e implica menos efectos secundarios (estenosis).

- La escleroterapia endoscópica es otro tratamiento de várices esofágicas y gástricas. El agente esclerosante más utilizado es el polidocanol al 1 o 2%. Se obtiene la hemostasia en 95 a 100% de los casos pero en 20 a 30% tiene recidivas tempranas. En caso de várices gástricas es mejor utilizar pegamentos biológicos intravariceales (cianoacrilato) por sus mejores resultados.
- La vasopresina ya no debe indicarse. La terlipresina, análogo sintético, es más eficaz y mejor tolerada en el aspecto cardiovascular. Puede administrarse en bolos (1 a 2 mg cada 6 horas) o en perfusión venosa (10 mg/24 h), junto con nitroglicerina en parche cutáneo, durante 5 días como máximo. Este tratamiento detiene la hemorragia en 60 a 100% de los casos, con 7 a 33% de recidivas en los 5 días siguientes. Sus efectos secundarios son: disminución del gasto cardíaco, isquemia miocárdica, hipertensión arterial y trastornos del ritmo cardíaco.
- La somatostatina tiene un efecto discutible sobre la presión portal pero detiene la hemorragia en 53 a 76% de los casos, contra 78 a 100% de la octreotida (600 a 1200 mg/24 h) actualmente utilizada. La recidiva hemorrágica en 5 días se observa en 8 a 67% de los casos tratados con somatostatina y de 28 a 44% de

los casos con octreotida. No tienen efectos secundarios graves.

- Glipresina o somatostatina pueden indicarse de primera intención para facilitar la ligadura o la esclerosis de las vrices, o en caso de fracaso de los otros métodos. Deben tener una indicación electiva en la gastropatía hipertensiva.
- El taponamiento de las vrices por la sonda de Blakemore (vrices esofágicas) o de Linton (vrices gástricas) es eficaz en 80 a 90% de los casos. Las complicaciones son numerosas (15% ruptura esofágica, infecciones broncopulmonares) y mortales en 30% de los casos. El taponamiento se reserva para los fracasos de los tratamientos precedentes.
- La anastomosis porto-cava de urgencia deriva en una mortalidad del 10 al 50%, en función del puntaje de Child-Pugh y de los equipos. Es el último recurso.
- La anastomosis porto-cava intrahepática por vía transyugular podría representar una alternativa interesante. Para pasar una prótesis se introduce un catéter en la vena yugular y se desciende hasta la vena suprahepática. Se crea una anastomosis con una rama de la porta y la prótesis expandible que se coloca en su lugar. La tasa de éxito es del 75% con una tasa elevada de obstrucción secundaria. Su práctica en una situación de urgencia requiere una buena técnica. Su principal indicación es en pacientes aptos para trasplante hepático.
- El trasplante hepático podría proponerse de inicio en casos de cirrosis severa (Child C) con hemorragia no controlada por el tratamiento endoscópico. El principal límite a este método es la limitada compatibilidad y los pocos donadores compatibles.

Prevención de recaídas hemorrágicas a largo plazo

La ligadura elástica en las vrices gruesas y grandes es preferible a la escleroterapia, debe ser continuada hasta la oclusión de todas las vrices al ritmo de una sesión cada dos semanas. Su acción a largo plazo es significativa. Tiene menos complicaciones en comparación con la escleroterapia (bacteriemia, derrame pleural, úlcera esofágica, estenosis esofágica).

- Los betabloqueadores no cardioselectivos (propranolol) se proponen en los enfermos que pertenecen a los estadios Child A y Child B. La posología es variable, de 80 a 160 mg/24 h, y debe adaptarse en función de la reducción de

la frecuencia cardiaca (el objetivo es reducir 25% o llegar a una frecuencia cardiaca de 55 lpm). El mayor problema es el cumplimiento. Actualmente se recomienda indicar carvedilol (Dilatrend) a dosis de 6.25 mg al día para prevención del sangrado. Es más eficiente y con menos complicaciones.

- En la actualidad, la cirugía de derivación, en cualquiera de sus modalidades, ya no se practica por el riesgo y las complicaciones.
- La derivación porto-cava intrahepática vía transyugular, en la que la obstrucción secundaria es frecuente y su reversión compleja, debe evaluarse antes de indicarla.

Gastritis y úlceras agudas hemorrágicas

Las gastritis y úlceras agudas medicamentosas provocan algunas veces hemorragias muy abundantes y tienen pocas recidivas.

- La gastritis o las úlceras agudas por estrés frecuentemente paran de sangrar espontáneamente. Si no, debe evitarse la cirugía al máximo tomando en cuenta el terreno y la necesidad de gastrectomía total.
- La meta del tratamiento médico es mantener el pH intragástrico, cercano a 7, por medio de antiácidos o inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa.
- La hemostasia por endoscopia debe practicarse cada vez que sea posible.
- En caso de falla pueden intentarse la perfusión intraarterial de vasopresina o la embolización de la arteria coronaria, a pesar de su riesgo.

Hemorragia digestiva baja

Las causas de hemorragia digestiva baja se exponen en el **Cuadro 7.29**. El diagnóstico etiológico es diferente si existen signos de hemorragia activa que cuando el sangrado se ha detenido.

Hemorragia activa (hematoquecia)

La conducta del diagnóstico etiológico de una hematoquecia puede esquematizarse si continúa el sangrado:

- Examen clínico, anoscopia y rectosigmoidoscopia.

Cuadro 7.29. Causas de hemorragia digestiva baja.

- Hemobilia o wirsungorragia
- Tumores malignos y benignos del intestino delgado
- Adenocarcinoma y otros tumores malignos del colon
- Tumores cólicos benignos
- Angiodisplasias (intestino delgado y colon)
- Diverticulosis colónica
- Enfermedades inflamatorias agudas y crónicas del intestino
- Colitis isquémica
- Ileocolitis y colitis infecciosas, tóxicas y medicamentosas
- Divertículo de Meckel
- Hematoma intramural
- Isquemia intestinal (mesentérica) aguda
- Úlceras solitarias del recto y del ciego
- Intestino delgado y colon radiados
- Fístulas arteriales entéricas
- Invaginación intestinal aguda
- Hemorroides, ulceración termométrica u otra afección anorrectal

- Endoscopia alta para descartar una lesión digestiva a este nivel.
- Si el sangrado disminuye suficientemente, practicar una colonoscopia después de preparar el colon con solución de polietilenglicol.
- Si el sangrado abundante persiste está indicada la arteriografía mesentérica superior y, si es necesario, celiaca o mesentérica inferior.
- En último lugar queda la laparotomía exploradora.
- Si es posible, la gammagrafía con hematíes autólogos marcados con Tc99m tan pronto como sea posible después de la endoscopia alta; ésta puede guiar al colonoscopista, al arteriografista y al cirujano.

Sangrado inactivo

La conducta a seguir si el sangrado se ha detenido espontáneamente (caso más frecuente) es diferente:

- Endoscopia alta.
- Si la endoscopia alta fue negativa, entonces procede la colonoscopia, después de la preparación, luego el tránsito baritado del intestino delgado. En la actualidad están indicados la enteroscopia o el estudio mediante cápsula endoscópica.
- Si no hay diagnóstico no debe practicarse la arteriografía selectiva, a menos que se repitan los episodios de sangrado o exista una anemia no controlada.
- La gammagrafía carece de utilidad.

La endoscopia de urgencia ha tomado el primer lugar en el diagnóstico de las hemorragias digestivas, su beneficio en términos de pronóstico queda por confirmar en la hipertensión portal.

Causas de hemorragia digestiva oculta

Antes de considerar el sangrado digestivo oculto, con anemia evidente, es necesario descartar una carencia de aportes nutricionales (investigación dietética) y, en la mujer, una causa ginecológica (menometrorragias). También debe considerarse la posibilidad de mala absorción de hierro en el intestino proximal por atrofia vellositaria o por geofagia.

Circunstancias del diagnóstico

Anemia ferropénica, sintomática o asintomática (microcítica con volumen globular medio menor de 82, hipocrómica con concentración corpuscular media de hemoglobina menor de 32%, arregenerativa con menos de 120,000/mL reticulocitos, menos de 30 mg/dL de hierro sérico, ferritinemia disminuida).

- Otros signos de carencia parcial (coiloniquia, prurito generalizado, lengua despapilada, fisuras en la comisura labial).

Conductas a seguir

Los casos de sangrado digestivo oculto son abundantes (**Cuadro 7.30**).

Primer tiempo

- Examen coprológico completo y parasitológico de las heces en búsqueda de una anquilostomiasis, por ejemplo, en los sujetos expuestos, así como la comprobación de sangre oculta positiva.

Segundo tiempo

- Exploración morfológica del tubo digestivo guiada por los síntomas (examen proctológico, colonoscopia, endoscopia esofagogastroduodenal con coloración vital y biopsias duodenales sistemáticas en ausencia de lesión hemorrágica, tránsito intestinal, enteroscopia o cápsula endoscópica). Clásicamente, en un sujeto joven, en ausencia de una causa encontrada por estos exámenes, practicar una gammagrafía con eritrocitos marcados con

El descubrimiento de una causa de sangrado en el tubo digestivo alto no descarta la necesidad de una colonoscopia.

El Hemocult II® y otros métodos de búsqueda de sangre en las heces no tienen utilidad en el diagnóstico etiológico del sangrado digestivo oculto.

Cuadro 7.30. Etiología de los sangrados digestivos ocultos.

Tubo digestivo alto
Esofagitis péptica y hernia hiatal
Síndrome de Mallory-Weiss
Várices esofagogástricas (raras)
Úlcera gástrica (rara)
Gastritis erosiva crónica (rara)
Enfermedad de Ménétrier
Úlcera duodenal (rara)
Hemofilia
Tubo digestivo bajo
Hemorroides, fisura anal (rara)
Divertículo del intestino delgado o del colon
Divertículo de Meckel y duplicación intestinal (heteropatía gástrica)
Isquemia intestinal
Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa crónica inespecífica)
Úlcera solitaria

pertecnetato con tecnecio 99 (divertículo de meckel). En la actualidad, la enteroscopia encuentra fácilmente el divertículo de Meckel y debería poner en evidencia la mayoría de las lesiones hemorrágicas del intestino delgado. Si se encuentra la causa asegurarse que la curación se acompañe con la desaparición durable de la anemia. En algunos casos será importante efectuar el estudio de la cápsula endoscópica, valioso para los casos difíciles no diagnosticados.

Tercer tiempo

- En ausencia de una causa, prueba de carga de hierro. El tratamiento es vigilado regularmente en las concentraciones de hemoglobina y de ferritina. En caso de que el paciente esté tomando medicamentos agresivos para el tubo digestivo (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos) suspenderlos: esta indicación puede ser adoptada desde el inicio.

Cuarto tiempo

- En caso de recaída después de la suspensión del tratamiento, discutir la continuación de las investigaciones con una arteriografía celiomesentérica, luego una laparoscopia o laparotomía exploradora con una enteroscopia perioratoria si la enteroscopia prequirúrgica es incompleta.

Tratamiento

Se asocia con:

- Corrección del déficit de hierro (sulfato ferroso oral 250 mg/día en 2 a 3 tomas, hierro inyectable 1.5 mg/kg 1 o 2 veces por semana en caso de atrofia vellositaria, dosis completa durante un mes y luego media dosis hasta la normalización de las concentraciones de hierro).
- Transfusión únicamente si la anemia es sintomática o existe un factor de riesgo.
- Tratamiento etiológico, médico, quirúrgico o endoscópico.

Bibliografía

1. Cano RJ, Lopez ZG, Castro GJ, Téllez HA. Causas de hemorragia del tubo digestivo alto en los pacientes portadores de hipertensión portal. *Rev Gastroenterol Mex* 2004;69, suppl 3;287.
2. Czernichow P, Manouvrier C, Frenkel J. L'incontinence anale: un nouveau champ de la recherche clinique et épidémiologique a investir. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:323-324.
3. Cook IJ. Diagnostic evaluation of dysphagia. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5(7): 393-403.
4. De Francis R. Portal Hypertension and variceal bleeding: diagnosis and management in 2008. *Dig Liver Dis* 2008; 40:3111.
5. De Vault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology, updated guidelines, for the diagnostic and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100;190-200.
6. Dimaggio CJ, Stevens PD. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 2007; Apr 17(2):253-272.
7. Don C, Rockey. Occult and obscure gastrointestinal bleeding. Causes and clinical management. *Nature revision. Gastroenterology and Hepatology* 2010;7:265-279.
8. Drossman AD. The functional gastrointestinal disorders and the Roma process. Drossman DA Editor. *Roma III. The functional Rome disorders*. 3a ed. USA 2006;1-29.
9. Drossman AD, et al. *Roma IV, Functional Gastrointestinal Disorders*, 4th ed. Roma 2018; 67. <https://doi.org/10.1111/j.1443-9573.2006.00265.x>
10. Gianella R. Treatment of acute infectious diarrhea. *Therapy of Digestive Disorders*. Wolfe MM, et al. USA: WB Saunders, 2000; Chap 42: 503-512.
11. Jlan R, Assael T, Grall Y, et al. Étude comparée de la vidange gastrique de solides digestibles et non dégradables chez l'homme normal et l'ulcère duodénal. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:272-276.

12. Klein Kb, Mellinkoff SM. Approach to the patient with abdominal pain. In: T Yamada, Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott, 1991;660-681.
13. Koutsomanis O, Lemieux Mc, Lennard-Jones JE, et al. Symptomatic and objective benefits with biofeedback for intractable constipation. *Gut*, 1992;33:S56-S60.
14. Lam Hg, Dekker W, Kan G, et al. Acute non-cardiac chest pain in a coronary unit. Evaluation by 24-hour pressure and pH recording of oesophagus. *Gastroenterology* 1992; 102: 453-460.
15. Lewis JH. Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:359-370.
16. Moore KP, Wong F, Gines P et al; The management of ascitis in cirrhosis: report of the consensus conference of the international Ascitis Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
17. Muller-Lissner SA, Kanim MA, Scarpignato Swald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-242.
18. Paterson WG, Abdollah H, Beck IT. Ambulatory esophageal manometry, pH-metry, and Holter ECG monitoring in patients with atypical chest pain. *Dig Dis Sci* 1993;38:795802.
19. Powel DW. Steatorrhea (generalized malabsorptive diseases) In: T Yamada. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia, JB Lippincott, 1991;751-778.
20. Rambaud JC. Diarrhée chronique. Orientation diagnostique et conduite à tenir. *Rev Prat* 1989;39:1809-1816.
21. Rose J, Smith PM. The management of variceal bleeding. *Bailliere's. Clin Gastroenterol* 1991;5:511-535.
22. Ruiz Palacios GM. Abordaje clínico del síndrome diarreico. En: Esquemas de manejo en Gastroenterología. Kersheno-bich D, Robles Diaz G, Vargas Vorackova F. México: Mas-son-Doyma, 2000;14;86-91.
23. Stiegmann GV, Godd JS, Michaletz Onody PA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-1532.
24. Sylvain C. Traitement médical en urgence de l'hypertension portale : octréotide ou glypressine. *Act Med Int-Gastroenterology* 1993 ;7: 121-123.
25. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and physiopathology. *Ann Intern Med* 1988,1008: 865-879.
26. Touchais Y. Indications pratiques de la rééducation par bio-feedback. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991; 27: 113-116.
27. Wald A. Fecal Incontinence in adults. *N Engl J Med* 2007;356:1648-55.

TERCERA PARTE

PATOLOGÍA

Capítulo 8

Patología esofágica

FERNANDO BERNAL SAHAGÚN, JULIO CÉSAR SOTO PÉREZ

La frecuencia y algunas características de las enfermedades del esófago han sufrido una importante transformación, evidente desde la segunda mitad del siglo pasado y el inicio de éste. Algunos padecimientos, como las estenosis secundarias a reflujo y el carcinoma epidermoide del esófago, han disminuido su frecuencia de manera notable. En cambio, el reflujo sintomático y el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica han aumentado considerablemente. Algunas explicaciones que justifican estas variables, específicamente en el caso de las estenosis pépticas, paradójicamente con el aumento del reflujo sintomático, serían el advenimiento de los medicamentos que realmente disminuyen el potencial dañino a la mucosa esofágica de la secreción ácido-péptica; inicialmente con los bloqueadores de los receptores H₂ y posteriormente con los inhibidores de la bomba de protones. En el caso del aumento del adenocarcinoma se pueden explicar con el incremento del sobrepeso, obesidad y tabaquismo, factores relevantes.

En el aparato digestivo el reflujo sintomático, o enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) junto con el síndrome de intestino irritable (SII), re-

presentan las dos enfermedades más comunes que aquejan a una gran cantidad de pacientes en todo el mundo.

Trastornos funcionales del esófago

Con este nombre se conoce a un grupo de padecimientos que se manifiestan en el esófago, todos ellos de etiología desconocida y, por lo tanto, sin un tratamiento específico, que afectan la deglución. En los consensos internacionales de trastornos funcionales del aparato digestivo se han elaborado criterios diagnósticos muy útiles, conocidos como criterios de Roma, el más reciente, Roma IV (mayo 2016), modificó el estudio de estas alteraciones que se clasifican con la letra A y son los siguientes:

A1: dolor torácico funcional.

A2: pirosis funcional.

A3: esófago hipersensible.

A4: globus.

A5: disfagia funcional.

En todos estos padecimientos se debe documentar la ausencia de estenosis o los cambios histopatológicos por medio de una endoscopia que explique algunas de estas molestias, incluida la ausencia de reflujo patológico.

Además de estos padecimientos debe descartarse otro grupo de trastornos del esófago: las alteraciones motoras, como la acalasia, el espasmo esofágico y el esófago Jackhammer, término de traducción difícil. Todos se diagnostican por un patrón manométrico característico.

El principal problema de este grupo de padecimientos radica en la ausencia de un tratamiento efectivo. La imipramina, paroxetina, gabapentina, entre otros, que actúan fundamentalmente en el sistema nervioso central, tienen resultados muy modestos, cercanos al 50% de respuesta y con efectos colaterales no despreciables.

Prácticamente todos estos pacientes, antes del diagnóstico, han recibido tratamientos de prueba con inhibidores H₂, bloqueadores de la bomba de protones, procinéticos y otros medicamentos sin respuesta.

Trastornos motores del esófago

Las alteraciones de la motilidad del esófago afectan la función principal de este órgano, que consiste en permitir y facilitar el paso del bolo alimenticio de la cavidad oral al estómago, trasportándolo por medio de los movimientos peristálticos. La deglución se inicia como un proceso voluntario, merced a la contracción de los músculos de la faringe y los del tercio superior del esófago, que son de tipo estriado, con importante función del esfínter esofágico superior (EES), que requiere relajarse para permitir el paso del bolo alimenticio de la cavidad oral al esófago, en donde ondas propulsivas de contracción del músculo liso lo llevan al estómago.

Algunas de las alteraciones de la motilidad esofágica están relacionadas con otros padecimientos, como el reflujo y entonces se conocen como alteraciones secundarias. También pueden estar asociadas con afecciones neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, secuelas de enfermedad vascular cerebral, tumores cerebrales, esclerosis lateral amiotrófica, Alzheimer, entre otras muchas que producen disfagia orofaríngea porque afectan el esfínter esofágico superior, de músculo estriado o las patologías que afectan al músculo liso: miastenia, dermatomiositis, esclerodermia, entre otras, todos estos son trastornos secundarios.

Deben descartarse, necesariamente, las lesiones orgánicas como el divertículo de Zenker, patología inicialmente funcional que se convierte en orgánica, las membranas de Plummer-Vinsson, las quemaduras, las neoplasias, etcétera, de las que nos ocuparemos posteriormente.

La acalasia se inicia como una alteración puramente motora que se convierte, al paso del tiempo, en una afección estructural con cambios en el calibre esofágico y daño mucoso secundario a la estasis de los alimentos. Los motores esofágicos o trastornos del peristaltismo se clasifican, según los criterios de Chicago 3.0, en trastornos mayores (espasmo esofágico distal, esófago de Jackhammer [martillo hidráulico], ausencia de contractibilidad) y menores (peristaltismo ineficaz o fragmentado).

Diagnóstico

Clínicamente este grupo de padecimientos se caracteriza por: disfagia, como síntoma cardinal, dolor torácico y pirosis, por lo que inicialmente se descartan otros padecimientos, especialmente el reflujo. Al fracasar los tratamientos y no encontrar una explicación clara de la enfermedad, después de la endoscopia, se recurre a la manometría. Las alteraciones manométricas permiten un diagnóstico con muchas dificultades por la poca disponibilidad de equipos y médicos capacitados en los procedimientos manométricos.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico es complejo: incluye siempre un inhibidor de la bomba de protones, relajantes del músculo liso como nitratos, bloqueadores de canales de calcio, anticolinérgicos y otros como el sildenafil. En algunos casos se han intentado miotomías extensas, especialmente por endoscopia (POEM) o la inyección de toxina botulínica en el caso de espasmo distal, tratamiento similar al de la acalasia.

Acalasia

Es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por alteraciones en el peristaltismo esofágico y por una relajación incompleta del esfínter esofágico inferior, secundaria a anomalías de la innervación intrínseca y extrínseca del esófago, con degeneración neuronal del plexo mientérico que, incluso, llega a la muerte neuronal y fibrosis del músculo liso. Es muy probable que estas alteraciones tengan un origen autoinmunitario, tal vez mediado por infecciones virales en pacientes con predisposición genética.

Las lesiones del plexo nervioso se pueden encontrar también en la enfermedad de Chagas, que tiene alteraciones similares a la acalasia con megaesófago, secundaria a la destrucción neuronal por *Tripánosoma cruzi*, parásito frecuente en algunas zonas de Sudamérica y que suele acompañarse de afecciones cardíacas o dilataciones de otros órganos digestivos como el duodeno o el colon. La enfermedad afecta a ambos sexos por igual. Es más frecuente en la edad media, en fases avanzadas hay una dilatación sigmoidea del esófago con retención de alimentos y secreciones (megaesófago).

Diagnóstico clínico

Disfagia, es el síntoma cardinal, se observa casi en la totalidad de los casos, más del 95%, frecuentemente, cuando menos en fases iniciales. En algunos enfermos se origina por líquidos más que por sólidos porque éstos, con su peso, logran vencer la resistencia del esfínter esofágico inferior que no se relaja oportunamente.

Regurgitaciones, otro síntoma muy común, especialmente en pacientes mayores que pueden condicionar broncoaspiración, suelen ser muy abundantes, posturales y característicamente no ácidas.

Pérdida de peso, otro signo muy común, especialmente en fase avanzada.

Dolores torácicos (60%), sobre todo en la fase inicial de la enfermedad, especialmente en los pacientes con acalasia tipo III o espástica.

Infecciones pulmonares de repetición y disneas paroxísticas o tos nocturna (10%).

Métodos de diagnóstico

Tránsito esofágico: en las fases iniciales su utilidad es menor, especialmente antes de que exista dilatación esofágica. En las formas avanzadas se observa un esófago con ondas de contracción terciarias, ausencia de burbuja de aire en el fondo gástrico y dilatación del cuerpo del esófago, que puede ser sigmoideo, con un estrechamiento en la unión esofagogástrica en “pico de pájaro” o cola de ratón.

Endoscopia: en ella se observa la dilatación del esófago con retención de alimentos y secreciones que, por estasis, dañan la mucosa. El paso al estómago con un brinco o escala que requiere empujar ligeramente el endoscopio. Además, sirve para descartar enfermedades que pueden simular acalasia, como: tumores, estenosis pépticas, estenosis posoperatorias. Al hacer retroflexión con el endoscopio dentro

del estómago es posible observar tumores del fondo gástrico que pueden invadir el esófago simulando acalasia y observar otras lesiones no asociadas, como úlceras pépticas o gastritis.

Manometría esofágica: es el método de diagnóstico por excelencia. La clasificación de Chicago incluye 3 variantes: la clásica o tipo I, en la que no existe peristaltismo; la tipo II o con compresión esofágica, en la que además de no haber peristaltismo existe una panpresurización del esófago mayor de 30 mmHg en más de 20% de las contracciones; y la tipo III, o acalasia espástica en la que no hay peristaltismo y ocurren espasmos en 20% de las degluciones o más. Esta clasificación tiene importancia en el pronóstico porque se ha demostrado que los pacientes con tipo II responden mejor al tratamiento quirúrgico, que los de tipo I; y los del tipo III son los de menor respuesta al tratamiento.

Complicaciones

Broncopulmonares (10%).

- Desnutrición.
- Cáncer epidermoide de esófago (4%) en los pacientes con una larga historia de acalasia con megaesófago, el riesgo carcinológico persiste aún después del tratamiento de la acalasia.

Diagnóstico diferencial

Infiltraciones neoplásicas (adenocarcinoma de la unión, asociado o no a esófago de Barrett en fases iniciales, extensión esofágica de un cáncer gástrico, infiltración parietal del esófago por un cáncer de mama, de pulmón o de páncreas).

- Pseudoobstrucción intestinal idiopática.
- Amiloidosis.
- Enfermedad de Chagas.
- Estenosis secundarias a reflujo o quemaduras.
- Posoperatorias.

Tratamiento

Medicamentoso. En las formas iniciales (disfagia moderada o intermitente, sin distensión del cuerpo del esófago) el tratamiento es medicamentoso con derivados nitrados de acción prolongada (dinitrato de isosorbide sublingual, 5 a 10 mg antes de cada alimento) o mediante inhibidores cálcicos (nifedipino sublingual, 10 a 20 mg antes de cada alimento). El tratamiento médico tiene efectos colaterales significativos y su eficacia es muy limitada, por lo que su prescripción no es común.

- *Inyección endoscópica de toxina botulínica.* Es un tratamiento efectivo en más de 80% de los casos; sin embargo, su efecto dura solo algunos meses, por lo que requiere repetición hasta que deja de ser efectivo.
- *Dilataciones.* La dilatación con bujías en general no es útil, por efecto efímero, por lo que la dilatación neumática (procedimiento utilizado durante muchos años, con más de 75% de buenos resultados a largo plazo) en la que se utilizan balones que rompen las fibras circulares del esfínter esofágico inferior, con balones de 30 a 40 mm de diámetro colocados con endoscopia y bajo control fluoroscópico, son un procedimiento muy útil pero que requiere repetición, además con riesgo de perforación de 2 a 5%.
- *Tratamiento quirúrgico.* Con muchos años de experiencia, inicialmente con cirugía abierta y hoy con procedimientos miniinvasivos, que son los de elección. La miotomía de Heller con más de 85% de buenos resultados a largo plazo debe acompañarse de una hemifunduplicatura anterior, o anterior y posterior de 270 grados, o completa muy suelta, para evitar el reflujo secundario a la sección del músculo liso. Este procedimiento se realiza de manera rutinaria con la gran ventaja, sobre otros procedimientos, y garantiza el control del reflujo, efecto secundario de la dilatación y del POEM.
- *Miotomía endoscópica peroral (POEM).* Este procedimiento de reciente aparición (pero que ya cuenta con grupos de trabajo con numerosos casos) consiste en cortar el músculo liso del tercio inferior del esófago y parte del estómago, incluyendo el esfínter esofágico inferior (miotomía) entrando con un túnel submucoso elaborado con instrumental y equipo especializado, bisturíes endoscópicos, inyector, disectores, grapas o adhesivos, etcétera. Este método requiere de equipo costoso, adiestramiento especial y, como desventaja, no impide el reflujo; pero es una excelente opción en manos experimentadas.
- *Resección del esófago.* En los casos muy avanzados, con grandes dilataciones del esófago, puede llegar a ser necesaria la resección del esófago con una trasposición de colon o resección esofágica parcial con esófago-gastroanastomosis.

Reflujo gastroesofágico

El esófago, en su porción terminal, está normalmente expuesto a la secreción gástrica, especialmente

después de comer; estos episodios constituyen el “reflujo fisiológico”. El reflujo se convierte en enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) cuando provoca alguna lesión mucosa o cuando se acompaña de síntomas persistentes. Además, es posible que padezcan reflujo alcalino, también muy dañino.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es uno de los padecimientos más frecuentes en la Gastroenterología; su frecuencia varía ampliamente en las diferentes poblaciones y su prevalencia en nuestro país es de alrededor del 15 al 19% de todos los adultos. Se define, según el consenso de Montreal del 2006, como “Retorno del contenido gástrico hasta el esófago o la cavidad oral capaz de causar síntomas molestos o complicaciones”, definición que tiene como defecto el mencionar “síntomas molestos”, pues si hay síntomas, necesariamente son molestos. Su espectro es bastante amplio, desde las formas leves hasta las complicadas por el daño progresivo de la mucosa que pueden ocasionar el esófago de Barrett y el adenocarcinoma.

Se considera reflujo patológico cuando los factores naturales de defensa son rebasados por los factores agresivos. Entre los factores protectores se encuentran: un esfínter esofágico inferior competente, localizado dentro del tórax, competencia diafragmática (crura), acción de la gravedad, depuración esofágica por el peristaltismo y el efecto de limpieza de la saliva. Entre los factores agresivos desencadenantes de reflujo tenemos: posición intratorácica del esfínter (hernia hiatal), agresividad aumentada del jugo gástrico, trastornos del vaciamiento del estómago, aumento de la presión abdominal, y la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior por alimentos, medicamentos u hormonas, entre otros muchos factores.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene las siguientes variantes (clasificación de Montreal 2006):

Enfermedad esofágica:

- Enfermedad sintomática sin lesión de la mucosa (enfermedad por reflujo no erosiva)
- Enfermedad erosiva (esofagitis)
- Estenosis
- Metaplasia de Barrett
- Adenocarcinoma

Enfermedad extraesofágica:

- Tos
- Dolor torácico
- Asma
- Laringitis – erosiones dentales

Con asociación probable

- Otitis
- Sinusitis
- Faringitis
- Fibrosis pulmonar

Otra manera de resumir la enfermedad por reflujo gastroesofágico en donde además hay otras variantes fenotípicas dividiría a la enfermedad de la siguiente manera:

- Enfermedad esofágica erosiva (ERE), corroborada por endoscopia
- Enfermedad esofágica no erosiva (ERNE) corroborada por endoscopia
- Esófago hipersensible (sin lesiones macroscópicas y corroborada por peachimetría e impedancia)
- Enfermedad por reflujo no ácido (sin lesiones en endoscopia y corroborada en pH e impedancia)
- Pirosis funcional

Por supuesto que estas variantes requieren estudios de fisiología esofágica que son de acceso limitado, costoso y tratamiento complejo.

En contra de la opinión que se tenía anteriormente de que la enfermedad empezaba como no erosiva, luego erosiva y posteriormente metaplasia, es muy posible que se trate de variantes de la misma enfermedad, con diferentes manifestaciones en cada paciente. No hay pruebas contundentes de progresión, aunque es muy difícil calcularla ya que los criterios utilizados en las encuestas y estudios al respecto son muy diferentes. Es evidente que cada vez son más los pacientes con reflujo gastroesofágico que acuden a la endoscopia del tubo digestivo superior.

Diagnóstico clínico

El síntoma más común es la pirosis (llamada en nuestro medio “agruras”), frecuentemente se asocia con trasgresiones dietéticas. Se puede acompañar de regurgitaciones, dolor epigástrico de tipo ardoroso y, característicamente, es postural y siempre posprandial. Pueden observarse algunos síntomas menos comunes como eructos espontáneos e hipo.

- Un síntoma frecuente, difícil de evaluar, es la tos, característicamente asociada al decúbito y por lo tanto nocturna.
- Algunos síntomas llamados anteriormente “atípicos”, como el dolor torácico, pueden confundirse con dolor cardíaco simulando más o menos una angina de pecho y también

pueden observarse episodios de broncoespasmo y otras manifestaciones de la garganta.

- Los síntomas de complicación incluyen disfagia y hemorragia digestiva secundarias a una úlcera o a estenosis péptica.

Métodos de diagnóstico

Los hay para observar el efecto del reflujo en la mucosa, como la endoscopia, métodos de fisiología digestiva, como la manometría, la cuantificación del pH y métodos para evaluar complicaciones como los radiológicos.

Endoscopia

La endoscopia es el examen que se realiza con mayor frecuencia; está indicado en pacientes con síntomas persistentes o cuando se sospecha una complicación. En la observación de la mucosa directamente, en más de la mitad de los casos, no se encuentran esofagitis o metaplasia (lo cual no descarta la enfermedad). Si hay esofagitis se clasifica con las clasificaciones de Savary y Miller (modificada):

- Estadio I: erosión única (el simple eritema es muy subjetivo).
- Estadio II: lesiones erosivas y exudativas, eventualmente confluentes, pero no circunferenciales.
- Estadio III: lesiones erosivas y exudativas circunferenciales.
- Estadio IV: lesión crónica como úlcera o estenosis.
- Estadio V: esófago de Barrett que puede acompañarse de cualquiera de los estadios precedentes.

La clasificación más frecuentemente utilizada, propuesta en el Congreso Mundial de Gastroenterología en Los Ángeles, Estados Unidos, en octubre de 1994, consta de 4 grados:

- Grado A: una o más rupturas mucosas no confluentes de menos de 5 mm.
- Grado B: al menos una ruptura mucosa de más de 5 mm de longitud, pero sin confluencia con otras.
- Grado C: rupturas mucosas confluentes entre dos o más pliegues, aunque no circunferenciales.
- Grado D: rupturas mucosas confluentes y circunferenciales.

Esta clasificación no incluye al esófago de Barrett, cuyo tamaño debe clasificarse usando el método de Praga.

A lo anterior debe agregarse, en la descripción endoscópica, si existe estenosis y sus características, igualmente si hay úlcera asociada. En todos los casos debe agregarse la toma de biopsias y reportar epitelio escamocolumnar que sugiera Barrett. Mejoras en la técnica de imagen como la endomicroscopia, la imagen de cromo endoscopia digital de banda estrecha NBI, o el FICE (Fuji Intelligent Color Enhancement), permiten evaluar mejor posibles esofagitis no erosivas o lesiones microscópicas neoplásicas, lo que facilita la toma de biopsias. La endoscopia puede evidenciar una hernia hiatal por deslizamiento o una hernia paraesofágica en la maniobra de la retroflexión.

Consenso de Lyon 2.0

En el año de 2023, se reunieron en Lyon Francia un grupo de expertos, para actualizar los conceptos de la Enfermedad esofágica por reflujo y su diagnóstico, tomando en cuenta el anterior consenso de Lyon del año 2018, modificando el concepto de que la esofagitis grado B no demostraba fehacientemente ERGE, en esta reunión, se consideró que la evidencia endoscopia de esofagitis “B” de la clasificación de los Ángeles, así como la C y D, en pacientes sin tratamiento con inhibidores del ácido son datos claros de ERGE, la esofagitis grado “A”, no se consideró un parámetro útil, debido a la gran variabilidad entre observadores, así mismo se consideró como criterio diagnóstico definitivo de la enfermedad, la persistencia de ácido en el tercio distal del esófago (TEA) por más de 6% del tiempo en una peachimetria de 24 horas con un pH de menos de 4 como dato anormal y definitivo y la cifra de más de 80 episodios de pH ácido en 24 horas como definitiva, 40 o menos, prueba negativa y entre 60 y 80, como un dato no concluyente, inclusive son útiles la toma de biopsias, especialmente en el diagnóstico de Barrett, también se revisó el concepto de valor diagnóstico de la prueba terapéutica con un IBP, por 2 o más semanas, como poco objetiva y solamente aplicable a pacientes jóvenes y con síntomas típicos.

En resumen, el concepto definitivo de Enfermedad esofágica por reflujo, además de los criterios endoscópicos, requiere de una pHmetria de 24 horas con impedancia.

Una cantidad relevante de pacientes refiere una respuesta inadecuada al tratamiento del reflujo con la toma de inhibidores de protones. De acuerdo con el Consenso de las Sociedades Europeas y Americanas de Neurogastroenterología y Motilidad (2020) la cifra puede llegar al 40% de pacientes. Sin embargo, después del estudio exhaustivo de estos pacientes la

cantidad se reduce considerablemente, al descartar diversas circunstancias.

Se consideran resistentes al tratamiento de la ERGE los pacientes que no controlan sus síntomas con una dosis de IBP, después de 8 semanas, algunos autores consideran que el concepto de resistente solo debe considerarse cuando al paciente se le ha duplicado la dosis, cada 12 h del IBP.

La respuesta inadecuada a los medicamentos inhibidores del ácido puede ser parcial o total debido a varias circunstancias:

1. Diagnóstico equivocado (Acalasia, esofagitis eosinofílica, esclerosis general progresiva, moniliasis, otras infecciones, etc.).
2. Calidad de los IBPs (?)
3. Horario inadecuado.
4. Obesidad
5. Pirosis funcional
6. Alteraciones del vaciamiento gástrico
7. Reflujo no ácido
8. Cambios fenotípicos.
9. Sobreposición de alteraciones funcionales (dispepsia y SII)
10. Hernia hiatal.

Tránsito baritado del esófago

Cuando hay estenosis o síntomas de reflujo este estudio permite precisar las características de la estenosis o la existencia de una eventual hernia hiatal. Además, permite planear el tratamiento de dilatación, generalmente indicado.

Debe realizarse antes de una intervención antirreflujo, cuando se sospecha esófago corto o más bien acortado, por los procesos cicatriciales. Permite juzgar la retracción esofágica y las características de probable descenso en la cirugía o no, del estómago intratorácico.

Medición del pH esofágico

Es necesaria cuando los síntomas son atípicos, no existe esofagitis o en los casos que no han respondido a una terapia adecuada. Desgraciadamente, en nuestro medio éste es un estudio costoso y, en general, solo disponible en los hospitales de concentración y en pocos lugares privados. La sonda colocada por tiempos prolongados es muy molesta por lo que se debe preferir la colocación por endoscopia de una cápsula de medición de pH (sistema Bravo).

La medición del pH durante 24 horas, con marcador de eventos, es el método de referencia. Su sen-

sibilidad y especificidad varían de 90 a 100% pero los valores de corte varían según los autores. Es un estudio indispensable cuando existen síntomas muy atípicos o que no se desencadenan más que en circunstancias particulares (en la noche, por ejemplo). La medición posprandial durante 3 horas es simple y suficiente en la mayoría de los casos. Sin bien no permite buscar un reflujo gastroesofágico nocturno se encuentra una concordancia estrecha entre los resultados de las 24 horas y los de tiempo más breve, junto con la peachimetría, la impedancia permite establecer un diagnóstico fino en algunos casos difíciles.

Manometría esofágica

De manera rutinaria carece de utilidad para el diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico común, excepto en caso de un síndrome de inhalación (incompetencia del esfínter esofágico superior) y de duda diagnóstica o en el prequirúrgico (esfínter esofágico inferior) para descartar afección asociada. También en estudios comparativos de diferentes técnicas quirúrgicas para evaluar su efecto sobre el esfínter esofágico inferior.

Complicaciones

Estenosis esofágica

Es una complicación que ha disminuido de manera muy importante en los últimos años, especialmente después de la aparición de los medicamentos supresores del ácido (inicialmente los bloqueadores H₂ y posteriormente los inhibidores de la bomba de protones). Su incidencia con respecto a la esofagitis por reflujo es de 1%, y su prevalencia endoscópica se sitúa entre 2 y 11%, según las series. Es más frecuente cuando existe esófago de Barrett o un trastorno motor esofágico severo (esclerodermia). Muchas de las estenosis permanecen poco estrechas y asintomáticas.

La evolución de la esofagitis erosiva hacia la estenosis es imprevisible, pero podría ser acelerada por alcoholismo crónico, tabaquismo, ingestión crónica de antiinflamatorios no esteroideos o diabetes. La estenosis se sospecha ante la aparición de disfagia, lentamente progresiva de tipo mecánico y sobre todo si los síntomas previos de reflujo gastroesofágico se atenúan.

En la endoscopia, la estenosis axial se sitúa sobre los tercios inferior o medio. El esófago supraestenótico es el asiento de erosiones y pueden existir una o varias úlceras esofágicas; también puede asociarse con mucosa metaplásica de Barrett. Las lesiones con estenosis se observan en el tercio distal del esófago,

aunque excepcionalmente pueden observarse mucho más arriba.

La observación de las lesiones estenótica y subestenótica no es posible en muchos casos; solo después de la dilatación o mediante un endoscopio pediátrico, más delgado. La estenosis es inferior a 2 cm de largo en 90% de los casos y tapizada por un exudado fibrinoide.

Hay estenosis muy largas que se observan después de un periodo de intubación nasogástrica o en el síndrome de Zollinger-Ellison, que deben tratarse como quemaduras por ingestión de cáusticos. Las biopsias sistemáticas permiten descartar un cáncer o una displasia, aunque las biopsias no se hacen rutinariamente durante el período de inflamación aguda.

Otorrinolaringológicas

Éstas se observan en alrededor de un tercio de los pacientes que padecen reflujo gastroesofágico comprobado por medición del pH. Se trata de parestias u otras molestias faríngeas, falsas amigdalitis recidivantes, manifestaciones laríngeas con algún tipo de disfonía persistente. Debido al aumento de los casos de reflujo gastroesofágico, al incremento de sobrepeso y de la obesidad entre la población, cada día es más frecuente observar pacientes referidos por otorrinolaringólogos o gastroenterólogos a causa de faringitis crónicas no infecciosas secundarias, generalmente al reflujo, en raras ocasiones, el reflujo crónico es capaz de provocar erosiones dentales.

Broncopulmonares

Se trata de:

- Crisis de asma que aparecen en la edad adulta, en el contexto familiar o personal de alergia, exacerbadas en decúbito (20%).
- Bronquitis crónica (20%).
- Neumopatías recidivantes (15%).
- Bronquiectasias.
- Fibrosis pulmonar.

El reflujo gastroesofágico puede ser clínicamente latente (15 a 50%) y aparece como hecho secundario a una afectación broncopulmonar que agrava el cuadro.

Tratamiento médico

Medidas generales antirreflujo

Si bien es difícil demostrar la utilidad de algunas de estas medidas desde hace muchos años se han recomendado para el paciente con reflujo:

- Evitar agacharse o doblarse hacia abajo, levantar objetos pesados, portar ropa muy ajustada, un cinturón muy apretado o una faja.
- Elevar la cabecera de la cama 15 cm (disminuye el reflujo gastroesofágico nocturno).
- Comidas frecuentes y ligeras, evitar acostarse después de comer.
- Evitar la alimentación rica en lípidos, el chocolate, los dulces a base de menta, el alcohol, el café y el tabaco que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior.
- Bajar de peso, si se tiene obesidad o sobrepeso.
- Evitar en lo posible los alimentos anticolinérgicos, teofilina, bloqueadores de canales de calcio y otros medicamentos que se sabe disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior.

Medicamentos

Antiácidos y alginatos

Estos medicamentos solo se prescriben para aliviar los síntomas, se toman cuando es necesario (antiácidos) o después de los alimentos (alginatos). Aportan un alivio rápido de las molestias, aunque su efecto suele ser efímero, pero es conveniente verificar que el paciente no tenga antecedentes de litiasis urinaria cálcica pues algunos de los antiácidos aportan grandes cantidades de este ion y están contraindicados.

Bloqueadores del receptor H2 de la histamina

- Cimetidina
- Ranitidina
- Nizatidina
- Famotidina

Este grupo de medicamentos revolucionó el tratamiento, la cimetidina se dejó de prescribir por sus efectos colaterales. El problema de este grupo es que a mediano plazo van perdiendo su potencia por un fenómeno de taquifilaxia; sin embargo, se prescribieron ampliamente a dosis de 150 a 300 mg de ranitidina o 20 a 40 mg de famotidina. Recientemente se han encontrado efectos colaterales de la ranitidina, por lo que en México ha dejado de comercializarse, por lo que solamente se cuenta con la famotidina a dosis de 20 mg cada 12 o horas o 40 por la noche, útil especialmente en pacientes con síntomas de reflujo nocturno, para un fenómeno llamado “escape ácido nocturno” que puede sobre-

venir aún con tratamiento mediante inhibidor de la bomba de protones cada 12 horas.

Inhibidores de la bomba de protones (prazoles)

Son los inhibidores más potentes de la acidez gástrica; son la indicación precisa para el paciente con esofagitis erosiva. Los medicamentos iniciales mejoraron con la adición de isómeros.

Bloqueadores de la bomba de protones

- Omeprazol
- Pantoprazol
- Lanzoprazol
- Rabeprazol
- Ilaprazol
- Esomeprazol (isómero del omeprazol)
- Deslansoprazol (isómero del lanzoprazol)
- Levopantoprazol (isómero del pantoprazol)

Este grupo de medicamentos es mucho más eficaz que los bloqueadores H2 y son la elección para la esofagitis; logran tasas de curación mayores al 90% al cabo de 6 a 8 semanas. Deben administrarse 30 minutos antes del primer alimento del día y son profármacos que requieren metabolizarse en el hígado y llegar por vía sanguínea al estómago. Las dosis adecuadas en esofagitis grave (B o C) son de: 40 mg de omeprazol; 40 mg de pantoprazol; 60 mg de lanzoprazol; 40 mg de esomeprazol; 60 mg de deslansoprazol, 20 mg de ilaprazol o 20 mg de levopantoprazol, que pueden ser seguidas de dosis menores para mantenimiento después del período inicial o de tratamiento a demanda del paciente. En esofagitis graves puede ser necesaria la indicación prolongada (más de 2 meses) y en esófago de Barrett el tratamiento debe ser continuo; en algunos casos puede complementarse con famotidina a dosis nocturna.

Hace poco se inició la comercialización en Oriente de un nuevo grupo de inhibidores del ácido: inhibidores de la bomba de potasio, que parecen ser más potentes y de mayor duración que los IBP, aunque aún no están disponibles en México.

Antagonistas de los receptores dopaminérgicos y liberadores de acetilcolina

La metoclopramida y la domperidona (10 mg antes de cada alimento y al acostarse) tienen un efecto

puramente sintomático, su uso da poca ganancia terapéutica y los efectos secundarios, especialmente los de la metoclopramida, las hacen de prescripción muy limitada.

Procinéticos

Se trata de un grupo de medicamentos que facilitan el vaciamiento gástrico y aumentan la presión del esfínter esofágico inferior. En general, pueden indicarse para mejorar el tratamiento supresor del ácido, aunque realmente la mejoría es marginal; se toman 20 minutos antes de cada alimento.

- Cisaprida
- Cleboprida
- Mosaprida
- Itoprida

La mayoría de los pacientes tiene síntomas poco intensos, intermitentes, y no se les practica endoscopia. La automedicación es frecuente y los enfermos mejoran rápidamente con las medidas higiénicas y dietéticas, antiácidos y alginatos a demanda.

Tratamiento de mantenimiento

Puede ser necesario, especialmente en los pacientes con muchos síntomas. La terapia a demanda con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones, a largo plazo, puede ser necesaria tomando en cuenta que los medicamentos son poco agresivos y con efectos colaterales excepcionales y no graves.

Estenosis pépticas del esófago

Su tratamiento implica:

- Reglas higiénicas y dietéticas; inhibidores de la bomba de protones de forma indefinida.
- **Dilataciones esofágicas.** En principio se intenta dilatar hasta un diámetro de 16 a 18 mm. Este resultado se obtiene en una o más sesiones. La mortalidad consecutiva a las dilataciones varía de 0 a 2%. Los pacientes que padecen una estenosis péptica son generalmente de edad avanzada y con otras alteraciones viscerales. Las dilataciones esofágicas provocan menos riesgos que la intervención quirúrgica y se realizan de manera progresiva en una o varias sesiones con dilataadores como los de Savary-Gilliard, que pueden utilizarse mediante visión fluoroscópica. En los casos más complicados, o con un balón, que se pasa durante la endoscopia, ambos procedimientos

son de gran utilidad, sin diferencias en su uso. En muchos pacientes las dilataciones periódicas les permiten llevar una vida normal.

Tratamiento quirúrgico

En el paciente con esofagitis grave (C o D de la Clasificación de Los Ángeles), la regla es que ésta tenga recidiva al quedar sin tratamiento; por ello, si no hay contraindicación formal, el tratamiento deberá ser quirúrgico, ya que en estos pacientes generalmente hay un defecto anatómico (hernia hiatal) que puede corregirse mediante cirugía.

Está indicado en pacientes que no reaccionan al tratamiento médico bien llevado, al menos por 8 semanas, así como quienes tienen: estenosis (en cuyo caso tendrán que acompañarse de dilataciones), problemas respiratorios recidivantes secundarios al reflujo, hernia hiatal de más de 5 cm de largo con importante reflujo, mucosa de Barrett sin displasia o cuando el paciente prefiere la cirugía a un tratamiento médico a largo plazo.

Antes de considerar la cirugía es indispensable tener documentación objetiva de enfermedad por reflujo gastroesofágico, que se obtiene mediante endoscopia que muestra el daño a la mucosa, esofagitis, estenosis o Barrett. En ausencia de evidencia endoscópica de esofagitis, la medición del pH durante 24 horas es el estudio de elección; en los casos de hernias hiatales grandes o esófago corto el esofagograma con bario puede ser de gran utilidad.

¿Cuándo es necesario el tratamiento quirúrgico? ¿cuál es la mejor intervención? ¿sobre qué criterios es necesario juzgar su eficacia? ¿es necesario adaptar la técnica quirúrgica a los datos exploratorios prequirúrgicos? Cuando no hay respuesta al tratamiento médico a dosis adecuadas, cuando hay recidivas rápidamente, cuando el paciente es joven, cuando asocia una gran hernia hiatal, cuando el paciente no está de acuerdo en mantener un tratamiento médico a largo plazo ni las restricciones dietéticas recomendadas o cuando hay complicaciones (estenosis, complicaciones otorrinolaringológicas, Barrett) existe indicación quirúrgica.

Múltiples estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la cirugía antirreflujo. Además, con el progreso de la cirugía endoscópica y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, sin duda las indicaciones y la cantidad de intervenciones han aumentado. En la actualidad muchos estudios demuestran que las complicaciones son significativamente menores después de la cirugía laparoscópica comparada con la abierta y con resultados similares a largo plazo. La cirugía antirreflujo ha demostrado una mejoría en la calidad de vida similar o mayor que en los pacien-

tes que reciben tratamiento médico. Algunos signos de buena respuesta a la cirugía son: la correlación de los síntomas con episodios de reflujo detectados por medición del pH en caso de síntomas atípicos, la respuesta sintomática a un inhibidor de la bomba de protones. Para que la cirugía pueda competir con el tratamiento médico tiene que tener mínima morbilidad y bajo costo, haciendo un estudio de costo-beneficio, la cirugía a largo plazo es menos costosa.

Funduplicatura

Es la intervención habitual y puede ser completa de 360 grados, (tipo Nissen) o parcial (Toupet o Dor). La mortalidad del tratamiento quirúrgico del reflujo gastroesofágico es inferior al 1%. El confort de los pacientes se juzga bueno o excelente en 85% de los casos a corto plazo; cuando se realiza por vía laparoscópica la estancia hospitalaria es, en promedio, de 48 horas y las complicaciones son raras. La disfagia posoperatoria es frecuente, pero desaparece de manera progresiva, en general, a las 4 semanas que siguen a la intervención. Un estudio crítico de los resultados del tratamiento quirúrgico muestra una degradación moderada de los resultados a largo plazo (20% de recidivas en 12 años). Debe completarse con una dilatación en casos de estenosis.

Resección esofágica

Puede necesitarse en pacientes con estenosis péptica cerrada y larga. Es una indicación excepcional porque la mortalidad y la morbilidad posquirúrgicas son elevadas. La prevención del reflujo gastroesofágico ulterior es difícil y el tratamiento médico prolongado ulterior generalmente necesario.

Metaplasia columnar o esófago de Barrett

Norman Barrett descubrió el cambio de la mucosa esofágica de epitelio escamoso por epitelio de tipo columnar y relacionado con el reflujo, antes llamado endobraquiesófago que se caracteriza por el reemplazo de la mucosa normal del esófago por una mucosa glandular. Anteriormente se consideraban tres tipos histológicos: fúndico, de unión e intestinal. El concepto actual solo considera a la que tiene mucosa columnar con células caliciformes. Es consecuencia del reflujo gastroesofágico que aparece en algunos pacientes probablemente por un fenotipo especial y se observa con mayor frecuencia alrededor de los 40 años. La extensión en altura es rápidamente alcanzada y no aumenta, en general,

en el curso de la evolución, puede acompañarse de úlcera o de estenosis.

Diagnóstico clínico

Síntomas de reflujo gastroesofágico o de sus complicaciones. En general, el paciente con Barrett no tiene síntomas muy intensos, posiblemente porque la mucosa columnar resiste mejor al ácido refluído.

- Lo más frecuente es que sea descubierto en una endoscopia. Diagnóstico endoscópico.

Se sospecha macroscópicamente durante la endoscopia y se confirma por las biopsias endoscópicas. La mucosa metaplásica tiene un aspecto rojo “asalmonado”, similar al del estómago, que contrasta con el color rosa pálido del esófago. El cambio puede ser de varios centímetros por encima de la unión gastroesofágica, que generalmente no se observa con precisión, pero sí los pliegues gástricos. Se mide el sitio del último pliegue gástrico y en dónde termina la mucosa, ya sea en un esófago de revestimiento tubular o con digitaciones. Los centímetros se marcan y así se mide en centímetros (método de Praga).

A mayor superficie metaplásica, mayor riesgo de displasia y de adenocarcinoma. La cromoescopia digital, usando el sistema de banda estrecha de Olympus (NBI), de Fuji (FICE), o Pentax (iScan), permite distinguir claramente la mucosa anormal con islotes de mucosa, digitaciones o metaplasia tubular. La toma de múltiples biopsias, en los sitios de aspecto irregular con cambios de color o textura, sistemáticamente, cada 2 cm en los cuatro cuadrantes, permite descartar displasia o cáncer.

Complicaciones

Estenosis esofágica y úlcera de Barrett, ulceración profunda benigna, localizada en la mucosa cilíndrica. El Barrett es una lesión precancerosa con riesgo de evolución rumbo a una displasia y un adenocarcinoma. Dado el aumento de la obesidad y el sobrepeso en la población en general, el diagnóstico de reflujo gastroesofágico se ha incrementado, lo mismo que el de esófago de Barrett y de adenocarcinoma del tercio inferior del esófago que, al parecer, se correlacionan entre sí.

La incidencia de este cáncer en sujetos inicialmente indemnes de lesión neoplásica es muy baja, de aproximadamente 2 a 20% de pacientes por año; lleva a discutir la utilidad de una vigilancia endoscópica regular. El riesgo de degeneración será más elevado en un hombre con tabaquismo positivo si el Barrett es extenso.

Evidentemente se requiere de vigilancia endoscópica, aunque no hay un consenso en cuanto a su frecuencia.

Tratamiento

No hay pruebas claras de que el esófago de Barrett tenga regresión con el tratamiento médico o después de uno antirreflujo; normalmente solo es sintomático.

La estenosis normalmente cede con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y dilatación: si no, o si el enfermo no desea un tratamiento de mantenimiento a largo plazo, deberá practicarse una funduplicatura.

El tratamiento más utilizado es la remoción de la mucosa de Barrett con radiofrecuencia, procedimiento endoscópico que destruye la mucosa en 2 o 3 sesiones. Puede dejar una estenosis residual leve como complicación. Su indicación principal es la metaplasia de Barrett con displasia y no está indicado si hay un carcinoma temprano.

Dados los grandes progresos y la seguridad de la endoscopia intervencionista hoy en día, en muchos centros del mundo, se realiza la mucosectomía por vía endoscópica con la que se reseca la mucosa afectada. Los resultados son excelentes, incluso en caso de lesiones extensas, o puede recurrirse a un tratamiento con ligadura de lesiones.

La cirugía (plastia hiatal y funduplicatura) no cambia las recomendaciones de vigilancia en pacientes con esófago de Barrett y no hay evidencia que demuestre que la cirugía antirreflujo disminuya el riesgo de cáncer a largo plazo.

En cualquier caso, y especialmente cuando no hay resección, es necesaria la vigilancia endoscópica anual con toma de múltiples biopsias.

Hernia hiatal

Es la más frecuente de las hernias diafragmáticas. Su incidencia, que aumenta con la edad, es de alrededor de 50% después de los 70 años. Se distinguen las hernias por deslizamiento con el cardias intratorácico (90% de los casos), las hernias por enrollamiento con cardias intraabdominal y gran tuberosidad paraesofágica (5% de los casos) y las hernias mixtas. Es necesario ser muy prudente para la interpretación de los síntomas y no establecer una relación con la hernia hiatal hasta después de haber eliminado las otras causas.

Diagnóstico

Síntomas de reflujo gastroesofágico a cualquier edad y en las hernias por deslizamiento. Sin embargo, si el paciente tiene un esfínter esofágico inferior competente, a pesar de hernias hiatales grandes, puede no haber reflujo sintomático.

En hernias muy grandes pueden observarse: dolor torácico o epigástrico, disnea, palpitaciones desencadenadas o no por la alimentación (hernias por enrollamiento).

Un grupo importante de pacientes con hernia hiatal son asintomáticos.

Métodos de diagnóstico

Algunas hernias de gran tamaño son visibles (nivel hidro aéreo) en la radiografía simple de tórax.

En endoscopia el diagnóstico es fácil para las hernias por deslizamiento; la unión gastroesofágica (línea Z) está ascendida; hacia abajo hay una bolsa con pliegues gástricos que se desplazan al ritmo de los movimientos respiratorios. El límite inferior es el pilar diafragmático, igualmente por retroflexión se puede observar la porción gástrica herniada dentro del tórax y las impresiones del diafragma. Las pequeñas hernias por deslizamiento pueden ser intermitentes. Por endoscopia es más difícil identificar las hernias por enrollamiento, descubiertas fácilmente con un tránsito baritado.

Complicaciones

Son características de la hernia hiatal (generalmente hernias por deslizamiento o mixtas):

- Lesiones inflamatorias o erosivas de la mucosa herniada
- Úlcera del cuello herniario que puede manifestarse con una hemorragia digestiva aguda (úlceras de Cameron).
- Anemia por carencia de hierro que puede estar asociada con: esofagitis, úlcera del pilar, lesiones de la mucosa herniaria o hernia de gran tamaño, sin anomalía de la mucosa.
- El estrangulamiento concierne a las grandes hernias por enrollamiento, que se asocia con vólvulo gástrico. Es una urgencia terapéutica. El diagnóstico debe ser evocado ante la asociación de dolores torácicos bajos, vómitos, intolerancia alimentaria absoluta y signos cardiorrespiratorios agudos.

Tratamiento

Sus complicaciones deben tratarse (reflujo gastroesofágico, ulceración, anemia). Las hernias por enrollamiento de gran tamaño asociadas con un vólvulo gástrico, con alto riesgo de estrangulamiento. Las hernias por deslizamiento con lesiones mucosas no controladas con tratamiento médico tienen indicación quirúrgica, sobre todo en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo.

Los métodos quirúrgicos se describen en el apartado de reflujo gastroesofágico para las hernias por deslizamiento. En general, durante el procedimiento de funduplicatura se practica, también, la plastia del hiato con el descenso del estómago herniado. Las grandes hernias por enrollamiento y mixtas son reintegradas al abdomen, el hiato reparado si es posible y el estómago fijado por una gastropexia; eventualmente (hernias mixtas) se indica tratamiento antirreflujo. En todos los casos este procedimiento puede llevarse a cabo por vía laparoscópica con excelentes resultados.

Anomalías morfológicas

Disfagia lusoria

Con este término se designa una disfagia ligada a la arteria subclavia derecha, nacida del cayado de la aorta. Esta anomalía congénita es sumamente rara.

Métodos de diagnóstico

Disfagia

Endoscopia esofágica que pone en evidencia una compresión extrínseca posteroizquierda pulsátil.

- Tránsito baritado esofágico que muestra una estenosis extrínseca que da una impresión espiral oblicua en lo alto y a la derecha.

Angiotomografía

Angiografía aórtica que muestra la arteria subclavia derecha aberrante y las eventuales anomalías vasculares asociadas.

Tratamiento

Quirúrgico cuando la disfagia es importante.

- Síndrome de Plummer-Vinson (o de Kelly-Paterson)

Es un padecimiento sumamente raro, se caracteriza por anemia hipocrómica y membranas en el tercio

superior del esófago, afecta principalmente a la mujer (90%) entre los 30 y 50 años.

Diagnóstico

Disfagia intermitente de largo tiempo de evolución (100%).

- Palidez, piel fina, cabello separado y opaco, úlceras en la comisura labial, uñas deformes y quebradizas, lengua lisa.
- Datos de anemia muy importante.
- Anemia microcítica, hipocrómica, hiposiderémica.
- El tránsito baritado y la endoscopia muestran la membrana o el diafragma situados por debajo de la entrada al esófago, frente a C5-C6.

Complicaciones

Riesgo alto de lesión cancerosa de la orofaringe, de la lengua y del esófago cervical.

Tratamiento

Con hierro para corregir la hiposideremia y la anemia.

- Las dilataciones endoscópicas para romper la membrana hacen desaparecer la disfagia. Frecuentemente las membranas son muy finas y se rompen con el simple paso del endoscopio.

Divertículo de Zenker

Es un divertículo faringoesofágico que crece por encima del músculo cricofaríngeo, por lo tanto, no es esofágico. Es un padecimiento muy raro, que generalmente se observa en pacientes adultos o ancianos. Sus síntomas ocurren cuando la bolsa del divertículo, que se ha formado por una disincronía entre la contracción faríngea con un retraso en la apertura del esfínter esofágico superior, produce una onda de presión (pulsión) y una hernia de la mucosa que al crecer comprime al esófago cervical.

Diagnóstico

Disfagia alta orofaríngea de larga evolución.

- Regurgitaciones en escasa cantidad.
- Sialorrea.
- Halitosis.

El divertículo se opaca en el tránsito esofágico: su tamaño es variable, puede comprimir la luz del esófago.

La endoscopia debe ejecutarse con prudencia mediante la introducción del endoscopio con control visual por el alto riesgo de perforación. Se penetra, en efecto, espontáneamente en el divertículo que se encuentra en el eje de la faringe y no en el esófago, que es excéntrico.

La perforación del divertículo es posible, si no se piensa en éste, especialmente en el paciente con disfagia alta.

Complicaciones

La disfagia puede provocar una alteración del estado general con desnutrición y avitaminosis.

- Las regurgitaciones pueden originar bronconeumopatías por aspiración.
- Son excepcionales infección, hemorragia y transformación hacia lesiones cancerosas.
- Perforación accidental al realizar la endoscopia o por algún otro motivo.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la miotomía del cricofaríngeo que se realiza por endoscopia, procedimiento ambulatorio y con excelentes resultados, se usa electrocoagulación y un simple esfinterotomo, y un sobretubo que facilita la técnica.

- Si dicho tratamiento no está disponible se recurre a la cirugía: diverticulotomía (algunas veces diverticulopexia) asociada con miotomía del cricofaríngeo.

Divertículo epifrénico

Se trata de un divertículo mixto, muy raro, generalmente asociado con otros padecimientos: acalasia o estenosis por reflujo. Se encuentra inmediatamente por arriba del diafragma y puede alcanzar grandes tamaños, es tanto de tracción como de pulsión.

Diagnóstico

Los síntomas y signos son los de una enfermedad por reflujo gastroesofágico o de trastornos motores esofágicos asociados, principalmente acalasia, que al producir alteraciones motoras causan el divertículo.

- Si el divertículo es de gran tamaño: grandes regurgitaciones nocturnas, broncoaspiración, disfagia, dolor, disnea, halitosis e hipo; además de los síntomas de la enfermedad asociada.

Métodos de diagnóstico

- La endoscopia y el tránsito baritado muestran fácilmente la bolsa sobre el diafragma, puede asociarse esofagitis péptica.
- La manometría pone en evidencia el problema motor del esófago.

Tratamiento

La intervención quirúrgica no es necesaria, excepto cuando se trata de un divertículo mal tolerado. Se practica una diverticulectomía asociada con una miotomía de Heller, la corrección de la hernia hiatal, o ambas; esto se puede llevar a cabo por vía laparoscópica con excelentes resultados.

Divertículos mediotorácicos

La pared de estos divertículos está compuesta de todas las capas del esófago y son secundarios a la tracción por lesiones cicatrizantes vecinas, sobre todo secuelas de la tuberculosis ganglionar.

Diagnóstico

Estas lesiones son de descubrimiento fortuito, asintomáticas y se encuentran en una radiografía con bario o durante una endoscopia.

Métodos de diagnóstico

Los exámenes radiológico y endoscópico ponen fácilmente en evidencia al divertículo. En caso de haber síntomas y por la observación de una de estas lesiones es necesario buscar la causa, como trastorno motor, esofagitis de cualquier índole o cáncer.

Tratamiento

No es necesario.

Anillo de Schatzki

Repliegue mucoso esofagogástrico circular, siempre asociado con hernia hiatal por deslizamiento y con reflujo gastroesofágico. Su frecuencia es de 0.3-15% en los enfermos con hernia hiatal.

Diagnóstico

El anillo es asintomático cuando su diámetro interno es superior a 25 mm; se descubre de manera fortuita en algún examen radiológico o endoscópico realizado por otro motivo, principalmente por síntomas de reflujo gastroesofágico.

- Entre 13 y 25 mm de diámetro interno existe disfagia intermitente; con menos de 13 mm la disfagia es constante.
- Con frecuencia se encuentran cuando se impacta un bolo alimenticio, generalmente carne.
- El aspecto radiológico es característico: retracción anular de 2 a 4 mm de espesor de la extremidad inferior del esófago, suave, por encima de una hernia hiatal.
- A la endoscopia existe una retracción circular, de bordes nítidos y delgados, tapizada de una mucosa de tipo esofágico, algunas veces inflamatoria y ulcerada por encima de una hernia hiatal. Complicación
- En una tercera parte de los casos el diámetro del anillo disminuye progresivamente, aumentando la disfagia.

Tratamiento

Si la disfagia es severa se pueden proponer dilataciones endoscópicas o resección del anillo fibroso.

- Tratamiento médico o quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Esofagitis infecciosas

La esofagitis micótica (*Candida albicans*) es la más frecuente, puede surgir en el curso de una enfermedad sistémica (sida, diabetes, hemopatías, cáncer), durante un tratamiento médico (corticosteroides, antibióticos, inmunodepresores), en una lesión esofágica preexistente (cáncer, esofagitis péptica, trastorno motor). Después de la candidiasis esofágica las úlceras por citomegalovirus son las lesiones más frecuentes en el enfermo inmunocomprometido, que puede tener también úlceras por herpes o tuberculosis; ésta afecta de 20 a 50% de los enfermos de sida y se manifiesta en 10% de los casos.

Diagnóstico

Puede haber:

- Odinofagia, disfagia, sensación de quemadura retroesternal
- Alteración del estado general
- Micosis o herpes bucal, infección por citomegalovirus (retinitis, daño pulmonar, colitis)
- Datos etiológicos

Métodos de diagnóstico

La endoscopia es el examen fundamental:

- Depósitos blancos de diámetro pequeño con eritema, múltiples placas blancas de diámetro superior a 2 mm que pueden ser confluentes y dar un aspecto nodular, ulceraciones, pseudomembranas hemorrágicas, estenosis en la esofagitis micótica
- Pérdida de sustancia de bordes netos que corresponde al asiento de las pápulas en el herpes
- Ulceraciones sin características particulares o lineares profundas en el esófago distal, ulceración gigante de aspecto pseudotumoral en la infección por citomegalovirus.
- Ulceración rodeada de pliegues polipoides que puede provocar estenosis en la tuberculosis

Las biopsias endoscópicas son decisivas. En la esofagitis micótica los filamentos micelares son puestos en evidencia sobre las laminillas después del cepillado, menos frecuentemente en las biopsias; estos filamentos son de color rojo por el ácido peryódico de Schiff y negro por la coloración de Gomori-Grocott. Las inclusiones nucleares eosinofílicas en las biopsias son características de la esofagitis herpética; en su ausencia el diagnóstico se basa en la puesta en evidencia del virus del herpes en los cultivos del cepillado y de las biopsias del esófago. En la esofagitis por citomegalovirus existen células gigantes con microinclusiones en las biopsias. En la tuberculosis se observan granulomas con necrosis típicamente caseosa y bacilos de Koch en el cultivo de una biopsia o por reacción en cadena de la polimerasa.

Complicaciones

Las hemorragias digestivas son muy raras.

- Excepcionalmente fístula esófago-traqueal.

Tratamiento

Esofagitis micótica

La micostatina, la anfotericina B oral o por vía venosa, el miconazol o fluconazol por vía oral o por vía venosa y el ketoconazol son menos eficaces y frecuentemente peor tolerados que el fluconazol (Triflucan®), que es el tratamiento de elección. La posología es de 50 o 100 mg/día vía oral. En el sida, ante el riesgo tan alto de recidiva al suspender el tratamiento, se continúa con un tratamiento profiláctico a largo plazo con fluconazol en dosis de 50 mg/día.

Esofagitis herpética

En las formas graves, en particular en el sida, está indicado el aciclovir (Zovirax®) a la dosis de 10 a

15 mg/kg IV durante 10 a 15 días y posteriormente por vía oral.

Esofagitis por citomegalovirus

Están indicados el ganciclovir sódico (Cymevan®) en dosis de 7.5 a 15 mg/kg IV y el foscarnet sódico (Foscavir®) en dosis de 50 mg/día IV.

Tuberculosis esofágica

La cuadriterapia, como para las otras tuberculosis, es habitualmente eficaz. Sin embargo, existen resistencias en los pacientes con sida.

Esofagitis por sustancias cáusticas

Las lesiones producidas por la ingestión de sustancias cáusticas o corrosivas son uno de los problemas más serios de la patología “benigna” del esófago. Se producen por accidentes en los niños, especialmente por guardar en envases inadecuados las sustancias peligrosas, por intento suicida en pacientes adultos, generalmente jóvenes o por actos de índole criminal.

- Las sustancias con pH alcalino son las más peligrosas para el esófago, especialmente el hidróxido de sodio o sosa cáustica; al llegar al estómago se neutralizan con el ácido gástrico las sustancias de pH ácido como el ácido clorhídrico, conocido popularmente como muriático, tienden a provocar lesiones menos severas en el esófago y más serias en el estómago. Este concepto es válido con los productos diluidos, pero no con los productos concentrados. El pronóstico vital inmediato está ligado a la extensión de la necrosis, debida a la concentración y cantidad del cáustico, a la inhalación y a las asociaciones tóxicas, debido a que los suicidas combinan el cáustico con tóxicos de diversa índole.
- El enfermo debe ser transferido lo más rápidamente posible a un centro especializado.

Diagnóstico

El contexto clínico, casi siempre, suele ser muy impresionante con un paciente muy agitado que manifiesta dolores torácicos y epigástricos, disfagia, en ocasiones afagia, náuseas, esfuerzos de vómito, ptialismo y sialorrea sanguinolentas, puede tener la boca quemada; el traumatismo agudo, el dolor y la pérdida de líquidos pueden condicionar un estado de choque. Es necesario recabar todos los datos posibles: producto causante, hora de la toma, concentración y cantidad. La perforación es causada

por ácidos fuertes como el clorhídrico, el nítrico o el sulfúrico ingeridos en grandes cantidades, puede ocurrir en el esófago o en el estómago. Los alcalinos generalmente producen perforación en las horas posteriores.

Métodos de diagnóstico y criterios de gravedad

El paciente perforado tiene enfisema subcutáneo importante con crepitación en el tórax, base del cuello y la cara, se observa edematoso y muy grave. Deben tomarse radiografías simples de tórax o abdomen o tomografías computadas que permitan observar el aire libre que infiltra los tejidos.

La endoscopia digestiva permite establecer un pronóstico inmediato, no debe practicarse en el paciente perforado; en general, debe efectuarse de las 6 a las 12 horas después de la lesión y evaluar la extensión y profundidad de las lesiones. Después de 72 horas, ya no debe realizarse hasta después de 3 o 4 semanas, ya que es el período con mayor riesgo de perforación instrumental. Debe efectuarse en un centro adaptado al tratamiento de este tipo de enfermos y por un operador experimentado.

La endoscopia permite la clasificación de las lesiones en tres estadios (**Cuadro 8.1**), que se traducen en los criterios de gravedad resumidos en el **Cuadro 8.2**. Las sustancias básicas son responsables, con mayor frecuencia, de las quemaduras esofágicas, mientras que los ácidos provocan más frecuentemente quemaduras gástricas.

Tratamiento

El paciente debe ser tratado en un centro especializado donde haya anestesiólogos, reanimadores,

Cuadro 8.1. Clasificación endoscópica de las quemaduras esofágicas.

<i>Estadio 0:</i> sin lesión
<i>Estadio I:</i> eritema mucoso, petequias
<i>Estadio II:</i> ulceraciones mucosas
<i>Estadio III:</i> necrosis localizada o extensa
<i>Estadio IV:</i> destrucción parietal

Cuadro 8.2. Criterios de gravedad.

- Ingestión de 150 mL (un vaso aproximadamente) o más de un ácido en solución concentrada o sosa cáustica muy concentrada
- Signos clínicos: choque, trastornos psíquicos con agitación, disnea
- Signos endoscópicos: estadio IV

endoscopistas digestivos, neumólogos y cirujanos que conozcan este tipo de afecciones. Salvo excepciones, no existe ningún antídoto, el efecto de los cáusticos es muy rápido y la sustancia penetra en la pared, por lo que no se debe intentar neutralizar el producto, hacer vomitar al paciente o pedirle ingerir leche o un neutralizador, el esfuerzo del vómito puede provocar una perforación.

- Una ingestión masiva de ácido o de base fuerte (ver criterios de gravedad) conduce a una esofagogastrectomía total de urgencia o, en casos raros, a una gastrectomía total.
- Si no, el estudio endoscópico guía el tratamiento:
 - Estadio I o II: ningún tratamiento o alimentación parenteral por algunos días, y luego retomar la alimentación oral; sin complicaciones en general.
 - Estadio III: alimentación parenteral exclusiva y antibiótico de amplio espectro durante 2-3 semanas. Durante esta fase pueden surgir hemorragias, una perforación esofágica (rara) o gástrica (peritonitis, absceso subfrénico).
 - En tres o cuatro semanas se deben realizar estudios (endoscopia y tránsito con material hidrosoluble), esto permite adaptar el tratamiento: si las lesiones cicatrizan se indica la alimentación oral; si persisten las lesiones evolutivas será necesario continuar el reposo del aparato digestivo superior y rehacer estudios de las secuelas al final de 3 meses de tratamiento.
 - La administración de corticosteroides por 2 o 3 semanas es un método muy utilizado a pesar de que no ha demostrado claramente su utilidad, con estos medicamentos se buscan los efectos antiinflamatorio y cicatricial.

Secuelas

Las lesiones grados I o II pueden producir estenosis cortas de fácil resolución, las estenosis de los grados III y IV requieren tratamiento largo, difícil, ya que con frecuencia son recidivantes.

- Las estenosis esofágicas moderadas permiten retomar la alimentación.
- Las estenosis esofágicas estrechas, pero cortas, son tratadas con dilatación endoscópica.
- Las estenosis esofágicas extensas necesitan una esofagoplastia gástrica o cólica, la técnica más usada es la trasposición del lado izquierdo del colon, extrapleural, retroesternal.

- Los trastornos funcionales digestivos se observan raramente a pesar de los montajes frecuentemente antifisiológicos.
- Una estenosis antral requiere una gastrectomía parcial.
- Tardíamente, riesgo de degeneración, sobre todo en las estenosis frecuentemente dilatadas.

Lesiones agudas del esófago de origen medicamentoso

La incidencia anual de estas lesiones es de 3.9 por cada 100,000 habitantes en Suecia, en nuestro país no contamos con alguna estadística. Los antibióticos, esencialmente la doxiciclina, son los causantes en aproximadamente 50% de los casos (**Cuadro 8.3**). Los trastornos motores esofágicos o una compresión esofágica por cardiomegalia pueden favorecerlas, así como la toma de medicamentos sin suficiente líquido o en decúbito.

Diagnóstico

Sensación de cuerpo extraño retroesternal, quemaduras precordiales o retroesternales, odinofagia u otros dolores torácicos, disfagia.

- Toma de medicamentos “en seco”, o con muy poca agua, poco tiempo antes de acostarse o en decúbito.
- Los signos pueden surgir después de la primera toma de los medicamentos y hasta suspender el tratamiento, en promedio al quinto día.

Métodos de diagnóstico

La endoscopia pone en evidencia las erosiones lineares, las úlceras esofágicas o ambas cosas. Las

Cuadro 8.3. Medicamentos responsables de lesiones esofágicas (Netter et al).

Medicamentos	n
Antibióticos	
• Doxiciclina	136
• Otros antibióticos (ciclinas, macrólidos, lincosamidas)	32
Cloruro de potasio	18
Sulfato o succinato ferroso	12
Antiinflamatorios no esteroideos	11
Salicilatos	12
Antiinflamatorios esteroideos	5
Asociación de antiinflamatorios	12
Otros (alprenolol 9 casos, quinidina 8 casos)	42
Total	280

ulceraciones son descritas en carta geográfica: los bordes son elevados y rojizos. El tamaño de las lesiones varía entre 2 y 30 mm. La localización habitual es el tercio medio del esófago. El resto del esófago es habitualmente normal.

- Evolución, complicaciones
- La evolución es habitualmente simple para las lesiones debidas a las ciclinas (una sola perforación en 136 observaciones). Los síntomas desaparecen en algunos días.
- La evolución es frecuentemente grave en casos de lesiones debidas al cloruro de potasio con riesgo de hemorragia y de perforación, a corto plazo, y de estenosis, a mediano plazo.

Tratamiento

El tratamiento debe ser preventivo. Los comprimidos o las cápsulas deben tomarse con una cantidad suficiente de agua (al menos 50 mL) evitando el decúbito después de haberlos tomado. Parece razonable prescribir cloruro de potasio en forma de comprimidos efervescentes, jarabe o cápsulas conteniendo microcápsulas de dispersión y disolución lenta, en particular en los pacientes que tengan problemas motores esofágicos o cardiomegalia.

- El tratamiento curativo es la interrupción del medicamento causante. Se pueden prescribir antiácidos, alginatos, anti-H2 o bloqueadores de la bomba de protones.

Cuerpos extraños en la porción proximal del tubo digestivo

Pueden ser responsables de la muerte cuando el objeto obstruye el esófago cervical o la hipofaringe y provoca asfixia. No se puede calcular con exactitud, sin embargo, 80 a 90% de los cuerpos extraños van a pasar por el tubo digestivo sin complicaciones y se eliminarán en las heces. 10 a 20% deberán ser retirados endoscópicamente y 1%, o menos, quirúrgicamente. El esófago es la localización habitual de detención del cuerpo extraño, especialmente en el cricofaríngeo, que es el sitio más estrecho del tubo digestivo proximal, pero con una gran elasticidad. En otras ocasiones el objeto se detiene en una estenosis, en una membrana, un tumor u otra lesión.

Diagnóstico

Antecedente de ingestión de cuerpo extraño, manifiesta o sospecha por la molestia durante la ingestión.

- Factores de riesgo: niños, ancianos o personas sin dientes, prisioneros, algunos oficios (costureras, zapateros etc.), enfermedades psiquiátricas.
- Lo más frecuente, si el cuerpo extraño se encuentra en el esófago, es odinofagia, disfagia dolorosa con ptialismo, sialorrea y regurgitaciones alimentarias, así como dolor.
- Por excepción, afagia aguda ligada a la ingestión de un cuerpo extraño voluminoso.
- Ciertos cuerpos extraños pueden ser asintomáticos y durar un tiempo prolongado.
- Se buscará un enfisema subcutáneo cervical, signos de perforación esofágica y de mediastinitis.

Métodos de diagnóstico

Las radiografías simples de tórax y de abdomen permiten localizar los cuerpos extraños radiopacos y poner en evidencia un eventual enfisema cervical, mediastinal o un neumoperitoneo.

- La endoscopia digestiva es el elemento esencial del diagnóstico y del tratamiento.
- Están contraindicadas las radiografías con medio de contraste.

Diferentes cuerpos extraños

Los pedazos de carne son el cuerpo extraño más frecuente en el adulto. Se atorán por lo general por arriba de un obstáculo orgánico, más frecuentemente benigno (estenosis péptica, postoperados de reflujo, esofagitis eosinofílica, etcétera).

- Monedas en niños pequeños.
- Cuerpos extraños con ganchos o cortantes.
- Palillos, huesos, espinas (de pescado, por ejemplo), láminas de rastrillos, alfileres, dentaduras, tenedores; la lista es muy extensa.
- Caso especial son las pilas de botón: la acción local extremadamente rápida de su contenido alcalino en la mucosa esofágica, con el riesgo de fístula esófago-traqueal, esófago-aórtica o perforación, requieren de una extracción de urgencia, ya que son al mismo tiempo cuerpo extraño y cáustico.



Figura 8.1. Colección de cuerpos extraños del Hospital General de México.

Tratamiento

La endoscopia permite la extracción de los cuerpos extraños en la inmensa mayoría de los casos (más de 95%). Se utiliza, según el caso, la pinza de biopsia habitual, el asa diatérmica o la pinza de mordida amplia.

- Es preferible, antes de la endoscopia, probar sobre el tipo de cuerpo extraño ingerido la eficacia de la prensión del material.
- La anestesia general puede ser necesaria (niño, paciente no cooperador, cuerpo extraño de gran tamaño). Es necesario ser muy prudente, aunque la exéresis parezca ser simple y no hacer maniobras que corran el riesgo de perforación. Los cuerpos extraños picudos pueden retirarse con ayuda de un tubo protector o sobretubo. Ciertos cuerpos extraños (carne, por ejemplo) pueden ser empujados hacia el estómago, cuando nos cercioramos que no tengan partes punzantes como fragmentos de hueso.
- En algunos casos, si se tiene el recurso y la experiencia, se pueden utilizar endoscopios rígidos.
- Si la extracción es imposible no debe insistirse porque se pueden causar lesiones yatrogénicas: el enfermo debe ser operado.

Síndrome de Mallory Weiss

Un hallazgo ocasional de cerca de 5% de las hemorragias digestivas se producen por úlceras agudas,

mejor dicho, desgarros de la unión esofagogástrica, por un esfuerzo violento ya sea por vómito u otra causa, en pacientes que normalmente tienen una hernia hiatal y antecedentes de alcoholismo.

Diagnóstico

Antecedente de uno o varios episodios de vómito o esfuerzos.

- Hematemesis de sangre roja después de haber vomitado contenido gástrico, generalmente la hemorragia es moderada.
- Casi siempre la cantidad vomitada es moderada.

Métodos de diagnóstico

La endoscopia pone en evidencia una o varias fisuras verticales, de tamaño y profundidad variables sobre la unión del esófago y el estómago, habitualmente en ambos epitelios.

Tratamiento

La hemorragia es de gran abundancia en menos de 10% de los casos y las medidas sintomáticas son suficientes en la mayoría de los pacientes. Durante la endoscopia se deben utilizar métodos de hemostasia endoscópica, inyección, electrocoagulación, grapas, etcétera.

- En casos excepcionales se requerirá tratamiento quirúrgico.

Cáncer del esófago

Las neoplasias malignas del esófago pueden originarse en la mucosa poliestratificada, en cuyo caso se trata de un carcinoma epidermoide o en el tercio distal del esófago, comúnmente relacionado con una metaplasia de Barrett. Estas lesiones están ligadas al alcoholismo y al tabaquismo, donde el riesgo relativo se multiplica.

El carcinoma epidermoide es mucho más frecuente en países orientales (como China) y en Francia se tiene la tasa de incidencia más elevada del mundo occidental: alrededor de 30 por cada 100,000 habitantes de sexo masculino y alrededor de 1 en 100,000 del sexo femenino. La frecuencia de esta lesión, que se observa en pacientes mayores de 50 años, ha disminuido en relación con el tumor epidermoide, pero la incidencia de adenocarcinoma se ha incrementado 600%. En el mundo anualmente se registran alrededor de 400,000 nuevos casos. Su frecuencia también ha aumentado en Latinoamérica, incluido México, y dado que en general ahora predominan los adenocarcinomas del tercio inferior

esto se ha relacionado con el incremento del sobrepeso y la obesidad en la población. Se ha asociado con una mayor frecuencia de esofagitis por reflujo que provoca irritación crónica y, en muchos casos, esófago de Barrett.

En la actualidad existe una amplia investigación sobre biomarcadores, 4 relacionados con genes que han demostrado relación con el pronóstico y la supervivencia.

La tasa de resecabilidad es baja, varía del 10 al 40% y la supervivencia a 5 años hasta hace 30 años variaba de 0 a 14%, según las series. Este pronóstico catastrófico se explicaba por un diagnóstico tardío del hecho de carácter no estenosante por largo tiempo del tumor y por la invasión ganglionar y tisular tempranas por ausencia de serosa. Sin embargo, el pronóstico mejoró hace poco y las publicaciones recientes informan una mortalidad operatoria de menos de 5% y, dependiendo de la terapia y el estadio del tumor, supervivencias a 5 años incluso de 47%.

Diagnóstico

Manifestaciones digestivas

- Disfagia mecánica (más de 80%) rápidamente progresiva
- Alteración del estado general (40%)
- Raramente hipersialorrea, sensación de quemadura epigástrica o retroesternal, regurgitaciones, hematemesis

Manifestaciones extradigestivas

- Dolor torácico (15%)
- Disfonía (afectación del nervio recurrente)
- Síntomas por metástasis pulmonares, hepáticas, óseas
- Fístula esófago-bronquial con tos desencadenada por la alimentación o neumopatía por aspiración.

Métodos de diagnóstico

La endoscopia esofágica y la biopsia son la primera elección y el estudio más apropiado para pacientes con disfagia; lo más frecuente es que el diagnóstico sea evidente (tumor ulcerado, hemorrágico). Algunas veces una estenosis central y estrecha justifica un nuevo examen después de una dilatación. En la endoscopia se busca, también, un daño gástrico; algunas veces los signos son más discretos: palidez, eritema, depresión, aspecto granular evocando un cáncer superficial. En estos casos la cromoendoscopia con banda estrecha o el Fuji Intelligent Color Enhancement permiten dirigir mejor las biopsias.

- El tránsito esofágico baritado también permite el diagnóstico, aunque necesariamente se requiere la endoscopia con biopsias.

Diagnóstico diferencial

En las formas evidentes avanzadas no hay otro diagnóstico para pensar. Si se trata de una estenosis pura se puede pensar en una estenosis péptica; el carácter irregular, la excentricidad de la estenosis y la ausencia de síntomas de enfermedad de reflujo gastroesofágico se dirigen en favor del cáncer. De esta forma, algunas veces es necesario practicar dilataciones de la estenosis, luego biopsias y un cepillado del canal estenótico.

- Si se trata de anomalías mínimas (cáncer superficial) no se debe abusar del diagnóstico de esofagitis y se deben multiplicar las biopsias.

Evaluación de la extensión y de la operabilidad

Tránsito baritado del esófago: es un documento indispensable para la discusión terapéutica; proporciona, en particular, información precisa sobre la localización y la extensión de la lesión. El tránsito esofágico permite opacar una fístula esófago-bronquial aunque, ante la sospecha de fístula, se deben utilizar materiales hidrosolubles para evitar la broncoaspiración del bario.

- La tomografía computada tiene sensibilidad de 65% y especificidad de 85% para la estimación global de la invasión al mediastino. La invasión traqueobronquial se observa en más de 95% de los casos con especificidad de 100%. La sensibilidad para el daño ganglionar es leve, de alrededor de 55%, tanto a nivel mediastinal como abdominal. Los otros límites de la tomografía son la imposibilidad de precisar la extensión intraparietal de los pequeños tumores y la dificultad de evaluar la extensión de los tumores voluminosos a los órganos mediastinales.
- El ultrasonido endoscópico, si la estenosis tumoral puede ser atravesada con el aparato, permite una evaluación muy confiable de la extensión parietal y ganglionar. En este grupo de pacientes tiene, para el estudio de la extensión ganglionar, sensibilidad de 83% y especificidad de 98%; la precisión diagnóstica para la extensión parietal es de 86% para el cáncer invasivo y de 100% para la distinción entre cáncer superficial y avanzado. Si no puede ser atravesada por el endoscopio y no se puede examinar más que el mediastino

supraestenótico los resultados de la ecoendoscopia son complementarios a los de la tomografía.

El resto del procedimiento diagnóstico comprende:

- Exámenes biológicos usuales, incluyendo una calcemia, la evaluación nutricional e inmunológica (pruebas cutáneas)
- Examen otorrinolaringológico (en busca de un cáncer)
- Fibroscopia bronquial (en busca de un cáncer pulmonar y, complementariamente con la tomografía, una invasión bronquial)
- Pruebas de función respiratoria en búsqueda de una bronconeumopatía crónica obstructiva y de insuficiencia respiratoria
- Evaluación del estado hepático (pruebas funcionales, ultrasonido y tomografía en la búsqueda de metástasis o de una hepatopatía alcohólica).

Tratamiento quirúrgico

La exéresis quirúrgica continúa siendo el mejor tratamiento, a título curativo, del cáncer de esófago con una tasa de supervivencia de 15 a 20% a 5 años en caso de resección completa. Desgraciadamente, cuando se establece el diagnóstico existe una contraindicación quirúrgica general o carcinológica en más de la mitad de los pacientes. La resección a título curativo no concierne, finalmente, más que a 10% de los enfermos; o sea, 2 a 4 curaciones para 100 enfermos no seleccionados. La resección paliativa se acompaña de una supervivencia media de 9 a 21 meses.

- El cáncer superficial intramucoso es tratado quirúrgicamente o, si el riesgo quirúrgico es elevado, mediante la resección endoscópica o por destrucción fotodinámica utilizando los derivados de la hematoporfirina. Los resultados son excelentes con buena supervivencia a 5 años.
- Las derivaciones quirúrgicas paliativas son reemplazadas por los métodos paliativos endoscópicos: prótesis (preferible en caso de fístula esófago-bronquial), fotodestrucción por láser, electrocoagulación bipolar. Los métodos endoscópicos son sobre la disfagia con un riesgo vital pequeño pero no parecen influir en la supervivencia de los pacientes, aunque sí en la calidad de vida.

Radioterapia

- La radioterapia es una opción lógica en la mayoría de los casos cuando se trata de un carcinoma epidermoide radiosensible. Desgraciadamente los resultados son modestos tanto en la paliación de la disfagia como en la supervivencia (5% a 5 años).

Tratamiento combinado

La asociación de 5-fluorouracilo (5-FU) en perfusión continua y de cisplatino y otras poliquimioterapias en adenocarcinomas proporciona tasas de respuesta objetiva satisfactoria, pero no alarga la supervivencia.

- La radioterapia prequirúrgica (antes de la resección curativa) no parece aumentar la supervivencia. Su asociación con la quimioterapia en esta indicación está en evaluación.

Tratamiento sintomático

La lucha contra los dolores torácicos obliga rápidamente a la prescripción de estupefacientes y narcóticos.

- Puede requerirse tratamiento nutricional por vía parenteral antes de cualquier cirugía, al igual que la terapia respiratoria.

Mediastinitis neoplásicas

Se trata de una afección rara, la causa más frecuente es el cáncer de mama.

Diagnóstico

Disfagia caprichosa que sobreviene en un contexto neoplásico o en un paciente que tiene tratamiento para un cáncer (mama, páncreas, bronquios).

Métodos de diagnóstico

En endoscopia existe una compresión extrínseca del tercio medio o del tercio inferior del esófago; la mucosa es normal, las biopsias endoscópicas superficiales son normales. En el tránsito baritado se nota una retracción axial.

- Los dos exámenes más efectivos son la tomografía, que puede mostrar el engrosamiento parietal, y sobre todo el ultrasonido endoscópico que pone en evidencia la invasión tumoral de las capas profundas de la pared esofágica.

Tratamiento

Las dilataciones son ineficaces y peligrosas. Se puede proponer la quimioterapia.

Ruptura espontánea del esófago

Afección muy rara a la que se conoce como síndrome de Boerhaave, es una urgencia quirúrgica. Se observa sobre todo en el alcoholismo crónico.

Circunstancias del diagnóstico

Dolor torácico de gran intensidad, con irradiación posterior, que aparece después de una comida abundante seguida de vómitos alimentarios, asociado con intolerancia alimentaria absoluta, con disnea y rápidamente con fiebre.

Métodos de diagnóstico

Enfisea subcutáneo cervical, signos de derrame líquido o gaseoso torácico en el examen físico. Neumomediastino, hidroneumotórax o neumotórax en la radiografía simple de tórax. El electrocardiograma permite eliminar un infarto de miocardio. Un tránsito esofágico con contraste hidrosoluble pone en evidencia la perforación con un trayecto extraesofágico.

Complicaciones

Insuficiencia respiratoria, choque séptico, mediastinitis química, infecciosa, o ambas.

Tratamiento

Es una urgencia terapéutica. La toracotomía permite limpiar el mediastino y la sutura.

Bibliografía

1. Abbas AE, Deschamps C, Cassivi SD et al. Barrett's esophagus: The role of laparoscopic fundoplication. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 393-6. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01352-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01352-3)
2. Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L et al. L'échoendoscopie: une nouvelle technique d'exploration des tumeurs sous-épithéliales et des compressions extrinsèques oeso-gastriques. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 8-14.
3. Bassotti G, Pelli MA, Morelli A. Clinical and manometric aspects of diffuse esophageal spasm in a cohort of subjects evaluated for dysphagia and/or chest pain. *Am J Med*, 1990; 300: 148-151.
4. Berenzweig H, Baue AE, McCallum RW. Dysphagia lusoria. Report of a case and review of the diagnosis and surgical approach. *Dig Dis Sci* 1980;25:630-636.
5. Camereon AJ, Lomboy CT. Barrett's oesophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992;103:1241-1245.
6. Célérier M. Les premiers gestes d'urgence devant une oesophagite caustique de l'adulte. *Rev Prat*, 1988, *Médecine Générale* nº35: 7-10.
7. Ciovia R et al. Quality of life in GERD patients: Medical treatment versus surgical management for gastroesophageal reflux disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD003243. <https://doi.org/10.5114/ms.2016.64704>
8. Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Webster JN et al. Oesophageal symptoms, their causes, treatment and prognosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Gut* 1989; 30: 1033-39.
9. Couturier D. Troubles moteurs primitives de l'oesophage. In: JP Galmiche, R Colin. *Troubles de la motricité de l'oesophage, reflux gastro-oesophagien*. Paris, Doin, 1987; 33-51.
10. Dantas RO, Villanova MG. Esophageal motility impairment in Plummer-Vinson syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 968971.
11. De Ferron P, Gossot D, Sarfati E et al. Les lésions oeso-gastriques par ingestion d'eau de Javel chez l'adulte. *Presse Med*, 1987;16:2110-2112.
12. Delcenserie R, Dupas JL. Les complications du reflux gastro-oesophagien. *Ann Gastroenterol Hepatol*, 1989;25:191-204.
13. Duda M, Sery Z, Vojacek M et al. Etiopathogenesis and classification of oesophageal diverticula. *Int Surg*, 1985;291:106-111.
14. Favre JP, Bernard M, Seigneuric C et al. Dysphagie par diaphragme oesophagien cervical. À propos de deux cas, *Med Chir Dig*, 1985;14:23-27.
15. Frantzidess CT, et al. Selective use of oesophageal manometry and 24 hour monitoring before laparoscopic fundoplication. *J Am Coll Surg*. 2003;197:358-363.
16. Galmiche JP. Endobrachyoesophage: La régression est-elle possible? La surveillance est-elle justifiée? *Gastroenterol Clin Biol*, 1988;12:705-708.
17. Gaudric M, Tulliez M. Las oesophagites infectieuses. *Ann Gastroenterol Hepatol*, 1990;26:111-114.
18. Gorskreutz JL, DIM CH. Schatzki's ring: long-term results following dilatation. *Gastrointest Endosc*, 1990;36:479-481.
19. Huerta-IGA F y col. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte II. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(4):231-239.
20. Khajanchee YS, O'Rourke R, Cassera MA et al. Laparoscopic reintervention for failed antireflux surgery: subjective and objective outcomes in 176 consecutive patients. *Arch Surg* 2007;142:785-901.
21. Mahon D, Rhodes M, Decadt B et al. Randomized clinical trial of Laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton pump inhibitors for treatment of chronic gastroesophageal reflux. *Br J Surg*. 2005;92:695-9.
22. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed oesophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology*, 1987;92:130135.
23. Netter P. Les complications oesofagiennes d'origine médicamenteuse. Étude coopérative des centres de pharmacovigilance hospitalière français. *Thérapie*, 1988;43: 475-479.
24. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR et al. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin : results of a pilot study. *Gastroenterology*, 1993;104:A168.
25. Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:1548-61.

26. Rakita S, Villadolid D, Thomas A. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg.* 2006;72:207-12.
27. Sarfati E, Assens P, Céliér M et al. Conduite à tenir devant les lésions digestives après ingestion de caustique. *Sem Hôp Paris*, 1985;61:2122-2129.
28. Segol PH, Hay JM, Pottier DS et al. Traitement chirurgical du reflux gastro-oesophagien. Quelle intervention choisir: Nissen, Toupet ou Lortat-Jacob ? Essai multicentric par tirage au sort. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:873-879.
29. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ et al. The importance of hiatal hernia in reflux oesophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol*, 1991;13:628-643.
30. Tytgat GNJ. Endoscopic therapy of esophageal cancer: possibilities and limitations. *Endoscopy*, 1990;22:263-267.
31. Tytgat GNJ. Esophageal tumors. *Curr Opin Gastroenterol*, 1993;9:663-676.
32. Valdovinos DMA. Nuevas técnicas en la evaluación de los trastornos motores esofágicos. En: *Nuevos abordajes clínicos, endoscópicos y quirúrgicos en gastroenterología*; 2011;1-3.
33. Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1988;94:204-216.
34. Zargar SA, Kochhar R Nagi B et al. Digestion of corrosive acids. Spectrum injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Gastroenterology*, 1989;97:720-727.
35. Zeitoun P, Rampal P, Barbier P et al. Oméprazole (20 mg/día) comparé à ranitidine 150 mg/12 h dans le traitement de l'oesophagite par reflux. Résultats d'un essai multicentrique franco-belge, randomisé en double insu. *Gastroenterol Clin Biol*, 1989;13:457-462.
36. Karhilaras PJ, Bredenoord AJ, Fox M et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v.3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74.
37. Ko WJ, Lee BM Park WY, Kim JN, et al. Javkhamer esophagus treated by peroral endoscopic myotomy. *Korean J Gastroenterol.* 2014;64(6):370-4.
38. Akil N, Van Santen SV, Karhilaras PJ, Dent J, Jones R. Global consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1900-20.
39. Gyawali cp, Karhilaras PJ, Savarino E, y cols. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut.* 2018;1351-62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
40. C Prakash Gywali, Rena Yadlapati, Ronnie Fass y cols. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon Consensus 2.0 *Gut* 2023; 0-1-11. <https://doi.org.10.1136/gutjnl.2023.330616>
41. Pandolfiuno JE, Vakil NV, Karilas PJ. Comparison of inter-and and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointestinal Endosc* 2002; 56: 639-43. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(02\)70110-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(02)70110-7)

Capítulo 9

Trastornos esofágicos funcionales

FERNANDO BERNAL SAHAGÚN, JULIO CÉSAR SOTO PÉREZ

Los trastornos esofágicos funcionales se manifiestan con síntomas esofágicos típicos no asociados con una anomalía estructural, inflamatoria o motora mayor. Su fisiopatología se centra en las alteraciones del procesamiento neural entre la activación periférica y la percepción central de los síntomas esofágicos. Estos trastornos no evolucionan a lo largo de una historia natural orgánica tangible y, por consecuencia, existe una cronicidad que refleja la patogénesis subyacente y la carga de la enfermedad. Por lo tanto, el requisito arbitrario de al menos tres meses de síntomas con un inicio de al menos seis meses antes del diagnóstico se aplica a cada diagnóstico para establecer la cronicidad.¹

Los criterios de Roma pueden validar los síntomas de un paciente y proporcionar un sistema estandarizado para identificar los criterios de ingreso que pueden utilizarse al reclutar pacientes para encuestas epidemiológicas y ensayos clínicos. Los últimos criterios de Roma IV (clasificación y criterios publicados en mayo de 2016) se actualizaron de acuerdo con la nueva definición de trastornos de la interacción eje-cerebro-intestino.²

- Los trastornos esofágicos de Roma IV incluyen: dolor esofágico (torácico) funcional, pi-

rosis funcional, hipersensibilidad al reflujo (recientemente introducida), globus funcional y disfagia funcional.¹

De manera específica, estos trastornos esofágicos de Roma IV se caracterizan por la coexistencia de síntomas crónicos atribuidos al esófago, sin evidencia de trastornos estructurales, inflamatorios, motores o metabólicos.³ En consecuencia, se necesitan criterios de síntomas junto con pruebas de diagnóstico, como estudio de endoscopia alta con toma de biopsias, monitoreo del pH esofágico con impedancia, y manometría esofágica de alta resolución para establecer estos diagnósticos.^{1,2} **Cuadro 9.1**

Dolor esofágico (torácico) funcional

Es un dolor torácico, recurrente, inexplicable, retroesternal de presunto origen esofágico, en ausencia de síntomas esofágicos asociados con enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica y un trastorno motor esofágico mayor (acalasia, esófago en martillo neumático, espasmo esofágico distal, ausencia de contractilidad y obstrucción distal de salida en la unión esofagogástrica) y que representa un dolor diferente de la pirosis.^{2,3}

Cuadro 9.1. Pruebas de diagnóstico para los trastornos esofágicos funcionales según los criterios de Roma IV.

Prueba	Mecanismo fisiopatológico para excluir	Beneficios	Límites
Prueba de IBP	ERGE	Bajo costo	Dosis y duración no determinadas
Endoscopia superior con toma de biopsias esofágicas	ERGE-EoEo	Los síntomas de alarma descartan anomalías estructurales	Necesita sedación, costo-beneficio variable
Prueba de reflujo	ERGE-hipersensibilidad al reflujo	La cápsula de pH inalámbrica permite mediciones de hasta 96 horas. La pH impedancia detecta reflujo ácido-no ácido-gas y líquido	Incómoda, invasiva, costosa
Manometría esofágica de alta resolución	Trastorno motor esofágico mayor	Patrón de referencia para el diagnóstico de trastornos motores. En algunos de ellos define el tratamiento	Incómoda, invasiva, costosa

IBP: inhibidor de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; EoEo: esofagitis eosinofílica.

Modificado de: Fass R, Shibli F, Tawil J. Diagnosis and Management of Functional Chest Pain in the Rome IV Era. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:487-498.

Epidemiología

Si bien la prevalencia del dolor torácico no se ha determinado con precisión, puede inferirse de datos de estudios que evalúan el dolor torácico no cardiaco. Las encuestas basadas en la población evalúan la prevalencia de dolor torácico no cardiaco en 19 a 33%. Fass y colaboradores⁴ estimaron que en las cohortes de dolor torácico no cardiaco 50 a 60% de pacientes tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico, 15 al 18% dismotilidad esofágica y, aproximadamente, 32 al 35% dolor torácico funcional verdadero. Entre las limitaciones, la prevalencia parece ser igual en cuanto a género, pero mayor en pacientes menores de 45 a 55 años y es menor en países menos desarrollados.³ En otro estudio, Gómez y su grupo reportaron una frecuencia de dolor torácico funcional en 33% de los pacientes. En general, parece que este tipo de dolor representa, al menos, un tercio de los pacientes con este dolor.⁵

Evaluación clínica

La exclusión inicial de la enfermedad cardiaca es un paso clave. Después de la exclusión de una causa cardiaca, el trabajo adicional se guía por la prevalencia de las causas subyacentes del dolor torácico no cardiaco y los posibles datos de la evaluación clínica que pueden respaldar una de estas causas.¹ La historia clínica, las características del dolor, los síntomas asociados y el examen físico ayudan a excluir la causa no esofágica del dolor torácico: trastornos pulmonares, pleurales, pericárdicos, musculoesqueléticos, neurológicos, biliares, pancreáticos y psiquiátricos. El estudio para los trastornos relacionados con el dolor torácico no cardiaco incluye: tratamiento con inhibidor de la

bomba de protones, endoscopia alta con biopsias esofágicas, prueba de pHmetría esofágica de 24 horas con impedancia y manometría esofágica de alta resolución. Si todas las pruebas son normales, entonces el dolor torácico funcional es la probable causa de los síntomas del paciente.³

Criterios de diagnóstico para el dolor torácico funcional

Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses, con el inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos una vez a la semana. Los criterios deben incluir todo lo siguiente:

- Dolor o molestia retroesternal en el pecho; las causas cardiacas deben descartarse.
- Ausencia de síntomas esofágicos asociados: pirosis y disfagia.
- Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico o la esofagitis eosinofílica son la causa del síntoma.
- Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, ausencia de peristaltismo).¹
- El papel de las pruebas sensoriales (estimulación eléctrica, estimulación térmica y las técnicas multimodales) en pacientes con dolor torácico funcional apenas se está estudiado. Las pruebas son invasivas, incómodas y aún no se tiene evidencia alguna de que una prueba positiva pueda dirigir un tratamiento específico o predecir el resultado terapéutico.³

Rasgos fisiológicos

Los principales mecanismos fisiológicos asociados con el dolor torácico funcional se centran en la hipersensibilidad generada por la sensibilización periférica o central, el procesamiento central alterado de los estímulos viscerales y la actividad autónoma alterada.¹

Características psicológicas

Se estima que, incluso, hasta el 75% de los pacientes con dolor torácico no cardíaco se han asociado con diagnósticos psiquiátricos, particularmente trastornos de ansiedad, depresión y somatización. Estas comorbilidades psicológicas reflejan una calidad de vida disminuida, dolor torácico más frecuente y resistencia al tratamiento, en comparación con pacientes sin comorbilidad psicológica.¹ La evaluación psicológica de los pacientes con dolor torácico funcional es fundamental para mejorar la respuesta a cualquier intervención terapéutica, mejorar la calidad de vida y reducir la gravedad percibida de la enfermedad.³

Tratamiento

El tratamiento del dolor torácico funcional se ha centrado, principalmente, en medicamentos dirigidos a la neuromodulación del dolor. Los antidepresivos regulan la hiperalgesia periférica y central, independientemente del estado de ánimo. Estos agentes se consideran el tratamiento médico de primera línea. Se han utilizado diferentes categorías de antidepresivos, incluidos los tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación noradrenérgica de serotonina y la trazodona. La efectividad puede ser tan alta como 50% o mayor que el placebo en ensayos aleatorios.¹

Pirosis funcional

Ocasiona molestias o dolor retroesternal en pacientes que demuestran una falta de alivio de los síntomas, a pesar de la terapia antisecretora óptima en ausencia de evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, un trastorno motor esofágico mayor (acalasia, obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico distal, esófago en martillo neumático y ausencia de contractilidad) o anormalidad estructural.⁶

Epidemiología

La incidencia y prevalencia son difíciles de definir porque este diagnóstico está vinculado, inherentemente, a las pruebas ambulatorias de reflujo y a la

respuesta al inhibidor de la bomba de protones. Se estima que, incluso, hasta el 70% de los pacientes con pirosis que son objeto de evaluación endoscópica tendrán una endoscopia normal. La pirosis funcional se encuentra en aproximadamente el 50% de los pacientes sin respuesta al inhibidor de la bomba de protones y en 25% de los que sí responden.¹ La prevalencia de pirosis funcional en la población general aún no se ha dilucidado. Alrededor de la mitad de pacientes con hallazgos normales de endoscopia también demuestran una exposición normal al ácido esofágico durante la monitorización del pH esofágico. El 60% de los pacientes tiene pirosis funcional y representa el 21% de todos los pacientes no tratados que cursan con pirosis.⁶

La historia natural a largo plazo de la pirosis funcional se conoce de manera incompleta. Incluso, hasta dos tercios de los pacientes con pirosis funcional permanecen sintomáticos durante dos años de evaluación en seguimiento y la intensidad y frecuencia de los síntomas disminuyen en aproximadamente un 20%.¹ La pirosis funcional tiene predominio en el género femenino y una edad media (46 años). El rango de infección por *Helicobacter pylori* es entre 30 y 45%; la hernia hiatal es poco frecuente (20%). La pirosis funcional es un trastorno crónico y duradero en la mayoría de los pacientes.⁶

Evaluación clínica

En general, la manifestación clínica de la pirosis funcional no difiere de la presentación clínica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico además de tener comorbilidades psicológicas: depresión, ansiedad y somatización.⁶ El diagnóstico de pirosis funcional se establece después de que un historial cuidadoso identifica el síntoma dominante como una molestia retroesternal quemante y la evaluación gradual respalda la ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica y un trastorno motor esofágico mayor. La mayoría de los pacientes se identifica cuando la pirosis no responde a la terapia antisecretora óptima.¹

Criterios de diagnóstico para la pirosis funcional

Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses con el inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos dos veces por semana. Debe incluir todo lo siguiente:

- Ardor molesto o dolor retroesternal.
- Sin alivio de los síntomas a pesar del tratamiento antisecretor óptimo.

- Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico (exposición anormal al ácido y asociación de síntomas de reflujo) o la esofagitis eosinofílica son la causa de los síntomas.
- Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, ausencia de peristaltismo).¹

Rasgos fisiológicos

El mecanismo de generación de síntomas de la pirosis funcional no está claro y la visión predominante se enfoca en la percepción alterada del esófago, como un factor importante. Esto ha llevado a centrarse en una mayor sensibilización de los quimiorreceptores ácidos; es posible que el aumento de la permeabilidad permita el acceso de sustancias lumenales sensibilizantes nocivas a las capas más profundas del esófago, donde pueden inducir diversas citocinas inflamatorias, sin un desencadenante de reflujo asociado temporalmente. Además del procesamiento central anormal de las señales esofágicas, que también apoya la generación de síntomas sin un desencadenante de evento de reflujo.¹

Los pacientes con pirosis funcional son más sensibles a los estímulos mecánicos y químicos que quienes tienen enfermedad por reflujo no erosiva. Al parecer, la hipersensibilidad esofágica es un factor importante como mecanismo subyacente para la generación de síntomas en la pirosis funcional. Los mecanismos neuronales centrales, como la comorbilidad psicológica (ansiedad y depresión), el estrés, la hipervigilancia y la falta de sueño, pueden modular la percepción esofágica y hacer que los pacientes perciban que los estímulos esofágicos de baja intensidad sean dolorosos. Los pacientes con pirosis funcional tienen un pH menor de 4 solo en el 12.7% del tiempo en comparación con el 70.7% del tiempo en quienes tienen hipersensibilidad al reflujo, a pesar de una cantidad media similar de episodios de pirosis.⁶

Diagnóstico

Establecer el diagnóstico de pirosis funcional requiere de dos procedimientos invasivos: endoscopia superior y monitoreo del pH de 24 horas para evaluar el reflujo. La toma de biopsias de la parte distal del esófago puede diferenciar entre enfermedad por reflujo gastroesofágico y pirosis funcional porque un diámetro normal de espacios intercelulares, en el contexto de síntomas de pirosis, sugiere pirosis

funcional. La monitorización del reflujo después de una endoscopia superior normal es fundamental y se requiere una prueba de pH impedancia negativa para el diagnóstico. Todos los pacientes con pruebas de reflujo normales, independientemente de si sus índices de síntomas son positivos, deben ser objeto de una manometría esofágica de alta resolución para excluir un trastorno motor esofágico mayor. Solo después de una manometría esofágica negativa puede establecerse el diagnóstico de pirosis funcional.⁶

Características psicológicas

Los pacientes con pirosis funcional reúnen mayores puntuaciones de ansiedad y somatización y poco apoyo social en comparación con quienes tienen síntomas asociados con reflujo, lo que respalda aún más los factores psicológicos coexistentes de este trastorno.¹

Tratamiento

Los tratamientos para pacientes con pirosis funcional siguen, en gran medida, dirigiéndose hacia la fisiopatología propuesta de la afección, al mecanismo de acción de los medicamentos y a los problemas psicosociales subyacentes. Puesto que la sensibilización periférica anormal y el procesamiento central se consideran relevantes en la patogénesis de la pirosis funcional, es razonable considerar a los moduladores del dolor esofágico.¹ Los antidepresivos tricíclicos, la trazadona y los inhibidores de la recaptación de serotonina han demostrado un buen nivel de eficacia. Las intervenciones psicológicas también se consideran útiles en este grupo de pacientes.⁶

Hipersensibilidad al reflujo

Conocido en el pasado como el grupo de esófago hipersensible, la hipersensibilidad al reflujo es un nuevo trastorno esofágico funcional que fue introducido por primera vez en Roma IV.⁷

- La definición de hipersensibilidad al reflujo identifica a los pacientes con síntomas esofágicos (pirosis o dolor en el pecho) que carecen de evidencia de reflujo en la endoscopia o carga de ácido anormal en la monitorización del reflujo, pero muestran desencadenamiento de síntomas por reflujo fisiológico,¹ así como trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción del flujo de salida en la unión esofagogástrica, espasmo esofágico distal, esófago en martillo neumático y ausencia de contractilidad) como la etiología y evidencia generadora de los síntomas.

- La definición de hipersensibilidad al reflujo hace hincapié en la necesidad de índices de síntomas positivos para el reflujo ácido o no ácido en el contexto de la exposición normal al ácido esofágico, independientemente de si la evaluación del reflujo se efectúa con o sin tratamiento.⁷

Epidemiología

La epidemiología y las tasas de prevalencia de hipersensibilidad al reflujo no se conocen, pero pueden inferirse de la población con enfermedad por reflujo no erosiva. Entre el 37 y 60% de estos pacientes tienen estudios normales de monitoreo ambulatorio de pH, sin medicación y menos del 10% muestran sensibilidad al ácido. La mayor cantidad de eventos de reflujo débilmente ácido y una mayor tasa de reflujo proximal discriminan la hipersensibilidad al reflujo de la pirosis funcional.¹

- Diversos estudios han demostrado que la hipersensibilidad al reflujo representa el 14% de todos los pacientes que cursan con pirosis.⁷

Savarino y colaboradores⁸ demostraron que el 36% tiene hipersensibilidad al reflujo. La mayor prevalencia de pacientes con pirosis no tratados en este estudio quizá refleja la incorporación de reflujo no ácido a los índices de síntomas. La prevalencia de hipersensibilidad al reflujo en pacientes con pirosis que fallaron al inhibidor de la bomba de protones dos veces al día varía mucho.⁷ Patel y su grupo⁹ informaron que el 29% de 266 pacientes con pirosis resistente tenían una probabilidad positiva de asociación de síntomas con reflujo ácido, reflujo débilmente ácido o ambos. Dickman y coautores¹⁰ demostraron que el 35.90% de 78 pacientes con pirosis resistente que fallaron al inhibidor de la bomba de protones dos veces al día tenían hipersensibilidad al reflujo. Los últimos dos estudios sugieren que tanto la pirosis funcional como la hipersensibilidad al reflujo representan más del 90% de los pacientes con pirosis que fallan al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones dos veces al día.⁷

Evaluación clínica

La manifestación clínica de pacientes con hipersensibilidad al reflujo es indistinguible de la pirosis funcional, enfermedad por reflujo no erosiva,¹ trastornos esofágicos funcionales relacionados con la pirosis, utilizando la intensidad, frecuencia o duración de los síntomas en estos pacientes.⁷ Está documentado que el 66.5% de los pacientes con hipersensibilidad al reflujo son mujeres, el 15.1% fumadores, 39.0% consumidores de alcohol, 47.7%

con hernia hiatal, con 4.1% *Helicobacter pylori* positivo, el 48.2% con diagnóstico de síndrome de intestino irritable asociado, el 35.8% con ansiedad, el 6.0% con depresión y el índice de masa corporal promedio fue de 24.1 kg/m². Se necesitan más estudios para describir mejor la demografía típica de los pacientes con hipersensibilidad al reflujo.⁷

Criterios de diagnóstico para la hipersensibilidad al reflujo

Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses, con el inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos dos veces por semana. Debe incluir todo lo siguiente:

- Síntomas retroesternales con pirosis y dolor de pecho.
- Endoscopia normal y ausencia de evidencia de que la esofagitis eosinofílica es causa de los síntomas.
- Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, ausencia de peristaltismo).
- Evidencia de desencadenamiento de síntomas por eventos de reflujo a pesar de la exposición normal al ácido en el monitoreo del pH con impedancia (la respuesta al tratamiento anti secretor no excluye el diagnóstico).¹

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos de la hipersensibilidad al reflujo son similares a los del dolor torácico funcional y la pirosis funcional, con la salvedad de que los síntomas se desencadenan por eventos de reflujo en la monitorización ambulatoria de éste. La única diferencia es que el desencadenante real es el reflujo, ya sea por estímulo químico o mecánico.¹

La hipersensibilidad esofágica es la percepción de estímulos esofágicos no dolorosos y dolorosos y la percepción de estímulos esofágicos dolorosos como más dolorosos. Esto demuestra que el grupo de hipersensibilidad al reflujo tiene el mayor porcentaje, con mayor sensibilidad a los quimio y mecano receptores a la perfusión ácida y la distensión esofágica con balón. Está demostrado que la mayor cantidad de eventos de reflujo débilmente ácido y una alta tasa de reflujo proximal son las principales causas de los síntomas en pacientes con hipersensibilidad al reflujo, se advierte al momento de evaluarlos con monitoreo de pH impedancia. Los eventos de

reflujo distal no ácido son más comunes en pacientes con hipersensibilidad al reflujo que en quienes padecen enfermedad por reflujo no erosiva.⁷

Características psicológicas

En el contexto del estrés psicológico, los procesos mediados centralmente pueden alterar la actividad del sistema nervioso autónomo y modular la transmisión espinal de las señales nociceptivas. Periféricamente, la permeabilidad de la mucosa intestinal puede verse alterada por la degranulación de los mastocitos. Estos mecanismos apoyan el concepto de la percepción exagerada a estímulos fisiológicos, como los eventos de reflujo en situaciones de estrés psicológico.¹

Tratamiento

Similar al de la pirosis funcional, aporta tranquilidad y se informa a los pacientes que no existe un diagnóstico amenazador.¹ Puede incluirse tratamiento psicológico o psiquiátrico, recurrir a la medicina alternativa complementaria (acupuntura e hipnosis). Debido a que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo tienen síntomas desencadenados por eventos de reflujo, las modalidades terapéuticas contra el reflujo se consideran terapia de primera línea. La supresión del ácido gástrico y la minimización de la exposición al ácido esofágico pueden disminuir los síntomas en pacientes con hipersensibilidad al reflujo. No está claro si la dosis estándar o la pauta de dos veces al día de inhibidor de la bomba de protones puedan tener un efecto terapéutico eficaz porque los pacientes con síntomas desencadenados por reflujo débilmente ácido y no ácido, por lo general son resistentes a los inhibidores de bomba de protones.⁷

Para pacientes con hipersensibilidad al reflujo, cuidadosamente seleccionados, el tratamiento quirúrgico antirreflujo puede proporcionar un control adecuado. La funduplicatura laparoscópica de Nissen reduce de manera importante la incidencia de reflujo ácido y débilmente ácido, así como los episodios de reflujo líquido y mixto. Sin embargo, aún se dispone de muy pocos estudios que hayan evaluado el valor de la funduplicatura quirúrgica en pacientes con hipersensibilidad al reflujo: por lo tanto, hace falta más evidencia.⁷

Los neuromoduladores se consideran la piedra angular de la terapia de la hipersensibilidad al reflujo, incluidos los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y gabapentanoídes, aunque los ensayos terapéuticos con estos agentes siguen siendo controversiales.¹ El rango de dosis terapéutica inicial de los ADT es

de 10-50 mg al día y el rango de dosis terapéutica máxima es de 25-150 mg al día. Los inhibidores de la recaptación de serotonina son eficaces en algunos pacientes con trastornos esofágicos funcionales: dolor torácico funcional, hipersensibilidad esofágica, enfermedad por reflujo no erosiva y pirosis resistente. La dosis inicial y máxima es diferente de un medicamento a otro. La fluoxetina 10 a 80 mg al día, paroxetina 10 a 60 mg al día, citalopram, 10 a 40 mg al día y la sertralina 25 a 200 mg al día.⁷

Globus funcional

Es una sensación persistente o intermitente, no dolorosa de un bulto (globo) o cuerpo extraño en la garganta. El síntoma no es doloroso, por lo general es episódico, ubicado en la línea media entre el cartílago tiroideo y la muesca esternal, no está asociado con disfagia u odinofagia y, con frecuencia, mejora con la alimentación y la deglución. Para su diagnóstico se requiere la ausencia de lesiones estructurales, anormalidades de la mucosa, como un parche de mucosa gástrica, enfermedad por reflujo gastroesofágico o trastornos motores mayores.¹

Epidemiología

El globus funcional es un síntoma común. Casi la mitad de la población general ha reportado síntomas intermitentes, mientras que los síntomas más graves y angustiantes se reportan incluso hasta en 4% de las valoraciones por otorrinolaringólogos o hasta el 46% en individuos sanos. La prevalencia de globus funcional se estima entre 0.1 y 21.0%, dependiendo de la población estudiada y la definición utilizada. Puede estar asociado con otros síntomas: disfagia, odinofagia, tos crónica y pirosis o puede aparecer sin ninguno de estos síntomas. Con inicio máximo entre los 35 y 54 años. El síntoma es tres veces más común en mujeres que en hombres menores de 50 años, pero no hay diferencia en la prevalencia entre mayores de 50 años.¹¹

- Es comúnmente un trastorno crónico y los síntomas por lo general persisten por más de tres años en el 75% de los pacientes, aunque hasta el 50% tienen síntomas persistentes después de siete años. Es más frecuente en zonas urbanas y tiene una mayor incidencia en pacientes con ansiedad, depresión y trastornos del sueño.¹¹

Evaluación clínica

El diagnóstico se establece, principalmente, cuando la historia clínica es compatible y descarta una

causa identificable, como una lesión estructural, enfermedad por reflujo gastroesofágico o un trastorno motor mayor. Además de otros trastornos esofágicos funcionales. No debe haber disfagia ni datos de alarma (hemorragia gastrointestinal, disfagia, odinofagia, vómitos crónicos, pérdida de peso, anemia y anorexia). Como evaluación inicial se recomienda el examen físico del cuello, seguido del examen laringoscópico de la faringe.¹

Criterios de diagnóstico para el globo

Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses, con aparición de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos una vez a la semana. Debe incluir todo lo siguiente:

1. Sensación persistente o intermitente, no dolorosa, de un bulto o cuerpo extraño en la garganta, sin lesión estructural identificada en el examen físico, laringoscopia o endoscopia.
 - a. Sensación entre comidas.
 - b. Ausencia de disfagia u odinofagia.
 - c. Ausencia de un parche de mucosa gástrica en el esófago proximal.
2. Ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico o esofagitis eosinofílica como causa del síntoma.
3. Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, ausencia de peristaltismo).¹

Rasgos fisiológicos

La sensación de globus funcional puede ser una función de la percepción de una lesión que ocupa un espacio, que cuando no se encuentra una causa identificable, es probable que se relacione, mecánicamente, con los mismos procesos fisiopatológicos asociados con la hipersensibilidad visceral anormal y el procesamiento central de los estímulos periféricos observados con otros trastornos esofágicos funcionales.¹ Se ha sugerido un modelo integrado para el globus funcional en que una disfunción neuronal periférica podría ser el principal mecanismo subyacente que resulta en respuestas sensoriales y motoras alteradas. La hipersensibilidad resultante podría causar una mayor percepción de eventos fisiológicos normales, como reflujo o paso de bolo durante la deglución. Los factores psicológicos aumentan la hipersensibilidad esofágica al incrementar el umbral de

percepción del dolor a través de mecanismos centrales. Se han propuesto muchas causas para la sensación de globo y se ha relacionado con varias afecciones médicas, incluidos los trastornos orgánicos y funcionales.¹¹

Características psicológicas

A partir de su reconocimiento, el globus funcional se considera un tipo de psicopatología asociada con la somatización; se conoce como globo histérico. En pacientes con globo, los diagnósticos psiquiátricos son frecuentes, lo que sugiere que el estrés de la vida es un factor en la generación o exacerbación de síntomas. Se estima que, incluso, hasta el 96% de los pacientes informan exacerbación de síntomas durante periodos de alta intensidad emocional; se observa en pacientes con mayores rasgos de personalidad obsesivo-compulsivo, con puntuaciones altas de ansiedad, depresión, somatización, trastorno de pánico y estrés postraumático.¹¹

Tratamiento

En virtud de la naturaleza benigna de la afección, la probabilidad de persistencia a largo plazo de los síntomas, los múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados y la ausencia de farmacoterapia altamente efectiva, la base del tratamiento es la explicación al paciente y la tranquilidad. Las expectativas de desaparición rápida de los síntomas son bajas porque persisten, incluso, hasta en el 75% de los pacientes a los tres años. Los ensayos controlados de antidepresivos y la terapia conductual para el globus funcional no están validados, pero hay evidencia anecdótica de su utilidad.^{1,11}

Disfagia funcional

Es una sensación de tránsito anormal del bolo a través del cuerpo esofágico en ausencia de anomalías estructurales, mucosas o motoras para explicar el síntoma. Su diagnóstico requiere la exclusión completa de los mecanismos orofaríngeos de disfagia, lesiones estructurales en el esófago, enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica y trastornos motores mayores.^{1,2}

Epidemiología

La verdadera prevalencia de disfagia funcional se desconoce. Una encuesta de población referente a trastornos funcionales estimó que entre 7 y 8% de la disfagia se diagnostica por criterios de exclusión. Es el trastorno esofágico funcional menos frecuente (0.6%).¹

Evaluación clínica

Para excluir la disfagia orofaríngea y evaluar las condiciones que imitan o contribuyen a la disfagia (globus, xerostomía, odinofagia) se requiere una historia clínica cuidadosa. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y la esofagitis eosinofílica son padecimientos relevantes para excluir, típicamente con una combinación de tratamiento con inhibidor de la bomba de protones y endoscopia superior con biopsia. En ausencia de lesiones estructurales se practica una manometría esofágica de alta resolución para excluir los trastornos motores mayores. Los trastornos motores limítrofes, o menores, permanecen compatibles con un diagnóstico de disfagia funcional. Las pruebas de provocación con múltiples tragos rápidos, beber agua sin dificultad o ingerir alimentos durante la manometría pueden mejorar la detección de mecanismos motores obstructivos, para explicar la disfagia.¹

Criterios de diagnóstico para disfagia funcional

Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses con aparición de síntomas, al menos, seis meses antes del diagnóstico con una frecuencia de al menos una vez a la semana. Deben incluir todo lo siguiente:

1. Sensación de alimentos sólidos o líquidos que se pegan, se alojan o pasan anormalmente a través del esófago.
2. Ausencia de evidencia de que la mucosa esofágica, o anormalidad estructural, es la causa del síntoma.
3. Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico o esofagitis eosinofílica sea la causa del síntoma.
4. Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, ausencia de peristaltismo).¹

Rasgos fisiológicos

La relación entre la estasis del bolo esofágico y la sensación de disfagia no es perfecta. El tránsito del bolo depende, en gran medida, de su consistencia y postura del paciente. Pueden requerirse varias degluciones para eliminar los bolos sólidos secos, incluso en individuos sanos. Similar a otros trastornos esofágicos funcionales, la percepción sensorial esofágica anormal se propone como generadora de síntomas en la disfagia funcional. Los trastornos peris-

tálticos menores pueden representar epifenómenos asociados con una sensibilidad anormal al estímulo de la distensión. Tanto la disfunción peristáltica como la sensibilidad visceral anormal son mecanismos contribuyentes, potenciales, más acordes con la disfagia funcional.¹

Características psicológicas

En pacientes con disfagia inexplicada hay datos limitados que respaldan una mayor probabilidad de trastornos psicológicos de angustia, ansiedad, depresión y somatización. Los experimentos de estrés agudo pueden provocar disfunción peristáltica y tránsito de bolo anormal en el esófago, pero estos resultados no pueden extrapolarse, directamente, a síntomas crónicos observados en la disfagia funcional.¹

Tratamiento

Con el tiempo y los enfoques de tratamiento agresivos la disfagia funcional puede desaparecer. La tranquilidad y las medidas simples no farmacológicas, como comer en posición vertical, evitar la ingesta rápida de alimentos, masticar cuidadosamente los alimentos y consumir líquidos después del alimento pueden ser suficientes en casos leves. A pesar de la falta de eficacia comprobada pueden probarse los antidepresivos tricíclicos. La dilatación empírica con bujías (50-54 Fr) mejora del 68 al 85% de los pacientes con disfagia alimentaria intermitente, sin una fuente identificable, beneficio que no se observa con los dilatadores de balón.¹

Trastornos funcionales y motores del estómago

El estómago es un órgano con características específicas que lo hacen diferente al resto del aparato digestivo superior.

- Además de sus funciones sensoriales, el estómago también tiene funciones motoras. Desde el punto de vista anatómico, el estómago se divide en cuatro regiones: cardias, fondo, cuerpo y antro. Con respecto a la anatomía funcional, el estómago se divide en dos áreas funcionales: proximal y distal. El estómago proximal se compone por el fondo y la parte superior del cuerpo. El estómago distal está formado por la parte inferior del cuerpo y el antro.¹²
- El vaciamiento gástrico se refiere al proceso en el que los contenidos del estómago se descargan suavemente en el duodeno. Se basa

en el movimiento debidamente coordinado del estómago y el músculo liso duodenal. En circunstancias normales este proceso dura, aproximadamente, dos horas. El vaciamiento gástrico consta de cuatro pasos: recepción, mezcla, molienda y vaciado.

- El estómago proximal sirve como depósito de alimentos y su función es aceptar el alimento ingerido para efectuar la distensión adaptativa y su acomodación. El estómago distal desempeña su papel principal en los procesos de trituración y vaciamiento.
- Cuando la comida ingresa al estómago genera una relajación receptiva y una disminución en la presión intragástrica mediada por las fibras del nervio vago. Después, la contracción lenta y sostenida del estómago proximal aumenta la presión de la cavidad gástrica y promueve el vaciamiento gástrico, que principalmente está regulado por el sistema nervioso autónomo y el nervio vago, además de las hormonas gastrointestinales.¹³
- La interrupción de la función sensoriomotora gástrica es el principal factor en la patogénesis de los síntomas gastrointestinales superiores; los trastornos más comunes de esta disfunción son la gastroparesia y la dispepsia funcional.
- Los estudios se centran en la relación existente entre los mecanismos fisiopatológicos y la generación de síntomas, lo que incluye el retardo del vaciamiento, la hipersensibilidad y la alteración en la acomodación gástrica. Puesto que la distinción entre gastroparesia y dispepsia funcional, por sus características clínicas, es muy vaga, así como por el retardo del vaciamiento, es necesario comprender las alteraciones de la función sensoriomotora para diferenciar estas dos enfermedades.¹⁴
- La gastroparesia es un síndrome crónico, caracterizado por un retardo en el vaciamiento gástrico después de comer en ausencia de cualquier obstrucción mecánica, particularmente estenosis pilórica.^{14,15}
- La dispepsia funcional se define por los criterios diagnósticos de Roma IV como la coexistencia de uno o más de los siguientes síntomas: plenitud posprandial molesta, saciedad temprana molesta, dolor epigástrico molesto o ardor epigástrico molesto y sin ninguna evidencia de enfermedad estructural (incluidos los hallazgos endoscópicos superiores) para explicar los síntomas.
- La dispepsia funcional se subclasifica en dos subgrupos: el síndrome de malestar (distrés)

posprandial caracterizado por síntomas dispepticos inducidos por las comidas, y el síndrome de dolor epigástrico que se expresa como dolor o ardor epigástrico que no es exclusivamente posprandial, que puede aparecer en ayunas e, incluso, disminuir con la ingesta de alimentos. Los subgrupos de síndrome de malestar posprandial y síndrome de dolor epigástrico pueden tener síntomas sobrepuestos, aunque existen diferencias según su gravedad. El síndrome de malestar posprandial es más difícil de distinguirlo de la gastroparesia que del síndrome de dolor epigástrico.¹⁴

Etiología

La etiología de la gastroparesia es multifactorial. Sus desencadenantes clave son: la diabetes mellitus, antecedentes quirúrgicos y los trastornos de origen idiopático. Esta etiología varía ampliamente, pero gran parte de los estudios reportan que entre el 30 y el 50% de los pacientes tienen una causa no identificada, denominada gastroparesia “idiopática”.¹⁶

La causa de la dispepsia funcional es diversa entre los pacientes. Si bien puede atribuirse a la predisposición genética en algunos de ellos, una infección viral previa, estrés, inflamación, cirugía, traumatismo o infección por *Helicobacter pylori* pueden ser otra causa.¹⁴

Epidemiología

Se estima que, incluso hasta 25 al 55% de los pacientes con diabetes tipo 1 tienen gastroparesia, con una tasa de incidencia ligeramente más alta en quienes tienen diabetes tipo 2. Las infecciones virales son causa potencial de gastroparesia idiopática, y la historia natural a menudo se caracteriza por un inicio agudo, después de un pródrómo o infección viral, con síntomas que permanecen durante meses o, incluso, años antes de desaparecer espontáneamente.

En relación con la epidemiología de la gastroparesia, la prevalencia definitiva por cada 100,000 personas es de 37.8 en mujeres (IC95%: 23.3-52.4) en comparación con 9.6 en hombres (IC95%: 1.8-17.4). La prevalencia de la gastroparesia diabética en los centros de referencia de tercer nivel es del 30 al 50% en la diabetes tipo 1 y del 15 al 30% en la diabetes tipo 2.

- La tasa de incidencia de la gastroparesia por cada 100,000 personas año es de 9.8 para las mujeres y de 2.4 para los hombres.¹⁷
- Un estudio estimó que hasta el 1.8% de la población general puede tener gastroparesia, pero solo el 0.2% son diagnosticados.¹⁵

- La prevalencia de la dispepsia funcional es muy variable en todo el mundo, con cifras generales altas (10 a 40%) en países occidentales y cifras bajas (5 a 30%) en Asia, independientemente de las definiciones de dispepsia funcional respectivas. Se estima que la incidencia de dispepsia funcional es de entre 4 y 5% durante un período de 10 años, con una tasa de desaparición similar. Ésta puede deberse a una remisión espontánea o inducida por el tratamiento, pero también podría ser temporal en el momento de la evaluación.¹⁸
- La prevalencia de dispepsia funcional en pacientes más o menos mayores de 60 años fue del 11%, en comparación con el 10% de las personas hasta de 60 años, misma que disminuye en un 12% en hombres (con un pico a los 30 a 50 años) y en un 10% en mujeres en el grupo de edad de 60 años y más (pico de los 31 a 40 años).¹⁹

Fisiopatología

Se han identificado anomalías de la función sensoriomotora gástrica en gastroparesia y dispepsia funcional (incluso pueden sobreponerse) además del retardo en el vaciamiento gástrico. Estas alteraciones incluyen: disfunción de la acomodación gástrica después de las comidas, hipersensibilidad a la distensión gástrica, alteración en la sensibilidad duodenal a los lípidos o ácidos, motilidad intestinal anormal y disfunción del sistema nervioso central. **(Cuadro 9.2)** Si bien la fisiopatología de la gastroparesia no se ha explicado del todo, las anomalías conocidas incluyen la disfunción de varios elementos, como la neuropatía autónoma (vagal), la neuropatía

intrínseca que involucra los nervios excitadores e inhibitorios y las células intersticiales de Cajal.¹⁴

La alteración de la acomodación gástrica es consecuencia de la disfunción neuromuscular del estómago. La trituración de los alimentos en el estómago y los fragmentos de alimentos se licúan mediante una combinación de digestión de ácido gástrico y contracciones antrales.¹⁵

La frecuencia máxima de las contracciones antrales se establece por las células intersticiales de Cajal, ubicadas en la parte superior de la curvatura mayor que generan un ritmo eléctrico basal de onda lenta (potencial de ajuste del ritmo) con una frecuencia de tres despolarizaciones por minuto. Este proceso continúa hasta que todos los sólidos digeribles se reducen a partículas de 2 mm o menos y dejan el estómago con pequeños volúmenes de alimentos líquidos y homogeneizados (quimo) justo antes de las contracciones pilóricas.²⁰

En pacientes con gastroparesia diabética e idiopática se ha documentado una disminución en la cantidad de células intersticiales de Cajal, lo que afecta a un tercio de ellos. Existe una correlación entre la baja cantidad de células intersticiales de Cajal y las anomalías en la actividad eléctrica gástrica. El déficit neuronal intrínseco o entérico puede ocurrir debido a mecanismos inflamatorios (inducidos por macrófagos) o degenerativos (debido a especies reactivas de oxígeno) en la gastroparesia diabética; es similar a otras complicaciones neurológicas, como la neuropatía autonómica o periférica.¹⁴

- Las anomalías regionales en los patrones de motilidad del fondo gástrico, descoordinación antro-duodenal, bomba antral débil, disritmias gástricas y retroalimentación duodenal

Cuadro 9.2. Pruebas de diagnóstico para los trastornos esofágicos funcionales según los criterios de Roma IV.

Fisiopatología	Gastroparesia	Dispepsia funcional	
		SDE	SDP
Hipersensibilidad visceral	?	+	?
Vaciamiento gástrico retrasado	+		+
Vaciamiento gástrico rápido		+	
Disritmias gástricas	+		+
Acomodación fúndica alterada	+		+
Bomba antral débil	+		
Descoordinación antroduodenal	+		+
Disfunción neuromuscular duodenal	+		+
Eosinofilia duodenal		+	+
Retroalimentación duodenal anormal	+		
Sensibilidad a ácidos, bilis y grasas		+	

anormal pueden provocar un retraso en el vaciamiento gástrico.^{14,20,21.}

- Las normalidades en los componentes inhibitorios (óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo) y excitadores (acetilcolina, sustancia P) del sistema nervioso entérico, la generación lenta de ondas, el establecimiento del potencial de membrana del músculo liso, las células intersticiales de Cajal, también están involucrados en la neurotransmisión y mecanotransducción colinérgica y nitrérgica.²⁰
- La dispepsia funcional es un trastorno multifactorial en el que intervienen diferentes mecanismos fisiopatológicos. Cada uno podría contribuir a todos los subtipos. La comunicación entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico es bidireccional.¹⁸
- La patogenia de la dispepsia funcional se atribuye a un componente de motilidad gastrointestinal superior, con trastornos de hipersensibilidad visceral combinados con el sistema nervioso entérico, que incluyen alteración en el vaciamiento gástrico (retardado o acelerado), deterioro de la acomodación gástrica, hipersensibilidad gástrica o duodenal a ciertos nutrientes que se encuentran en los alimentos y la distensión gástrica o duodenal.¹⁴
- Es un trastorno de la interacción eje cerebro-intestino con contribuciones del procesamiento cerebral alterado y de los cambios lumbales, incluida la disbiosis. Poco más de la mitad de los pacientes con dispepsia no investigada en la población general identifican al estrés como un desencadenante de sus síntomas.
- El efecto del estrés está mediado por una mayor permeabilidad intestinal y activación inmunológica. La modulación central anormal (cerebro a intestino) y la señalización sensorial visceral hiperactiva (intestino a cerebro) pueden estar involucradas en la fisiopatología. Estas vías, probablemente, se activan o modulan a través de factores psicológicos y la respuesta al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.²²

Síntomas

Los resultados fisiopatológicos no necesariamente predicen los síntomas de gastroparesia y dispepsia funcional. Algunos síntomas comunes en ambas enfermedades, como la plenitud epigástrica, las náuseas y los vómitos, se han asociado con retardo en el vaciamiento gástrico.¹⁴

- Las náuseas y los vómitos son los síntomas cardinales de la gastroparesia, independientemente de su causa.
- Las principales características clínicas son las náuseas (más del 90%), vómitos (68 a 84%) y sensación de llenura temprana o plenitud posprandial (50%). Las manifestaciones clínicas varían según la causa de la gastroparesia.
- El espectro de la enfermedad varía de leve a grave.²³

Waseem y su grupo clasificaron a los síntomas de gastroparesia conforme a su gravedad en:

Gastroparesia leve. Los síntomas se controlan fácilmente y los pacientes pueden mantener su peso con modificaciones dietéticas menores.

Gastroparesia moderada. Los síntomas son frecuentes, aunque no se manifiestan todos los días, y pueden controlarse con agentes antieméticos y procinéticos junto con el control de la dieta y la glucosa. Si bien estos pacientes que aún pueden trabajar o mantener funciones físicas, hay visitas intermitentes a los servicios de urgencias o ingresos al hospital.

Gastroparesia severa. Los síntomas persisten todos los días, a pesar del tratamiento médico máximo. Hay desnutrición junto con pérdida de peso que requiere visitas frecuentes a urgencias y múltiples hospitalizaciones.²³

Para la dispepsia funcional se definen tres categorías diagnósticas principales, en función de los síntomas predominantes: 1) síndrome de malestar posprandial, caracterizado por síntomas dispépticos inducidos por las comidas (plenitud posprandial y saciedad temprana, 69% de los pacientes con dispepsia funcional), 2) síndrome de dolor epigástrico (7%), en el que éste o el ardor epigástrico que no ocurre exclusivamente después de una comida son los síntomas principales, y 3) la superposición del síndrome de malestar posprandial y síndrome de dolor epigástrico (25%), caracterizada por síntomas dispépticos inducidos por la comida, combinados con dolor o ardor epigástricos.¹⁸ **Cuadro 9.3**

Diagnóstico

La gastroparesia y dispepsia funcional se superponen entre sí con respecto a la disfunción sensorial, por lo que para su diagnóstico las pruebas de anomalía sensorial son limitadas en algunos escenarios clínicos. Las modalidades de prueba funcional actualmente disponibles están más enfocadas a la función motora. La anomalía en el tiempo de vaciamiento gástrico puede estar asociada con la dismotilidad global.¹⁴

Cuadro 9.3. Criterios de síntomas de Roma IV para dispepsia funcional y sus subtipos.

- **Síntomas de dispepsia funcional:** incluyen plenitud posprandial molesta, saciedad temprana molesta, dolor epigástrico molesto y ardor epigástrico molesto. La dispepsia funcional se diagnostica si un paciente informa haber tenido ≥ 1 de estos síntomas durante los últimos 3 meses con inicio al menos 6 meses antes del diagnóstico. No hay evidencia de enfermedad estructural que pueda explicar los síntomas y el paciente puede clasificarse con síndrome de angustia (PDS), síndrome de dolor epigástrico (EPS) o ambos.
- **El síndrome de dificultad posprandial:** se diagnostica si un paciente con síntomas compatibles con dispepsia funcional se queja de plenitud posprandial molesta o de temprana molesta que son lo suficientemente graves como para interferir con las actividades diarias o para evitar terminar una comida durante al menos 3 días por semana. Otros síntomas digestivos pueden coexistir con síndrome de dificultad posprandial.
- **El síndrome de dolor epigástrico** se diagnostica si un paciente con síntomas compatibles con dispepsia funcional informa dolor epigástrico molesto o ardor epigástrico molesto que son lo suficientemente graves como para interferir con las actividades diarias y ocurren al menos una vez por semana. Otros síntomas digestivos pueden coexistir con síndrome de dolor epigástrico.

Functional dyspepsia. Nature reviews | Disease preimers.1 2017;3: 1-20.

La historia clínica completa y el examen físico ayudan a identificar los síntomas característicos de la gastroparesia y excluyen diagnósticos alternativos. Luego de sospechar el síndrome es necesaria una endoscopia superior para descartar obstrucción mecánica. Si bien los estudios de imagen tienen un papel limitado en el diagnóstico de la gastroparesia y el vaciamiento lento, debe confirmarse mediante pruebas de tránsito gástrico.²⁴ Las opciones de diagnóstico para gastroparesia se resumen en el **Cuadro 9.4**.

El diagnóstico diferencial consta de dos pasos. Primero debe excluirse la obstrucción mecánica mediante técnicas de imagen (de preferencia endoscopia gastrointestinal superior y enterografía por

resonancia magnética o tomográfica computada). En segundo lugar, la anormalidad de la motilidad debe evaluarse mediante varias pruebas.¹⁴

- El diagnóstico de dispepsia funcional se basa en definiciones de síntomas clínicos, recientemente reformulados en los criterios de Roma IV.^{18,22} **Cuadro 9.5**

Las definiciones de los síntomas siguen siendo, en gran parte, vagas y no pueden distinguir confiablemente entre dispepsia orgánica y funcional. Por lo tanto, en la práctica clínica se sugiere la endoscopia superior para descartar causas orgánicas de dispepsia, especialmente en caso de factores de riesgo o síntomas de alarma (dispépticos de reciente apari-

Cuadro 9.4. Comparación de estudios de diagnóstico para evaluar la gastroparesia.

Método	Parámetro medido	Validado	Ventajas	Desventajas
Estudios de vaciamiento gástrico				
Gammagrafía gástrica • Estudio de 4 h de comida sólida radiomarcada	Tiempo de tránsito gástrico	Si	Patrón de referencia	Exposición a radiación
Prueba de aliento • Medición del Carbono 13 después de ingerir comida	Tiempo de tránsito gástrico	Si	No invasivo	Basada en la absorción intestinal normal y el metabolismo hepático
Cápsula de motilidad inalámbrica • Cápsula oral, mide el pH, temperatura y presión	Tiempo de tránsito gástrico	Si	No invasiva, explora toda la motilidad intestinal	Contraindicado en pacientes con estenosis Punto de tiempo único
Otros estudios				
Electrogastrografía • Utiliza electrodos externos	Actividad mioeléctrica	No	No invasivo	Utilidad limitada
Manometría antroduodenal • Catéter intraluminal con transductores de presión	Contracciones antrales, presión pilórica	No	Distingue procesos miopáticos de neuropáticos	Invasivo, requiere interpretación experta
EndoFLIP • Catéter de balón transpilórico y sensores de presión	Distensibilidad pilórica	No	Puede identificar pacientes para intervención pilórica	Invasivo, datos normativos poco claros

Helping Patients with Gastroparesis. Med Clin N Am 2019;103: 71-87.

Cuadro 9.5. Criterios diagnósticos de Roma IV para dispepsia funcional

Criterios de Roma IV	Frecuencia, duración e inicio	Observaciones y otros síntomas
DF: Plenitud posprandial molesta, saciedad temprana, dolor epigástrico o ardor y sin evidencia de enfermedad estructural que pueda explicar los síntomas	Más de un síntoma durante los últimos 3 meses con inicio mayor a 6 meses antes del diagnóstico	El vómito sugiere otro trastorno. Los síntomas no deben aliviarse mediante la evacuación de heces o gases. Los síntomas de ERGE y SII pueden coexistir con DF (SDP y SDE)
SDP: Plenitud postprandial molesta y / o saciedad temprana lo suficientemente severa como para interferir con las actividades diarias o para evitar terminar una comida	Más de 3 días a la semana durante los últimos 3 meses con inicio en más de 6 meses antes del diagnóstico	Pueden coexistir dolor epigástrico postprandial o ardor, distensión, eructos excesivos, náuseas y pirosis
SDE: Dolor epigástrico molesto o ardor epigástrico lo suficientemente severo como para interferir con las actividades diarias	Más de 1 día a la semana durante los últimos 3 meses con inicio en más de 6 meses antes del diagnóstico	Pueden coexistir: distensión epigástrica postprandial, eructos y náuseas. El dolor puede ser inducido o aliviado por la ingesta de alimentos o puede ocurrir en ayuno y no cumplir con los criterios de dolor biliar.

DF: Dispepsia funcional; SDP: Síndrome de distress postprandial, SDE: Síndrome de dolor epigástrico. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gut 2019; 0:1-10.

ción en individuos mayores de 55 años, sangrado gastrointestinal manifiesto como melena o hematemesis, disfagia, vómitos persistentes, pérdida de peso involuntaria, antecedentes familiares de cáncer gástrico o esofágico, masa palpable abdominal o epigástrica, adenopatía abdominal y evidencia de anemia por deficiencia de hierro).¹⁸

Tratamiento

El tratamiento para la gastroparesia y dispepsia funcional puede ser complicado, particularmente en los casos severos porque los pacientes tienen múltiples síntomas. Las opciones actuales de tratamiento para estos dos trastornos se resumen en el **Cuadro 9.6**.

La evaluación y corrección de cualquier condición subyacente que pueda causar dismotilidad gástrica debe formar la piedra angular del comienzo de un plan terapéutico para pacientes con gastroparesia. Constituyen la base del tratamiento: la restauración de la hidratación, el equilibrio electrolítico, la nutrición y los procinéticos y antieméticos. Para casos más severos debe considerarse la terapia no farmacológica: alimentación enteral, la gastrostomía o yeyunostomía, la descompresión gástrica o, bien, la estimulación eléctrica gástrica.^{14,25}

Los agentes procinéticos son medicamentos que fortalecen la motilidad gastrointestinal coordinada y el tránsito del contenido en la vía gastrointestinal, sobre todo a través de la amplificación y coordinación de las contracciones musculares gas-

trointestinales. Los agentes antieméticos actúan, principalmente, mediante el bloqueo central o periférico de diferentes neurotransmisores implicados en las vías que promueven las náuseas. Estos agentes son típicos para el control agudo y a largo plazo. Las modalidades de tratamiento endoscópico y quirúrgico están indicadas en pacientes elegibles con gastroparesia; sin embargo, no deben recomendarse para la dispepsia funcional. La gastrostomía y la yeyunostomía pueden indicarse para el alivio sintomático y la alimentación enteral, más allá del estómago con retardo en el vaciamiento gástrico.¹⁴

La acupuntura, asociada con la reducción en los síntomas y mejora en el vaciado gástrico, también puede considerarse una terapia alternativa. Si bien se necesitan más pruebas, parece tener un efecto a corto plazo en la gastroparesia diabética.¹⁴

Para el tratamiento de todos los pacientes con dispepsia funcional pueden aplicarse los ajustes dietéticos y la erradicación de *H. pylori*. Al inicio del tratamiento farmacológico se recomienda elegir el agente con base en la subdivisión Roma IV de la dispepsia funcional en síndrome de dolor epigástrico, síndrome de malestar posprandial y el grupo de sobrepesición, para tratar específicamente los síntomas predominantes de cada subtipo.¹⁸

Hay muchas opciones de tratamiento disponibles para tratar a los pacientes con dispepsia funcional; algunas son más efectivas que otras. (**Cuadro 9.7**) Muchos pacientes responderán al tratamiento farmacológico y la terapia no farmacológica deberá reservarse para casos resistentes.²⁶

Cuadro 9.6. Opciones de tratamiento para la gastroparesia y la dispepsia funcional.

Tratamiento	Gastroparesia	Dispepsia funcional
Modificación de la dieta	Comidas frecuentes bajas en grasa, bajas en fibra y líquidos nutritivos	Comidas pequeñas y frecuentes, reducción de la ingesta de lípidos en la dieta, eliminación de proteínas problemáticas
Terapia farmacológica	Agentes procinéticos Agentes antieméticos Eritromicina Agonista del receptor de grelina Agonista del receptor 5-HT4	Agentes procinéticos Terapia de supresión ácida (bloqueadores H2 de histamina, inhibidores de la bomba de protones) Bupiriona Agentes serotoninérgicos: Aticoamida Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> Terapia antidepressiva (antidepressivo tricíclico)
Terapia intervencionista	Estimulación eléctrica gástrica Gastrostomía-yeyunostomía Piloroplastia quirúrgica Miotomía endoscópica peroral gástrica Inyección intrapilórica de toxina botulínica	
Opciones complementarias y alternativas	Acupuntura Preparaciones a base de hierbas	Terapia cognitiva conductual, hipnoterapia Acupuntura Preparaciones a base de hierbas

Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25:27-35.

Cuadro 9.7. Utilidad de las terapias para la dispepsia funcional.

Tratamiento	Dispepsia funcional	
	SDE	SDP
Seguridades	+	+
Dieta	+	+
Supresión de ácido	++	+
Procinéticos	+	++
Relajadores del fondo gástrico	-	+
Antidepressivos tricíclicos	++	+
Rifaximina	+	+
Terapia psicológica	+	+

- Inútil

+ Evidencia de eficacia limitada

++ Eficaz

Functional dyspepsia. *Australian prescriber* 2017;40(6): 209-213.

Referencias

1. Aziz Q, Fass R, Gyawali P. Section II: FGIDs: Diagnostic groups. *Esophageal Disorders. Gastroenterology* 2016; 150: 1368-79. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
2. Schmulson M. How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34:1-8. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000443>
3. Fass R, Shibli F, Tawil J. Diagnosis and Management of Functional Chest Pain in the Rome IV Era. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 487-98. <https://doi.org/10.5056/jnm19146>
4. Fass R, Dickman R. Non-cardiac chest pain: an update. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 408-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00787.x>
5. Gomez Cifuentes J, Lopez R, Thota PN. Factors predictive of gastroesophageal reflux disease and esophageal motility disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 643-49. <https://doi.org/10.1080/0365521.2018.1452975>
6. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on Functional Heartburn. *Gastroenterology & Hepatology* 2017. Vol. 13 (12): 725-734.
7. Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 495-503.
8. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012;47:159-168.
9. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:1382-1390.
10. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 603-610. <https://doi.org/10.1111/nmo.12339>
11. Tawil J, Fass R. Clinical review. Globus Current Concepts and Dilemmas. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 845-52.
12. Houghton L, Read N, Heddl R. et al. Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. *Gastroenterology* 1988; 94: 1285-91.
13. Shen S, Jennifer Xu J, Lamm V. et al. Diabetic Gastroparesis and Nondiabetic Gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2019; 29(1): 5-25.
14. Kim B, Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment.

- J Neurogastroenterol Motil 2019; 25:27-35. <https://doi.org/10.5056/jnm18162>
15. Camilleri M, Chedid V, Ford A. et al. Gastroparesis. Nature Reviews | Disease Primers. 2018; 4(41):1-19.
 16. Szarka L, Camilleri M. Evaluation of Patients with Suspected Gastroparesis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2019; Jan 29(1): 39-54.
 17. Moshiree B, Potter M, Talley N. Epidemiology and Pathophysiology of Gastroparesis. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2019; 29 (1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.08.010>
 18. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G. Functional dyspepsia. Nature reviews | Disease primers. 2017; 3:1-20.
 19. Walker M, Talley N. Functional Dyspepsia in the Elderly. Current Gastroenterology Reports 2019; 21(54): 1-6.
 20. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. Gut 2019; 0: 1-13.
 21. Bekkelund M, Sangnes D, Hatlebakk J, et al. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2019; jan:1-10. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1558280>
 22. Wauters L, Talley N, Walker M, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gut 2019; 0: 1-10. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318536>
 23. Loganathan P, Gajendran M, McCallum R. Clinical Manifestation and Natural History of Gastroparesis. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2019; 29: 27-38.
 24. Onyimba F, Clarke J. Helping Patients with Gastroparesis. Med Clin N Am 2019; 103: 71-87. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.013>
 25. Camilleri M, Parkman H, Shafi M. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 18-37. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.373>
 26. Talley N, Goodsall T, Potter M. Functional dyspepsia. Australian prescriber 2017; 40 (6): 209-13.

Capítulo 10

Patología gastroduodenal

ANTONIO DE LA TORRE BRAVO, GABRIEL ALFARO FATTEL

Anomalías morfológicas del estómago

Divertículos gástricos

Los divertículos pueden localizarse en todo el tubo digestivo, el sitio menos frecuente son los gástricos, su prevalencia por radiología es de 0.04%, por endoscopia del 0.01 al 0.11%, en autopsias hasta 0.1 al 2,6%. Hay dos tipos: los más frecuentes son los verdaderos que suelen ser congénitos y poseen las tres capas de la pared gástrica que se localizan en la cara posterior del fondo gástrico (70%) y los pseudodivertículos por tracción (adherencias perigástricas) o pulsión (aumento de la presión intragástrica) en el antro gástrico, que son los menos frecuentes. Pueden ser congénitos o adquiridos, casi siempre asintomáticos. El diagnóstico suele establecerse, por hallazgo, en el transcurso de una endoscopia gástrica; van de los 10 a 30 mm. Sus complicaciones son excepcionales. No hay un tratamiento consensuado.

Estómago en cascada

Anomalía sin consecuencia funcional.

- Es una variante anatómica.

- El estómago en cascada, acompañado de una angulación excesiva de la región antroduodenal, en pocos casos puede manifestar datos clínicos de dispepsia.

Vólvulo del estómago

Es una fección rara, caracterizada por la rotación del estómago en dirección del eje cardiopilórico o el que pasa por las curvaturas mayor y menor.

- El 40% de los vólvulos gástricos es de manifestación aguda, sin síntomas previos.
- La rotación del estómago en más de 180° provoca una obstrucción completa de la salida gástrica; que tiene el potencial de isquemia, necrosis, perforación y sepsis abdominal.

Clasificación

En primario (idiopático), debido a las anomalías de los ligamentos gástricos, como la falla de la fijación gástrica. Puede ocurrir como consecuencia de agenesia, elongación o rotura de los ligamentos gástricos debido a neoplasia, adherencias o deformidad esquelética o secundario, que ocurre en dos ter-

cios de los pacientes con vólvulo gástrico. Se define como consecuencia de otras anomalías anatómicas: hernia paraesofágica, hernia diafragmática, hernia de Morgagni, hernia de Bochdalek, hernia traumática, eventración diafragmática o parálisis del nervio frénico, entre otras

- Puede ser organoaxial o mesenteroaxial o raramente mixtos, según el eje de rotación agudo o crónico conforme a la manifestación clínica.
- El diagnóstico se evoca ante dolores abdominales asociados con vómitos. Se confirma por la endoscopia y, sobre todo, por el tránsito baritado gástrico. Son muchas las formas asintomáticas.

El tratamiento es quirúrgico:

- Si no se puede descomprimir el estómago es una cirugía de urgencia.
- Reducción del vólvulo y gastropexia anterior, particularmente cuando se asocia con una hernia hiatal por enrollamiento (riesgo de estrangulación herniaria).

Diafragma pilórico o antral

El diafragma pilórico, o antral, es una anomalía digestiva muy infrecuente que corresponde a una membrana submucosa cubierta por mucosa gástrica, que obstruye parcialmente la vía gastrointestinal superior.

- La edad a la aparición depende del grado de estenosis. Debido a los síntomas: náuseas, vómitos, dolor epigástrico, pérdida de peso, se practica una endoscopia o un tránsito baritado que habrá de demostrar la estenosis y el orificio antral.
- Buscar una atresia duodenal asociada.
- El tratamiento puede ser endoscópico o quirúrgico.

Estenosis hipertrófica del píloro

Rara en el adulto, síntomas iguales a los de los diafragmas.

- El diagnóstico se establece mediante el tránsito baritado (píloro alargado y estrecho). La endoscopia descarta una causa orgánica.
- Tratamiento mediante resección del píloro o piloromiotomía, faltan reportes para valorar POEM.
- La dilatación endoscópica tiene múltiples recidivas.

Páncreas anular

Anillo pequeño de tejido pancreático sano que rodea y estenosa la porción descendente del duodeno.

- En series de autopsias, la prevalencia del páncreas anular va de 5 a 15 casos por cada 100,000 adultos.
- En adultos, el páncreas anular suele diagnosticarse como un hallazgo durante el curso de la evaluación de los síntomas de dolor abdominal del paciente.
- El diagnóstico de páncreas anular se establece por la coexistencia de tejido pancreático que rodea la porción descendente del duodeno en las imágenes abdominales, dos tercios de los pacientes permanecen asintomáticos.
- Es más frecuente en hombres (2:1). Tiene los mismos síntomas de las estenosis pilóricas, de la pancreatitis y de la ictericia por obstrucción.
- El diagnóstico casi siempre es tardío, mediante tránsito baritado, tomografía y wirsungrafía y resonancia magnética.
- El tratamiento es la duodenostomía o yeyunostomía. Debe evitarse la resección del anillo por su asociación con pancreatitis o fístula pancreática.

Duplicación gástrica

Representa 20% de todas las duplicaciones gastrointestinales, aisladas o asociadas con otras duplicaciones. Masa quística, raramente comunicante, a lo largo de la curvatura mayor o de la cara posterior, contiene todos los elementos de la pared gástrica. Predomina más en las mujeres.

- Su manifestación es variable: masa abdominal, dolor epigástrico, vómitos, hemorragia o fístula a partir de una úlcera de la bolsa.
- El diagnóstico se establece con el ultrasonido, tomografía, o resonancia magnética nuclear o ultrasonido endoscópico.
- Entre los diagnósticos diferenciales están, sobre todo, los quistes de la vía biliar, linfangiomas mesentéricos y otras duplicaciones intestinales.
- Su tratamiento consiste en la escisión quirúrgica o, en el peor de los casos, drenaje interno o gastrectomía parcial.

Duplicación duodenal

Rara, localizada en la cara posterior de la primera o segunda porción del duodeno, la mayor parte de las

El vólvulo gástrico, asociado con una hernia hiatal por enrollamiento, es una indicación quirúrgica formal, incluso en los casos de edad avanzada que es en quienes suele suceder.

La duplicación gástrica, raramente comunicante, representa 20% de todas las duplicaciones gastrointestinales.

veces es no comunicante. La mucosa del quiste es duodenal, en su gran mayoría, gástrica en un 15% o raramente pancreática. Lo común es que se detecte durante los años de infancia.

- Los síntomas son altos, no específicos o, pancreatitis aguda recidivante, presumiblemente por una obstrucción intermitente del conducto pancreático. La CPRE puede ser útil para diagnóstico y tratamiento.
- Tratamiento: resección quirúrgica o drenaje endoscópico.

Gastritis infecciosas

Las enfermedades inflamatorias gástricas se clasifican en gastritis y gastropatía, según haya o no inflamación de la mucosa asociada con una lesión gástrica. La gastritis es predominantemente un proceso inflamatorio, mientras que el término gastropatía denota un trastorno de la mucosa gástrica con inflamación mínima o nula. Aunque el término "gastritis" se utiliza, a menudo, para describir las características endoscópicas o radiológicas de la mucosa gástrica de apariencia anormal, el diagnóstico de gastritis requiere evidencia histopatológica de inflamación.

- A partir de la aparición del SIDA su frecuencia se incrementó, por la inmunodepresión posttrasplante de órganos y por la quimioterapia por cáncer.

Gastritis infecciosa diferente de *Helicobacter pylori*

Gastrospirillum hominis S *Mycobacterium* sp.

Treponema pallidum

Virales

Parasitarias

Fúngicas

Helicobacter pylori

Microorganismo identificado desde hace un siglo, pero en 1983 Warren y Marshall demostraron que *Helicobacter pylori* es el responsable de los cambios en la mucosa gástrica que condiciona una gastritis aguda, que al prolongarse lleva a cambios profundos en ella.

- *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo, microaerófilo y de forma espiral, que puede cultivarse en agar sangre o en medios selectivos a base de antibióticos, como el medio Skirrow. En condiciones subóptimas o de estrés *H. pylori* puede perder su forma espiral característica y ser sustituido por formas cocoides que, al parecer, no pueden ser cultivadas.
- Su transmisión es, quizá, oral-fecal. Su prevalencia aumenta con la edad 50 a 70% de la población mayor de 60 años. Tiene afinidad particular por las células de la mucosa del antro gástrico y necesita un pH cercano a 7 para multiplicarse.
- La estructura enzimática de *H. pylori* le permite la transformación de la urea en amoníaco, lo que sirve como base para numerosas pruebas diagnósticas.

Epidemiología y patogenia

Su prevalencia depende de la edad y del país de origen. En los países en vías de desarrollo la infección susce generalmente en niños. En los países desarrollados, el aparente aumento de la prevalencia con la edad está ligado a un efecto de cohorte y las infecciones recientes se han vuelto raras.

- Esta infección afecta, sobre todo, a individuos de bajo nivel socioeconómico. La transmisión es, quizá, de ureasa por la bacteria, lo que es un factor importante para la colonización de la mucosa gástrica; se utiliza en algunas pruebas de diagnóstico. La proteína CagA y otras relacionadas juegan un papel mayor en la génesis de las lesiones mucosas. Los antiseoretos gástricos podrían favorecer la extensión de la enfermedad al fondo gástrico.

Circunstancias del diagnóstico

Gastritis aguda. Una colonización masiva por *H. pylori* puede dar, excepcionalmente, un cuadro de gastritis purulenta.

Gastritis crónica no atrófica activa antral. Con infiltración del corion por polimorfonucleares que corresponden al desarrollo del tejido linfoide (MALT) gástrico. *H. pylori* se encuentra en alrededor del

90% de las formas habitualmente activas. Se sospecha su papel en su transformación al estado de gastritis atrófica.

Gastritis crónica atrófica multifocal donde es raro encontrar al bacilo en las biopsias antrales o fúndicas, pero la serología es positiva.

Gastritis de hipertensión portal. *Helicobacter pylori* se encuentra en alrededor del 75% de los casos.

Úlcera gástrica. *Helicobacter pylori* se evidencia en el 70 al 80% de pacientes; es mayor si se asocia con gastritis crónica.

Úlcera duodenal. *Helicobacter pylori* se encuentra en el antro gástrico en 85 al 90% de los casos.

Dispepsia pseudoulcerosa. Del 45 al 70% de individuos infectados por *Helicobacter pylori*.

Asociación causal no establecida

Adenocarcinoma gástrico. *Helicobacter pylori* se encuentra en 84% de los casos. Si la colonización es temprana en el transcurso de la vida, el riesgo es más elevado, lo que explicaría la frecuencia del aumento de cánceres gástricos en los países en vías de desarrollo, con respecto a los industrializados. Puede jugar un papel por el sesgo de la gastritis atrófica o directamente.

Linfoma gástrico de baja malignidad de tejido linfocítico asociado con mucosas. La prevalencia de *H. pylori* es muy elevada (80%) y su erradicación puede provocar la regresión del tumor.

Métodos de diagnóstico

Los métodos de diagnóstico se resumen en el **Cuadro 10.1**.

Cuadro 10.1. Métodos de diagnóstico de *Helicobacter pylori**.

Métodos directos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Cultivo del fragmento de biopsia	–	100
Corte histológico (tinción hematoxilina-eosina)	85	86
Reacción en cadena de la polimerasa	95	100
Métodos indirectos		
Prueba de la urea	90	87
Prueba respiratoria con urea marcada	92	94

*El cultivo es el método de referencia.

Tratamiento

Todos los pacientes con evidencia de infección activa por *H. pylori* deben recibir tratamiento.

Se han evaluado variados regímenes con antibióticos para el tratamiento de *H. pylori* pero, a pesar de esto, son pocos los regímenes que han logrado, consistentemente, altas tasas de erradicación.*

- Se dispone de datos limitados de las tasas de resistencia a los antibióticos de *H. pylori* para guiar el tratamiento. El régimen a seleccionar debe considerar :

1. Los patrones locales de resistencia a los antibióticos (si se conocen) deben considerar:

a) Pacientes sin factores de riesgo de resistencia a los macrólidos. Para el tratamiento inicial en pacientes sin factores de riesgo de resistencia a los macrólidos se recomienda el esquema triple con un inhibidor de bomba de protones, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día, durante 14 días.

b) Exposición previa a un régimen con macrólidos en cualquier momento y por cualquier motivo, altas tasas de resistencia local a claritromicina $\geq 15\%$ o tasas de erradicación con terapia triple basada en claritromicina $\leq 85\%$. En pacientes con factores de riesgo de resistencia a macrólidos se recomienda el esquema cuádruple que consiste en un inhibidor de la bomba de protones (IBP), subsalicilato de bismuto y dos antibióticos (metronidazol y tetraciclina) administrados cuatro veces al día durante 14 días.

2. En pacientes alérgicos a algún antibiótico (la alergia más común es a la penicilina) se sugiere la sustitución de amoxicilina por metronidazol, porque la resistencia a este último es común y puede reducir la eficacia del tratamiento.

3. El costo.

4. Los efectos secundarios.

5. La facilidad de administración.

6. El apego del paciente.

7. Buscar alternativas nuevas, en este caso los inhibidores de bomba de potasio, hasta el momento puede ser una nueva medida para aumentar el éxito de erradicación.

8. Para los pacientes sin respuesta a un ciclo de tratamiento contra *H. pylori* buscar alternativas con combinación diferente de medicamentos, pero en la medida de lo posible evitar la claritromicina y los antibióticos previamente indicados.

9. Evaluación adicional en pacientes con dos fracasos de antibióticos: debe tomarse un cultivo con prueba de sensibilidad a los antibióticos para guiar este tratamiento en quienes han fracasado dos regímenes de tratamiento previos; la opción es la rifabutina para pacientes con ≥ 3 fracasos previos con antibióticos.
- Recordar que la combinación de dos o más agentes antimicrobianos aumenta los índices de curación y reduce el riesgo de resistencia. Los principales agentes antimicrobianos son: amoxicilina, claritromicina (se reporta al menos 15% de resistencia, parece que México puede ser del 10%), metronidazol (20-30% de resistencia), tetraciclina y bismuto.
 - Un consenso francés aconseja, de primera intención, la asociación de un inhibidor de la bomba de protones a dosis doble, amoxicilina 2 g/día, claritromicina 1 g/día, los tres medicamentos en 2 tomas al día durante 7 días que pueden prolongarse hasta 10 días. En caso de alergia a la amoxicilina (o fracaso) reemplazar la amoxicilina por metronidazol 1 g/día. El fracaso del protocolo justifica el cultivo y el antibiograma. En caso de intolerancia o de resistencia primaria probable (macrólidos anteriores) a la claritromicina (interés de la reacción en cadena de la polimerasa) reemplazo de ese antibiótico por metronidazol.

Otros esquemas alternos

Regímenes que contienen PCAB: los regímenes que contienen vonoprazan, un bloqueador oral del ácido competitivo del potasio (PCAB), como terapia triple con amoxicilina y claritromicina (vonoprazan-amoxicilina-claritromicina) o como terapia dual con dosis altas de amoxicilina (vonoprazan-amoxicilina), se asocian con altas tasas de erradicación de *H. pylori*. El esquema de terapia triple con vonoprazan puede ser una opción para el tratamiento inicial en áreas con bajas tasas de resistencia a la claritromicina. Sin embargo, en áreas con resistencia a claritromicina alta o desconocida se necesitan más estudios para comparar las tasas de erradicación con la terapia cuádruple con bismuto.

Terapia híbrida. Consiste en amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones durante siete días, seguido de amoxicilina, claritromicina, nitroimidazol y un inhibidor de bomba de protones por espacio de una semana. Se ha sugerido la terapia híbrida, como alternativa a la triple con claritromicina. La complejidad del régimen de tratamiento ha limitado su prescripción como régimen de primera línea en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

- **La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* está íntimamente relacionada con el bajo nivel socioeconómico.**
- **Juega un papel fundamental en las recidivas de úlceras duodenales y adyuvante en el cáncer gástrico.**

Terapia secuencial. El régimen de terapia secuencial de 10 días que contiene claritromicina consiste en amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones durante cinco días, seguido de claritromicina y nitroimidazol (por ejemplo, metronidazol) más un inhibidor de bomba de protones durante 5 días (**Cuadro 10.1**).³³ En virtud de la complejidad del régimen de terapia secuencial y la falta de superioridad de la terapia triple con claritromicina de 14 días, en Estados Unidos la terapia secuencial que contiene claritromicina no ha sido respaldada, de manera uniforme, por las guías como terapia de primera línea

- La erradicación debe verificarse, al menos, un mes después de terminado el tratamiento y se obtiene en 90% de los casos. Deben suspenderse los inhibidores de la bomba de potasio 15 días antes.

Control de la erradicación

Obligatorio en caso de úlcera gástrica o duodenal, de linfoma gástrico y en la úlcera si hay factores de riesgo, como la resección reciente de adenocarcinoma gástrico y los familiares de primer grado en antecedente de cáncer gástrico. Practicado al menos un mes después del fin del tratamiento de erradicación. Según el caso: biopsias antrales más o menos fúndicas (úlcera o linfoma gástrico), con examen histológico y, de preferencia, la prueba respiratoria a la urea marcada C13 o serología según la fecha de control (úlcera duodenal).

Gastritis flegmonosa

Infección bacteriana purulenta que se inicia en la submucosa; es excepcional.

- Suele encontrarse durante una laparotomía por cuadro de abdomen agudo, con fiebre, hematemesis o peritonitis por perforación. Pronóstico grave, el ultrasonido y la tomografía son útiles para el diagnóstico.
- *Streptococcus* alfa hemolítico es el responsable en más del 50% de los casos.

Gastritis enfisematosa

Muy rara, es una variante de la anterior debida a gérmenes anaerobios.

- Mismo cuadro clínico, aire en la pared gástrica.
- El tratamiento de las dos variantes de gastritis (ésta y la anterior) incluye antibiótico de amplio espectro y gastrectomía total o distal.

Tuberculosis

Simula las localizaciones gástricas de la enfermedad de Crohn.

Diagnóstico

Granuloma con o sin necrosis caseosa en la biopsia, con cultivo positivo.

- Tratamiento de prueba.

Tratamiento

Cuadriterapia habitual.

- Una estenosis piloroduodenal irreversible que puede requerir cirugía.
- Forma clínica: fistulización de la pared gástrica por las adenopatías tuberculosas.

Infecciones fúngicas

Candida albicans. Se asienta en el fondo de las úlceras o erosiones gástricas. En los pacientes inmunocompetentes no afecta la cicatrización. Hay que indicar tratamiento antifúngico con nistatina o anfotericina a los pacientes inmunodeprimidos.

- Histoplasmosis: se manifiesta por hemorragia de pliegues gruesos, infiltrados por granulomas del *Histoplasma capsulatum* que debe cultivarse a partir del material de la biopsia.

Infecciones virales

Citomegalovirus: afecta al estómago después del trasplante renal o de médula ósea; en el SIDA o la mononucleosis por *Citomegalovirus*. El diagnóstico se establece con base en las inclusiones virales o la viremia positiva. El *rotavirus* podría ser otro causante de gastritis aguda lo mismo que *Norwalk*.

Erosiones y úlceras agudas gastroduodenales

Lo común es que sean superficiales y múltiples, rápidamente regresivas. Se alojan en una mucosa sana o con daño por gastritis crónica (*H. pylori*) que

podría favorecerlas. Con frecuencia son latentes; su síntoma principal es la hemorragia digestiva, casi siempre masiva. El estrés, la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos son casi siempre las causas. Se excluyen aquí los cáusticos y la radioterapia.

Circunstancias del diagnóstico

Hemorragia digestiva aguda, casi siempre masiva, algunas veces precedida o acompañada de epigastalgias.

- Por excepción, perforación, que sobreviene en un contexto etiológico particular:
 - Traumatismo severo, enfermedad grave (insuficiencia respiratoria o renal, estado séptico, hepatitis fulminante, periodo quirúrgico, quemaduras extensas).
 - Craneotomía por enfermedad del sistema nervioso central o traumatismo cerebral o medular.
 - Gastropatía congestiva de la hipertensión portal.
- Antecedentes de ingestión crónica de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (ver más adelante), corticosteroides a dosis altas, alcohol (trastornos funcionales digestivos); la manifestación puede ser una anemia ferropénica.

Métodos de diagnóstico

Lo más frecuente que se advierte en la endoscopia son: las erosiones gástricas múltiples que no sobrepasan la submucosa, bien limitadas, de 2 a 25 mm de eje mayor, localizadas, de preferencia, en el estómago proximal. También pueden localizarse en el antro. Las biopsias mostrarán la ausencia de fibrosis y de infiltrados inflamatorios

- Estas úlceras pueden llegar, incluso, a la perforación. El duodeno puede estar dañado, sobre todo en ciertas circunstancias etiológicas (quemaduras extensas, lesiones del sistema nervioso central).
- Si la endoscopia es imposible y el sangrado continúa o, a pesar del tratamiento endoscópico (lo cual es raro), se procede a una arteriografía selectiva digestiva para localizar el asiento del sangrado y practicar la perfusión intraarterial de un vasoconstrictor o una embolización muy selectiva.

Tratamiento curativo

En el caso habitual de hemorragia digestiva:

- Corrección o supresión de la condición predisponente subyacente.
- Lavado gástrico con suero salino frío (80% de eficacia) seguido, en caso de éxito, por el mantenimiento del pH gástrico luminal ≥ 4 mediante la instilación horaria de antiácidos o por la administración intravenosa de un inhibidor de la bomba de protones.
- Control transendoscópico del sangrado mediante electrocoagulación mono o bipolar (bicap), termocoagulación con sonda caliente, fotocoagulación con láser de neodimio, argón plasma.
- Si el sangrado persiste después del tratamiento por vía arterial debe procederse a la intervención quirúrgica lo más rápido posible. La vagotomía-piloro-plastia o la vagotomía-antrectomía implican una mortalidad del 32 al 63% y no evitan las recidivas en 25 al 61% de los pacientes. La gastrectomía total, de entrada tiene, por lo tanto, la preferencia de algunos.

Tratamiento profiláctico

Antiácidos. La administración horaria de antiácidos potentes en cantidades suficientes para mantener el pH intragástrico ≥ 4 ha demostrado ser eficaz.

Antisecretores gástricos. Los antihistamínicos H₂ y, en particular los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y pantoprazol) por vía intravenosa han demostrado, también, su eficacia.

Sucralfato A la dosis de 1 g cada 4 a 6 horas parece ser igual de eficaz que los antiácidos y no expone, como éstos, a un riesgo de neumopatía por aspiración del contenido gástrico.

Prostaglandinas. La eficacia del misoprostol (400 μ g/día) en la prevención de las lesiones gástricas agudas provocadas por los antiinflamatorios no esteroideos no ha sido completamente establecida.

Inhibidores de la bomba de potasio.

Gastritis hemorrágicas

Desde el punto de vista histológico se caracterizan por erosiones planas y luego hemorrágicas, sin alguna especificidad.

- Comparten la misma patogenia y suscitan los mismos problemas terapéuticos que las erosiones hemorrágicas agudas. En caso de intervención requieren gastrectomía total.

Las erosiones y las úlceras gastroduodenales agudas tienen por causa el estrés severo y los medicamentos gastrotóxicos. La hemorragia digestiva es la complicación grave de las erosiones y de las gastritis agudas hemorrágicas.

Lesiones digestivas secundarias a la ingestión de aspirina y de antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluida la aspirina, causan una morbilidad y mortalidad considerables relacionadas con la lesión de la mucosa gástrica y duodenal; por lo tanto, la prevención de la toxicidad gastrointestinal inducida por ellos es una cuestión clínica importante.

Los AINEs son cuasantes de efectos nocivos gastrointestinales sintomáticos y responsables de complicaciones clínicas: dispepsia, gastropatía erosiva, úlcera péptica y complicaciones gastroduodenales graves secundarias a hemorragia digestiva no variceal, perforación, obstrucción antropilórica. A lo anterior se suman los efectos cardiovasculares, trombogénesis, hipertensión y daño renal por COXIB, se requiere dimensionar el tamaño de los riesgos.

- Los efectos secundarios más frecuentes de estos medicamentos son: la lesión de la mucosa gástrica y duodenal.
- Estas lesiones son muy diferentes a las que se originan en la enfermedad ulcerosa clásica y existe poca correlación entre los síntomas clínicos (dispepsia) y las lesiones mucosas. Predominan en el antro gástrico.

Ácido acetilsalicílico

En administración aguda, 1 a 2 g provocan 50% de lesiones en la mucosa gástrica (más raramente duodenales) y aumento de la excreción fecal de eritrocitos. La hemorragia digestiva aguda es posible.

- En la administración crónica, el ácido acetilsalicílico favorece la aparición de úlceras gástricas, pero no duodenales. El riesgo aumenta con la dosis, sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento.

Antiinflamatorios no esteroideos

Naturaleza y prevalencia de lesiones gástricas

Las complicaciones menores son las más frecuentes: erosiones gástricas (la mayor parte de las veces múltiples) de localización antral en 28 al 54% de los casos. Las erosiones duodenales son menos frecuentes.

- Las ulceraciones gástricas tienen un riesgo relativo medio multiplicado por 5, las ulceraciones duodenales por 2.5 a 3. Asintomáticas en 50% de los casos.

Síntomas

Los síntomas clínicos menores (dispepsia) se observan en 10 al 30% de los pacientes, sin correlación con las lesiones endoscópicas ni con la aparición posterior de una hemorragia o de una perforación. Obligan a suspender el tratamiento en 10% de los casos.

- El riesgo de hemorragia digestiva alta y la perforación ulcerosa ocurren en 1 de cada 6000 prescripciones de antiinflamatorios no esteroideos. El riesgo relativo es mayor en las mujeres de 70 años y más. La dosis y duración del tratamiento (inferior a tres meses), la asociación con corticoesteroides, otros antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico intervienen igualmente. La mortalidad es superior en las úlceras crónicas.
- Los factores de riesgo se indican en el **Cuadro 10.2**.

Cuadro 10.2. Factores de riesgo de hemorragia por consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

Establecidos
Mayor de 65 años de edad
Antecedentes de úlcera gastroduodenal
Coadministración de corticosteroides
Dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (o asociación con ácido acetilsalicílico)
Enfermedad sistémica severa
Potenciales
<i>Helicobacter pylori</i>
Tabaco
Alcohol

Factores de riesgo de hemorragia por consumo de antiinflamatorios no esteroideos

- Antecedente de enfermedad ulcerosa o complicación de la úlcera.
- Terapia antiplaquetaria dual.
- En terapia anticoagulante.
- Tener dos o tres de los siguientes:
 - Edad más o menos mayor de 60 años.
 - Consumo de glucocorticoides.

Síntomas de dispepsia o enfermedad por reflujo gastroesofágico

En directrices separadas del American College of Cardiology y la American College of Gastroenterology a los pacientes que tomaban AINEs se clasificaron con riesgo alto, moderado o bajo de toxicidad gastroduodenal.⁷

- El alto riesgo se definió como antecedentes de una úlcera complicada o más o menos 3 factores de riesgo.
- El riesgo moderado se definió con la coexistencia de 1 o 2 factores de riesgo.
- El riesgo bajo se definió como ninguno de los cuatro factores de riesgo.

Los cuatro factores de riesgo son:

1. Historia de una úlcera no complicada.
 2. Edad mayor de 65 años.
 3. Terapia con dosis altas de AINEs.
 4. Consumo concomitante de aspirina (incluidas dosis bajas), glucocorticoides o anticoagulantes.
- Además, el estar en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina también se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Papel del *Helicobacter pylori*

A los pacientes con antecedentes de úlceras pépticas complicadas o no complicadas debe practicárseles una prueba de detección de *H. pylori* antes de comenzar un tratamiento con AINEs o aspirina en dosis bajas.

- En pacientes asintomáticos, sin antecedentes de úlcera y que en la actualidad no toman un AINE, puede considerarse la posibilidad de practicar pruebas de *H. pylori* antes de comenzar un tratamiento a largo plazo con un AINE.

Prevención

Los anti-H2 y los inhibidores de la bomba de protones disminuyen el riesgo relativo de lesiones debidas al ácido acetilsalicílico en las úlceras duodenales, mientras que el misoprostol (200 µg por 2 días) es eficaz en algunos pacientes, pero no en otros, en la prevención de las lesiones por AINES.

- Estos tratamientos están limitados a los pacientes con riesgo de complicación grave, incluidos quienes tienen antecedentes ulcerosos.

Tratamiento curativo

Los inhibidores de la bomba de protones permiten, en la mayoría de los casos, la cicatrización de las úlceras secundarias a ingestión de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos cuando el paciente requiere continuar con ellos.

- El tratamiento de las hemorragias digestivas y de las perforaciones es el mismo que el de las úlceras crónicas habituales.

Enfermedad de Ménétrier

La mucosa gástrica sana se compone de dos compartimentos: mucosa superficial, que incluye las células mucosas superficiales y las foveolares y el compartimiento profundo, que está compuesto por el epitelio especializado.

Las células superficiales y las células foveolares recubren la porción superior de las glándulas gástricas. Un poco más profundo en la glándula se encuentra el istmo, que contiene las células mucosas del cuello.

La base de la glándula oxíntica contiene el epitelio especializado, que incluye la célula enterocromafín (serotonina), la célula similar a enterocromafín (histamina), la célula principal (pepsinógeno), la célula D (somatostatina) y la célula parietal (ácida y factor intrínseco).

Los pliegues mucosos agrandados o gigantes en el estómago son atribuibles a una variedad de afecciones proliferativas, inflamatorias e infiltrativas del estómago. Estas afecciones pueden dañar, principalmente, a la mucosa, la submucosa o ambas, pero tienen una apariencia endoscópica similar y la causa subyacente no puede determinarse sin una evaluación adicional.

Los pliegues gástricos agrandados o gigantes se deben a hipertrofia mucosa difusa, que puede deberse a una gastropatía hiperplásica o no hiperplásica.

Gastropatía hiperplásica. Las células epiteliales gástricas que componen las glándulas oxínticas se

Las complicaciones gastroduodenales graves del ácido acetilsalicílico y de los antiinflamatorios no esteroideos son raras, pero el riesgo aumenta con la dosis, la duración del tratamiento, las asociaciones con otros antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico u otros corticosteroides, en la mujer de edad avanzada, enfermedades sistémicas, antociagulantes, inhibidores de recaptura de serotonina.

Gran parte de los accidentes digestivos graves del ácido acetilsalicílico y de los AINES sobrevienen sin síntomas previos de alerta.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas explica las complicaciones digestivas del ácido acetilsalicílico y de los antiinflamatorios no esteroideos.

Considerar la erradicación de Helicobacter pylori.

vuelven hiperplásicas y dan lugar a pliegues mucosos gigantes. Las gastropatías hiperplásicas incluyen a la enfermedad de Ménétrier y su variante rara, la gastropatía hipersecretora hiperplásica y el síndrome de Zollinger-Ellison.

Gastropatía no hiperplásica. La mucosa gástrica puede contener otros tipos de células (no intrínsecas) que provocan un agrandamiento de los pliegues gástricos. La gastropatía no hiperplásica puede deberse a gastritis por *Helicobacter pylori*, enfermedades infiltrativas, infecciones y tumores malignos.

La enfermedad de Ménétrier se define por pliegues gigantes, sobre todo en el fondo y en el cuerpo del estómago, histológicamente con hiperplasia foveolar que origina un espesamiento mucoso a pesar de la atrofia progresiva de las glándulas; reemplazo de las células principales y parietales por células productoras de moco. Los fondos de saco glandulares distendidos forman pseudoquistes. El gen del factor de crecimiento TGF alfa parece estar implicado en la génesis de la enfermedad. En los niños se postula infección gástrica por citomegalovirus.

Circunstancias del diagnóstico

Predomina en el hombre después de los 50 años de edad.

- Síntomas: epigastralgias (75%), vómitos (5%), diarrea (6%), adelgazamiento (30%), edemas por hipoproteinemia por gastropatía exudativa (20%), alguna complicación reveladora.

Métodos de diagnóstico

Endoscopia: pliegues gástricos (cuerpo y fondo y algunas veces al antro), hipertróficos, cerebroides, erosionados o ulcerados. La biopsia con asa diatérmica es indispensable.

- El ultrasonido y la tomografía confirman el espesamiento parietal, pero el ultrasonido endoscópico es mejor al mostrar el espesamiento de la segunda. La capa hipocógena rodea la periferia por la tercera capa hipercógena.
- Por laboratorio:
 - Hipoalbuminemia: menos de 30 g/L (50%).
 - Hemoglobina menor de 10 g/100 mL (35%).
 - Hiposecreción gástrica ácida (75%).
 - Aumento de las pérdidas gástricas de las proteínas plasmáticas.

Complicaciones

Desnutrición.

- Edemas o anasarca rebeldes.
- Hemorragia en capa o aguda.
- Adenocarcinoma gástrico: prevalencia de 14%; descubierto con la enfermedad en 90% de los casos; diagnóstico endoscópico difícil. El cáncer puede situarse en zonas no afectadas por la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Entre las gastropatías de pliegues gruesos:

- Enfermedad de Stempien, donde existe una hiperplasia de todos los elementos glandulares, con hipersecreción ácida pero gastrinemia normal, sin pérdida proteínica.
- Gastritis hipertróficas que, de hecho, son gastritis intersticiales con edema e infiltrado linfoplasmacitario del corion; los gruesos pliegues en general se aplanan durante la insuflación.
- Linfoma gástrico maligno.
- Adenocarcinoma superficial extenso.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.

Tratamiento

Erradicación de *Helicobacter pylori*.

- Gastrectomía total de inicio si hay hemorragia incontrolable o cáncer asociado.
- Si no, tratamiento prolongado con bloqueadores de bomba de protones. Con frecuencia reduce en corto plazo los síntomas y el exuda-

La biopsia simple trasendoscópica; con la pinza habitual no permite el diagnóstico de enfermedad de Ménétrier.

El riesgo de malignización de la enfermedad de Ménétrier es elevado, pero no justifica una gastrectomía preventiva.

do proteínico y, en algunos casos, permite la regresión de la enfermedad.

- La vigilancia endoscópica a largo plazo es indispensable si no se practica la gastrectomía.

Gastritis crónicas

Gastritis crónica atrófica

El único método que permite diferenciar entre una gastritis aguda y una crónica es el análisis histológico de la mucosa. La biopsia es la piedra angular para establecer el correcto diagnóstico entre gastritis aguda y crónica.

- La gastritis crónica, también llamada gastritis atrófica, se caracteriza por la inflamación crónica asociada con atrofia glandular y cambios epiteliales del tipo de la metaplasia.
- Se han propuesto múltiples clasificaciones para las gastritis. En la actualidad, en Francia se utilizan dos clasificaciones: la histológica de Whitehead (**Cuadro 10.3**) y el sistema de Sydney que es anatomopatológico, de utilidad endoscópica, histológica y etiológica. **Figura 10.1**
- La prevalencia de las gastritis crónicas en la población francesa es de 37% y aumenta con

Cuadro 10.3. Clasificación de las gastritis crónicas de Whitehead.

Grado:	Superficial
	Atrófica (ligera, moderada, severa)
Tipo:	Antral
	Fúndica
Actividad:	Inactiva
	Activa
Metaplasia:	Sí
	No

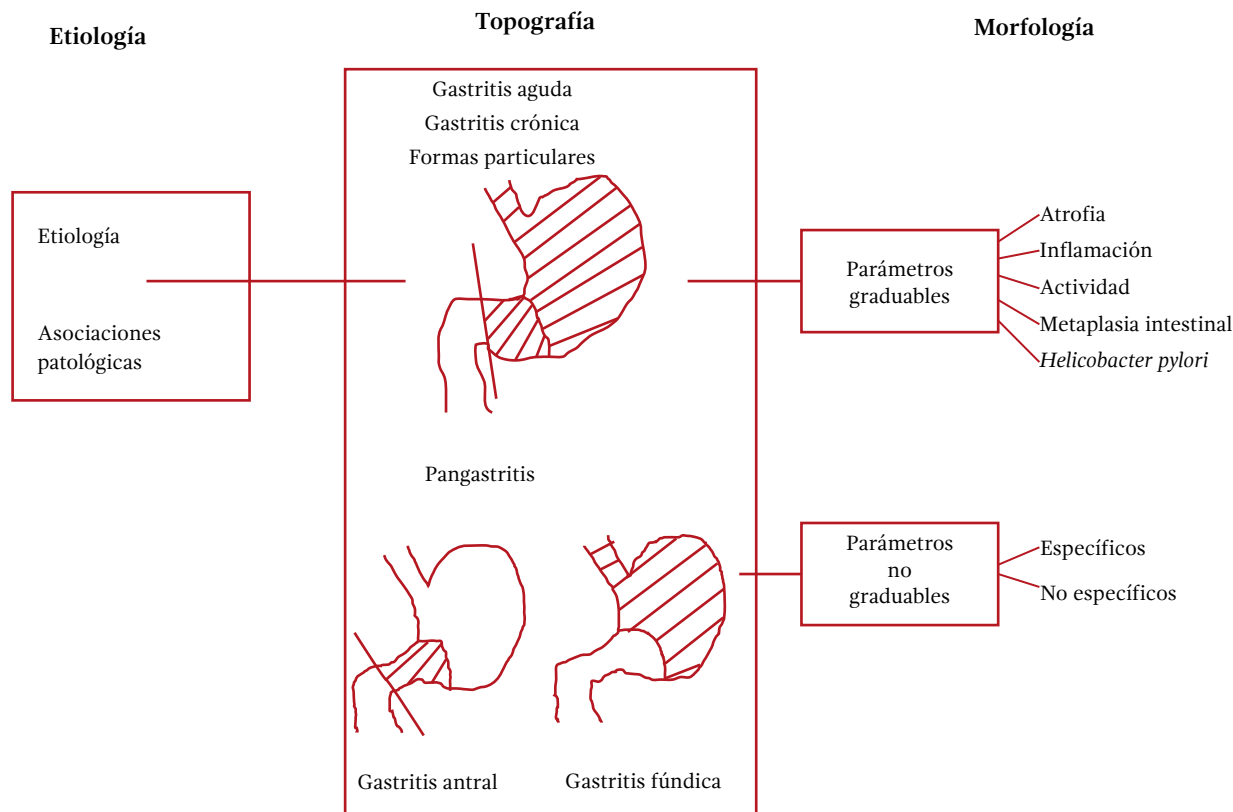


Figura 10.1. Sistema de Sydney: clasificación anatomopatológica.

la edad. Las lesiones pueden predominar en el antro (68%), el fondo (6%) o ser antrofúndicas (26%). Las gastritis crónicas son generalmente asintomáticas.

Circunstancias del diagnóstico

Signos funcionales no específicos: síndrome dispéptico y dolores abdominales.

- Detección sistemática en caso de anemia macrocítica de tipo Biermer.
- Hallazgo.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico se sospecha en el transcurso de un examen endoscópico y se confirma por el examen histológico; sin embargo, la correlación entre los aspectos endoscópico e histológico es mala. En la actualidad se recomienda practicar como mínimo dos biopsias antrales (2 a 5 cm por encima del píloro sobre las caras anteriores y posteriores del antro) y dos biopsias fúndicas (8 a 10 cm por debajo del cardias, caras anterior y posterior del fondo).

- Histológicamente, la gastritis crónica atrófica se asocia con un infiltrado linfoplasmático del corion y lesiones epiteliales de tipo de atrofia glandular; la actividad de la gastritis crónica se define por un infiltrado de polimorfonucleares a la lámina propia.

Etiología

Envejecimiento normal.

- *Helicobacter pylori*.
- Tabaquismo
- Enfermedad de Biermer, caracterizada por gastritis atrófica severa, autoinmunitaria, de predominio fúndico, algunas veces asociada (4/100) con hiperplasia de las células semejantes a las enterocromafines (ECL) del fondo o de tumores carcinoides, secundarios a la hipergastrinemia. Los anticuerpos anticélulas parietales se encuentran en 90% de los pacientes. Los anticuerpos antifactor intrínseco de tipo I en 70% de los casos y de tipo II en 40% de los pacientes. Los pólipos gástricos, hiper-

plásicos o inflamatorios se asocian con 10 al 30% de los casos. El riesgo relativo de adenocarcinoma es de 3 en una población sana de edad comparable. Si bien una endoscopia con múltiples biopsias gástricas es indispensable al momento del diagnóstico.

- Hipogammaglobulinemia común variable (mecanismo autoinmunitario).
- Reflujo biliar que no parece jugar un papel en la gastritis crónica común, pero interviene después de la gastrectomía.

Lesiones asociadas

Se consideran secundarias a la gastritis atrófica:

- Adenocarcinoma gástrico.
- Úlcera gastroduodenal; la mayor parte de las úlceras duodenales tienen una gastritis crónica antral asociada, habitualmente activa. Una gastritis atrófica antral se asocia, constantemente, con la úlcera gástrica.

Tratamiento

No se dispone de una codificación del tratamiento al curso de las gastritis crónicas atróficas, ningún medicamento ha demostrado eficacia en el control del proceso de atrofia. Se aconseja suspender el hábito de tabáquico porque el superior a una cajetilla por día favorece la gastritis atrófica.

- En caso de enfermedad de Bierner el tratamiento es la inyección intramuscular de vitamina B₁₂ de por vida parenteral, que por lo general se administra mediante inyección intramuscular en una dosis inicial de 1000 mcg (1 mg) una vez por semana durante cuatro semanas, seguida de 1000 mcg una vez al mes. Se ha descubierto que estas dosis son efectivas en estudios observacionales.

Gastritis intersticial o gastritis superficial

Desde el punto de vista histológico se definen por un infiltrado linfoplasmático del corion extendido al antro, más raramente al fondo, sin lesiones epiteliales; no tienen síntomas propios y su paso a la gastritis atrófica, sin intervención de *Helicobacter pylori*, es dudoso.

Gastritis varioliforme difusa y gastritis linfocitaria

Se trata de una afección rara, inicialmente definida por su aspecto endoscópico. Existe una gran con-

cordancia entre el aspecto histológico de las gastritis linfocitaria y varioliforme, aunque la entidad etiológica desborda la clínica y la lesión endoscópica. La prevalencia de la gastritis linfocitaria aumenta en el curso de la enfermedad celíaca. Se sospecha una patogenia inmunoalérgica.

Circunstancias del diagnóstico

Dolores epigástricos (70%), síndrome ulceroso (30%), anorexia y náuseas con vómitos algunas veces (30%), adelgazamiento (30%), anemia por sangrado en capa (3%), hemorragia digestiva (3%), edemas ligados a una hipoproteinemia por gastropatía exudativa (2%).

- En 10% de los casos, aproximadamente, toma previa de ácido acetilsalicílico o de antiinflamatorios no esteroideos.

Métodos de diagnóstico

En la endoscopia se observan pliegues engrosados, inflamatorios, con abultamientos que forman nódulos erosionados o deprimidos en la cima (aspecto en ventosa de pulpo). Las lesiones se localizan en el fondo (elemento esencial) y en el antro.

- Las biopsias trasendoscópicas muestran un gran aumento en la cantidad de los linfocitos en el epitelio de la superficie y de las criptas de la mucosa, de donde viene el término gastritis linfocitaria. También hay otras lesiones, como el alargamiento de las criptas, edema mucoso y zonas de necrosis superficial. La gastritis linfocitaria puede no acompañarse de signos endoscópicos de gastritis varioliforme.

Tratamiento

Es con 100 mg al día de cromoglicato disódico; es la opción más eficaz para tratar pacientes con gastritis varioliforme.

Gastritis varioliforme antral

Carece de correlación con la gastritis linfocitaria aunque es más frecuente que ésta. Se identifica por dolores epigástricos o trastornos dispépticos, donde la relación con la lesión anatómica es incierta.

Gastritis granulomatosa idiopática

Se trata de la coexistencia de granulomas no tuberculosos en la mucosa, sin causa conocida.

Las gastritis crónicas atróficas no tienen síntomas ni tratamiento propios, pero son el asiento de otras lesiones gastroduodenales.

Helicobacter pylori juega un papel importante en el inicio de las gastritis atróficas.

Circunstancias del diagnóstico

Con frecuencia descubierta de manera fortuita en las biopsias; los granulomas semejan una reacción a cuerpo extraño.

- Algunas veces sospechada microscópicamente (lesiones inflamatorias marcadas o ulceraciones antrales) y confirmada por biopsias.

Diagnóstico diferencial

Son los granulomas observados en:

- Enfermedades no infecciosas: enfermedad de Crohn, sarcoidosis, granulomatosis alérgica, enfermedad granulomatosa crónica (niño).
- Enfermedades infecciosas: tuberculosis, histoplasmosis, parasitosis.
- El daño gástrico se descubre en el transcurso del balance entre el daño ya conocido y el recién descubierto.

Pronóstico

En algunos pacientes se ha descrito la desaparición espontánea.

Tratamiento

Ningún tratamiento ha demostrado eficacia.

Gastritis folicular

Es la denominación de la hiperplasia folicular linfocítica del estómago.

Úlcera gástrica

Las úlceras pépticas son defectos de la mucosa gástrica o duodenal que se extienden a través de la muscular de la mucosa. Se inician y persisten en función de la actividad ácido-péptica del jugo gástrico. La úlcera péptica sigue siendo una causa importante de morbilidad y costos hospitalarios. La historia natu-

ral de la úlcera péptica varía desde la curación sin intervención hasta la aparición de complicaciones con potencial de morbilidad y mortalidad significativas, como hemorragia y perforación.

- La incidencia y prevalencia de la úlcera gástrica varía dependiendo de la coexistencia de *H. pylori*. Se encuentran tasas más altas en países donde la infección es más prevalente. La incidencia en personas infectadas por *H. pylori* es, aproximadamente, del 1% por año, una tasa 6 a 10 veces mayor que la de personas no infectadas.
- En Francia, la úlcera gástrica es 3 a 10 veces menos frecuente que la úlcera duodenal. La incidencia anual es de alrededor del 0.5 por cada 1000 habitantes. Es baja antes de los 40 años pero crece, enseguida, con un pico entre los 55 y 65 años. El ratio es próximo a 1. La mortalidad de la úlcera gástrica permanece estable en Francia (2.5%) al igual que la frecuencia de sus complicaciones.

Factores etiopatogénicos

Tabaco. Duplica el riesgo de aparición de una úlcera gástrica y triplica la posibilidad de perforación, hay más resistencia a la curación.

Alcohol. en pacientes con abuso incrementa cuatro veces el riesgo de sangrado.

COVID-19

Medicamentos. Antiinflamatorios no esteroideos, incluida la aspirina, ésta se asocia con un aumento cuatro veces mayor en el riesgo de úlcera péptica. Además, los AINEs se asocian con un mayor riesgo de complicaciones por úlcera péptica: hemorragia gastrointestinal, perforación y obstrucción pilórica. Las úlceras inducidas por AINEs también pueden ser más resistentes al tratamiento convencional. Recordar que es posible, incluso hasta en 40% que los pacientes no informen que consumen AINEs.

El papel de los corticoides en dosis altas es probable.

Herencia. El riesgo relativo de úlcera gástrica es de 3 en los parientes de primer grado de un ulceroso gástrico.

Estrés psicológico. Su influencia no se ha demostrado.

Helicobacter pylori. Se encuentra en 70% de los pacientes con úlceras gástricas.

Una úlcera, o una deformación ulcerosa, del bulbo duodenal. Coexisten en 7 a 64% de las úlceras gástricas. De 2 a 8% de estos últimos tiene 2 o más cráteres gástricos.

La coexistencia de polinucleares define la actividad de una gastritis, que se debe a la infección por Helicobacter pylori.

Todas las gastritis varioliformes difusas son linfocitarias, pero no a la inversa.

La gastritis varioliforme difusa casi siempre es sintomática.

Úlceras negativas para AINE y *H. pylori*. Se deben a causas específicas: gastrinoma o infecciones virales, otras permanecen en la categoría idiopática.

Circunstancias del diagnóstico

La frecuencia de los síntomas reveladores de úlcera gástrica, en una serie de pacientes hospitalizados, se expone en el **Cuadro 10.3**. Se observa un síndrome ulceroso típico y no es específico. Alrededor del 20% de los pacientes no tiene dolor abdominal. La frecuencia de las úlceras asintomáticas debe correlacionarse, con prudencia, con un síntoma epigástrico, con una úlcera gástrica (o duodenal).

- Complicaciones reveladoras, sobre todo en las formas indoloras.

Diagnóstico

En la endoscopia se aprecia un cráter redondo u ovalado, algunas veces alargado o lineal. Su tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros (úlceras del estómago proximal en sujetos de edad avanzada). Sus bordes son elevados, un poco firmes.

- Alrededor de 4% de las ulceraciones endoscópicamente benignas son, en realidad, malignas o están asociadas (ulcerocáncer) con un cáncer. Las biopsias deben tomarse de los bordes de la úlcera y en su vecindad en cantidad apropiado al tamaño de la lesión.

Complicaciones

Hematemesis y melena (prevalencia de 25%).

- Perforación ulcerosa (prevalencia 1 a 3%).
- Estenosis
- Penetración.

Tratamiento médico

Cuadro agudo

Agentes terapéuticos

El tratamiento de los pacientes con úlcera péptica se basa en la etiología, las características de la úlcera y la historia natural prevista.

- A los pacientes con úlceras pépticas debe practicárseles una prueba para detectar infección por *H. pylori* y tratarlos en consecuencia.
- Suspensión del ácido acetilsalicílico y de los AINEs.
- Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol 20 mg al día, pantoprazol 40 mg al día, lansoprazol 30 mg al día, esomeprazol 40 mg al día, dexlansoprazol 60 mg al día y ahora los nuevos bloqueadores de ácido competitivo de potasio (P-CAB) como: tegoprazan, entre otros, ofrecen la tasa de cicatrización más elevada: 70% en 4 semanas y 90% en 8 semanas.
- Sucralfato: a la dosis de 4 g al día ofrecen los mismos resultados que los bloqueadores H₂ de la histamina.
- La combinación de IBP y H₂RA aumenta el costo sin mejorar la curación. Si bien los antiácidos y el sucralfato pueden curar las úlceras duodenales, no se recomiendan de forma rutinaria para tratar las úlceras pépticas porque los inhibidores de la bomba de protones curan las úlceras más rápidamente y en mayor medida.

Indicaciones y resultados

El tratamiento debe prescribirse durante 6 a 8 semanas. Si no se observa cicatrización en la endoscopia de control deberán tomarse nuevas biopsias, incluso de las cicatrices.

- En ausencia de cicatrización y de malignidad se continúa con el tratamiento, con los inhibidores de la bomba de protones a doble dosis o prolongando el mismo tratamiento. Debe practicarse un nuevo control endoscópico a la décimasegunda semana. Si la úlcera continúa sin cicatrizar, por analogía con la úlcera duodenal, podrá intentarse la erradicación de *Helicobacter pylori*. Si a pesar de la erradicación persiste la lesión, el paciente deberá operarse, cuando no exista contraindicación.

Tratamiento de sostén

Es poco practicado en la úlcera gástrica, por el temor a enmascarar un cáncer y porque la enferme-

dad tenderá a la curación de manera espontánea (noción discutible). Se recomienda indicarlo a: pacientes de edad avanzada, tara visceral, antecedente de recidivas frecuentes en poco tiempo, de hemorragia digestiva o de perforación.

- Se indican los medicamentos de inicio a mitad de dosis o para los inhibidores de la bomba de protones. Es importante la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Tratamiento quirúrgico

Se indica cuando:

- La úlcera no ha cicatrizado después de un tratamiento médico debidamente seguido y cumplido.
- Hay recidivas, a pesar del tratamiento de sostén (o que no exista apego a éste), son sintomáticas, frecuentes, largas y mal controladas por el tratamiento médico, o si la posibilidad de una complicación constituye un riesgo elevado.

Consiste en:

- Practicar una gastrectomía parcial que puede llegar a una gastrectomía de dos tercios quitando la úlcera, asociada con una gastroenteroanastomosis.
- Una vagotomía-piloro-plastia, según el tamaño o la localización de la úlcera y en caso de cirugía de riesgo.
- La mortalidad quirúrgica varía del 0 al 2%. Los desenlaces funcionales son buenos o muy buenos en 80% de los casos. La tasa de recidiva suele ser más elevada después de la vagotomía (20%) que posterior a la gastrectomía (5%).

Úlcera duodenal

Su incidencia anual en Francia es de 5 casos por cada 1000 habitantes y aumenta con la edad hasta los 60 años. Su prevalencia es, aproximadamente del 1 al 2% en los grupos de riesgo. La incidencia según el sexo tiene una relación entre hombres y mujeres de 1.5:3, respectivamente.

Factores etiopatogénicos

Tabaco: su relación con el riesgo relativo de úlcera duodenal y de evolución severa (retardo de la cicatrización, recidiva) es bien conocida.

Medicamentos: el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos no crean la úlcera, pero

Toda crisis dolorosa de una úlcera gástrica debe ser objeto de endoscopia con biopsias múltiples.

El retraso en la cicatrización es, en promedio, más largo en la úlcera gástrica que en la duodenal. (una úlcera debe cerrar 2 mm por semana).

son factores de complicaciones o de resistencia al tratamiento.

Herencia: ésta ilustra el concepto de heterogeneidad genética:

- 20 a 50% de los ulcerosos duodenales tienen una historia familiar de úlcera duodenal, en comparación con 5 al 15% de personas sin úlcera (riesgo relativo de 3 en parientes de primer grado).
- Hay una historia familiar de úlcera duodenal en 50% de los enfermos diagnosticados antes de los 20 años en comparación con 20% de los diagnosticados después de la cuarta década.
- La hiperpepsinogenemia I existe en 30 al 50% de las úlceras duodenales y se trasmite en forma autosómica dominante, en correlación con la hipersecreción ácida, pero no todas las úlceras familiares son hiperpepsinogénicas.
- Grupo O y estado no secretor: riesgo relativo de 1.5.

Los aspectos psicológicos siguen discutiéndose:

- Personalidad “ulcerosa” o no específica.
- Estrés.
- Enfermedades asociadas o causales: gastrinoma, con o sin neoplasia endocrina de tipo I e insuficiencia respiratoria crónica.

Circunstancias del diagnóstico

La frecuencia de los síntomas reveladores de una úlcera duodenal se expone en el **Cuadro 10.4**.

- Como en la úlcera gástrica, el síndrome ulceroso “típico” no es ni el más frecuente ni específico.
- Del 15 al 44% de los pacientes asintomáticos que reciben placebo o tratamiento activo tienen, en los ensayos terapéuticos, una úlcera activa. Esto explica la frecuencia de las complicaciones reveladoras, la hemorragia digestiva o, más raramente, la perforación, e incita a referir con prudencia una úlcera bulbar con síntomas atípicos.
- Factores de riesgo y de herencia.

Cuadro 10.4. Síntomas de las úlceras gástricas y duodenales.

Síntomas	Úlcera gástrica (%)	Úlcera duodenal (%)	Dispepsia no ulcerosa (%)
<i>Dolor-molestia</i>	100	100	100
Localización epigástrica	67	61-86	52-73
Hipocondrio derecho	6	7-17	4
Hipocondrio izquierdo	6	3-5	4
Irradiación dorsal	34	20-31	37
Severo	68	53	
No ligado a la alimentación o variable	22-53	21-49	22-65
Periódico	16	56	35
Alivia con alcalinos	36-87	39-86	26-75
Alivia con alimentos	2-48	20-63	4-32
Ocurre en la noche	32-43	50-88	24-32
Anorexia	46-57	25-36	26-36
Adelgazamiento	24-61	19-45	18-32
Náuseas	54-70	49-54	43-60

MH Sleisinger, IS Fordan. Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: WB Saunders, 1989, 814-879.

Métodos de diagnóstico

Endoscopia. La úlcera duodenal se localiza en el centro del bulbo duodenal (85%), en su punta (15%) o en el duodeno posbulbar (1%). Se localiza en la cara anterior (65%) o posterior (35%) pero los datos endoscópicos no son confiables. La úlcera duodenal puede ser única (80%), doble (15%) o múltiple (3%). Una bulbitis erosiva se asocia en 25% de los casos y una deformación bulbar en 1 de cada 3 enfermos. La forma de la úlcera puede ser redonda (50-70%), irregular (5-21%), "salami" (2.5-18%), lineal (10%, importancia de la coloración con azul de metileno). Su tamaño es de 1 a 5 mm (26%), 6 a 10 mm (46%), 11 a 20 mm (22%) y más de 20 mm en 5% de los casos.

Medición de la gastrinemia en ayuno. El estudio de la secreción ácida basal y la prueba de la secretina solo son necesarios cuando se sospecha el síndrome de Zollinger-Ellison. El control de la vagotomía es necesario si esta intervención fracasa.

- La búsqueda de *Helicobacter pylori* debe efectuarse como parte de la estrategia para su erradicación.

Complicaciones

Favorecidas por los antiinflamatorios no esteroideos:

- **Hemorragia digestiva.** prevalencia de 14 a 25% (predominio de las úlceras de la cara poste-

rior) y se manifiestan en cualquier momento de la evolución, recidivas frecuentes: 30% a 5 años, 50% a 10 años.

- Perforación ulcerosa: prevalencia del 3 al 8% (predominan en las úlceras de la cara anterior).
- Estenosis píloro-bulbar: prevalencia 2%.

Tratamiento

Tratamiento médico de la crisis

Métodos

Tratar de suspender el tabaquismo y la ingestión del ácido acetilsalicílico y de AINEs.

- Los medicamentos y las dosis son las mismas que para la úlcera gástrica en lo que se refiere al 90% de los inhibidores de la bomba de protones, que ofrecen respuestas clínicas más rápidas. El lugar del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* se verá posteriormente.

Indicaciones y resultados

El tratamiento debe prescribirse durante cuatro semanas y el resultado juzgado clínicamente, excepto si el paciente continúa sintomático o ya se ha indicado tratamiento de sostén. La úlcera cicatriza en 8 de cada 10 pacientes si el dolor ha desaparecido a las cuatro semanas.

- Si la úlcera se ve cicatrizada en la endoscopia, a pesar de la persistencia de los dolores (50% de los casos), buscar otra causa antes de pensar en una dispepsia pseudoulcerosa.

Si la úlcera no ha cicatrizado:

- Verificar el apego al tratamiento (suspensión del tabaquismo, de la toma de antiinflamatorios no esteroideos, etcétera).
- Si el apego es bueno prescribir, entonces, un inhibidor de la bomba de protones o prolongar el tratamiento con éste durante cuatro semanas.

En general, las úlceras duodenales resistentes al tratamiento médico son raras cuando hay un buen apego al tratamiento. En caso de verdadero fracaso:

- Evocar un síndrome de Zollinger-Ellison.
- Verificar la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Tratamiento de sostén

Métodos

Su meta es prevenir las recaídas y las complicaciones de la úlcera duodenal en búsqueda de una mejora de la calidad de vida del paciente y disminución de las complicaciones.

La recidiva puede prevenirse con los tratamientos clásicos:

- Supresión de los factores de riesgo (tabaco).
- Mediante la toma prolongada de los medicamentos de ataque a dosis reducidas.
- En la prevención de recidivas, especialmente en pacientes con factores de riesgo, es muy útil la prescripción de un bloqueador de la bomba de protones, como el omeprazol a la dosis de 20 mg al día.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*: la elevada eficacia de la erradicación, en la prevención de las recaídas ulcerosas, ha disminuido la indicación de los tratamientos de sostén. Sus modalidades, en general, se encuentran bien establecidas.
- La erradicación de *H. pylori* permite, algunas veces, cicatrizar las úlceras rebeldes a los tratamientos comunes y debe intentarse antes de cualquier tratamiento quirúrgico.

Indicaciones

A los pacientes complicados, estresados, fumadores, con una historia ulcerosa severa (cicatrización difícil de obtener, recaídas frecuentes, complicacio-

nes) tratados de manera crónica con AINEs, con una enfermedad invalidante (cirrosis, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia coronaria crónica) o edad mayor a 60 años puede proponérseles un tratamiento preventivo de las recaídas.

- La duración del tratamiento de sostén con antiseoretosres gástricos debe ser prolongada. Algunos estudios demuestran que la tendencia a la recaída puede disminuir a partir de los cinco años. La larga duración de este tratamiento y los problemas de apego hacen preferible la erradicación de *H. pylori*, a pesar de los raros efectos secundarios.

Tratamiento quirúrgico

Fuera de alguna complicación, la cirugía de la úlcera duodenal se practica cada vez menos y se ha vuelto rara gracias a la excelente eficacia de los bloqueadores de la bomba de protones y a su repercusión en la reducción de las recaídas y erradicación de *Helicobacter pylori*.

Modalidades quirúrgicas

La vagotomía hiperselektiva o de células parietales es la intervención de elección (morbilidad y mortalidad muy bajas, secuelas mínimas). La tasa de recidiva, a largo plazo, es del 15 al 20%; recidiva sensible al tratamiento antisecretor en la mitad de los casos.

- La vagotomía troncular asociada con la piloroplastia tiene menos recidivas (3 a 5%), se asocia con secuelas que pueden ser importantes, como el síndrome de vaciamiento gástrico acelerado (síndrome de Dumping), la diarrea y la gastritis biliar.
- La vagotomía troncular asociada con antrectomía tiene una tasa de recidiva inferior (menos de 0.5%) pero una mortalidad mayor (incluso hasta 2%) y las secuelas son más frecuentes (alrededor de 10% de síndrome de Dumping y diarrea).
- Estas intervenciones (especialmente la primera) pueden practicarse por vía laparoscópica o abierta, con excelentes resultados.
- La estenosis pilórica requerirá piloroplastia o antrectomía según el caso. Si hay perforación, dependiendo de la contaminación y el estado del enfermo se podrán practicar, además del cierre de la úlcera: vagotomía hiperselektiva o vagotomía troncular asociada con piloroplastia, igualmente por vía abierta o laparoscópica.

El síndrome ulceroso típico no es la manifestación más frecuente y no es específico de la úlcera duodenal.

La secreción gástrica ácida y Helicobacter pylori son los dos factores permisivos de la úlcera duodenal.

Síndrome de Zollinger-Ellison

El síndrome de Zollinger-Ellison es secundario a un tumor neuroendocrino secretor de gastrina (gastrinoma). Los gastrinomas parecen ser igual de frecuentes que los insulinomas. Uno de cada 1000 pacientes afectados con una úlcera duodenal tiene síndrome de Zollinger-Ellison. Los enfermos fallecen ahora más por la enfermedad neoplásica que por las complicaciones ulcerosas. Si existen metástasis la supervivencia es de 20% a 5 años.

- Del 80 al 90% de los gastrinomas se localizan en un triángulo anatómico en el que las cúspides son: la unión del canal cístico-vía biliar principal, la unión de la segunda y tercera porciones del duodeno y la unión de la cabeza y el cuerpo del páncreas. Esta estadística quirúrgica no toma en cuenta los datos anatomopatológicos, donde las localizaciones cuerpo-caudales dominan. Del 50 al 70% de los pacientes tiene gastrinomas múltiples, particularmente cuando forman parte de una neoplasia endocrina múltiple de tipo I (25%).
- La distinción entre las lesiones benigna y maligna se basa en la ausencia o existencia de adenopatías, de metástasis, de émbolos vasculares y es independiente de su tamaño y del aspecto histológico. Alrededor del 60% de los gastrinomas son malignos.

Circunstancias del diagnóstico

El síndrome de Zollinger-Ellison se caracteriza por una hipersecreción de ácido gástrico que provoca diarrea y enfermedad péptica grave relacionada con el ácido.

- Úlcera duodenal (o yeyunal) en 90% de los casos:
 - Úlcera familiar (neoplasia endocrina múltiple de tipo I).
 - Úlcera localizada más allá del ampulla de Vater.

Úlceras múltiples.

- Fracaso del tratamiento quirúrgico, algunas veces iterativo.
- Resistencia de una úlcera bulbar, que parece trivial, al tratamiento médico; eventualidad de frecuencia creciente (25%).
- Síntomas de reflujo gastroesofágico, con esofagitis péptica severa y complicada (10%).
- Diarrea crónica (40%), casi siempre con esteatorrea, síntoma inicial aislado en 10% de los casos.
- Antecedente personal de neoplasia endocrina múltiple de tipo I ya conocida o no (manifestaciones de hiperparatiroidismo, de hipoglucemia, etcétera).
- Historia familiar de neoplasia endocrina múltiple de tipo I, incluida la enfermedad ulcerosa.

Métodos de diagnóstico

La endoscopia esofagogastroduodenal confirma la esofagitis péptica, la enfermedad ulcerosa y sus características. Ésta puede demostrar los gruesos pliegues fúndicos y, en cerca de 90% de los casos, una duodenitis edematosa y erosiva, al menos hasta la segunda porción del duodeno.

- La intubación gástrica estudia el débito ácido basal y bajo estimulación con secretina. Un débito ácido basal mayor de 331 mmol/h tiene sensibilidad del 50% y especificidad del 99% para el diagnóstico. Con estímulo de la secretina un débito ácido basal ≥ 18 mmol tiene sensibilidad del 78% y especificidad de 100%.
- Una gastrinemia basal en ayuno ≥ 325 pg/mL tiene sensibilidad del 53% y especificidad del 100%. La prueba de la secretina aumenta la sensibilidad al 80% para un valor del umbral de la gastrinemia mayor de 270 pg/mL, con una especificidad de 100%.
- La combinación del estudio secretor y hormonal bajo la secretina permite, con los valores umbral anteriormente señalados, el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison en 95% de los casos con una alta especificidad.

Localizaciones tumorales

Los gastrinomas casi siempre son múltiples o de localización ectópica, gastroduodenal sobre todo.

- La eficiencia diagnóstica de los diversos estudios se señala en el **Cuadro 10.5**.
- La endoscopia gastroduodenal busca los tumores gastroduodenales.
- Las ecoendoscopias gastroduodenal y pancreática son las exploraciones más sensibles y más específicas.
- La tomografía con punción citológica (si es necesaria) y microbiopsias, la arteriografía celiaca y mesentérica superior, siguen siendo la base del diagnóstico de las metástasis hepáticas.
- La sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía con octreotida I123 o EDPA-Tc99m para la localización del tumor primitivo y de las metástasis se encuentran en evaluación.
- La laparotomía exploradora con transiluminación gastroduodenal y ecográfica trasquirúrgica es el último medio del diagnóstico topográfico.

Estudio hormonal y búsqueda de neoplasia endocrina tipo I

Un gastrinoma, incluso esporádico, puede secretar varias hormonas, lo que tiene un valor pronóstico discutible. La neoplasia endocrina múltiple de tipo I se busca, inicialmente, mediante una dosificación de la calcemia, de la glucemia en ayuno, de la prolactinemia, de una radiografía de la silla turca. Todo antecedente personal o familiar evocador debe desencadenar una búsqueda profunda.

Tratamientos

Hipersecreción ácida

El omeprazol, a dosis promedio de 60 a 80 mg al día o el lanzoprazol a dosis de 60 a 90 mg al día. El pantoprazol 80-120 mg al día o el esomeprazol 80-120 mg al día entre otros inhibidores de boma son el tratamiento de elección.

- La opción quirúrgica se propone a los pacientes con complicación o en caso (muy raro) de ineficacia del tratamiento antisecretor.
- En pacientes con hiperparatiroidismo asociado, la paratiroidectomía de primera intención, en tratamiento con inhibidor de la bomba de protones, facilita el control ulterior de la hipersecreción ácida.
- El lugar de la octreotida en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison permite reducir la gastrinemia y la dosis de antisecretor cuando existen receptores tumorales con la prueba de la octreotida marcada.

Gastrinoma

El tratamiento ideal es la resección quirúrgica de todo el tejido gastrinosecretante en un paciente en quien la hipersecreción ácida se controla con medicamentos. Por desgracia, alrededor del 20% de los pacientes tiene metástasis hepáticas al momento del diagnóstico.

- La localización prequirúrgica permanece desconocida en 4 de cada 10 casos y el tumor es múltiple (específicamente en caso de neoplasia endocrina múltiple de tipo I), difuso (hiperplasia) y no es susceptible de localización mediante cirugía en 35% de los casos.

Cuadro 10.5. Exámenes para la localización topográfica en el síndrome de Zollinger-Ellison.

	Metástasis hepáticas (%)		Gastrinoma (%)	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Ultrasonido	15	100	25	90
Tomografía	35-70	100	35-60	90
Arteriografía selectiva	35-90	100	35-70	90
Ecoendoscopia*	-	-	60	90
Endoscopia alta				
Pre y posquirúrgica				
Gammagrafía con octreotida marcada				

*La ecoendoscopia no permite buscar metástasis hepáticas.

El 25% de los casos de síndrome de Zollinger-Ellison se manifiestan con una úlcera duodenal trivial resistente al tratamiento médico.

El 25% de los casos de gastrinoma pueden curarse con resección tumoral completa.

- Una estrategia terapéutica enérgica no puede aportar una curación definitiva, solo en 25% de los casos.
- Si existen metástasis hepáticas que no puedan ser enucleadas o reseçadas la cirugía será inútil. En caso de tumor no enucleable del páncreas, sin metástasis, podrá practicarse una duodenopancreatectomía cefálica. Esto conlleva altas morbilidad y mortalidad porque existe el peligro de no reconocer otras áreas afectadas y no extirparlas. La pancreatectomía cuerpo-caudal se practica, incluso, sin prueba de la localización tumoral. El descubrimiento de los tumores duodenales o aberrantes de fácil resección tiene casi siempre buen pronóstico.
- Los dos mejores criterios que garantizan una resección tumoral completa son la ausencia de reaparición de la hipersecreción gástrica a la suspensión del tratamiento antisecretor, el regreso de la gastrinemia a la normalidad y la negativización de la prueba de la secreta.
- En caso de metástasis o de tumor pancreático no extirpado se han propuesto diferentes tratamientos: quimioterapia (5FU, estrepto-zotocina, adriamicina, interferón alfa) y quimioembolización hepática.

Tumores gástricos benignos

Se distinguen habitualmente los tumores epiteliales (pólipos) y los tumores subepiteliales mesenquimatosos (leiomiomas, tumores mioides, schwannomas). Los pólipos que forman parte de una poliposis digestiva se consideran tumores gástricos benignos.

Pólipos

Circunstancias del diagnóstico

Lo más frecuente es que sean latentes y descubiertos de manera fortuita durante un estudio endoscópico en un paciente mayor de 50 años. En 80% de los casos el pólipo es único, sésil o pediculado.

- Los pólipos gástricos se encuentran en, aproximadamente, el 6% de los procedimientos endoscópicos del aparato gastrointestinal superior.
- Los pólipos y adenomas hiperplásicos son relativamente más prevalentes en comparación con los pólipos de las glándulas fúndicas en regiones donde la infección por *Helicobacter pylori* es común. Por el contrario, en los países occidentales, donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* es menor y la prescripción de inhibidores de la bomba de protones es común, los pólipos más frecuentes son los de las glándulas fúndicas.
- Rara vez se manifiestan con una complicación, casi siempre mediante un sangrado oculto más que por una hemorragia manifiesta, excepcionalmente datos de obstrucción por protrusión hacia el píloro o el duodeno.

Métodos de diagnóstico

Evaluación de la histología de los pólipos

En pacientes con pólipos solitarios pequeños deben obtenerse muestras de biopsia o una polipectomía para que el pólipo pueda examinarse microscópicamente para su caracterización histológica.

- La polipectomía debe practicarse en todos los pólipos neoplásicos conocidos y en todos los pólipos igual o mayores a 1 cm de diámetro, ya que las biopsias por sí solas no pueden excluir focos de displasia de alto grado o cáncer gástrico incipiente.
- En pacientes con múltiples pólipos debe extirparse el pólipo más grande y obtener biopsias representativas de los pólipos restantes.
- En pacientes con pólipos sésiles puede ser necesaria la resección endoscópica de la mucosa para proporcionar una evaluación histológica precisa y lograr una resección completa.
- El tratamiento adicional debe basarse en la histología.
- Debe evaluarse la mucosa circundante: una vez que se toman biopsias o resecan los pólipos, se deben tomar muestras de la mucosa antral y del cuerpo de apariencia normal para descartar displasia que se produce en el con-

texto de una gastritis atrófica metaplásica y para diagnosticar *H. pylori*.

Tipos de pólipos gástricos y tratamiento específico

El tratamiento y la vigilancia de los pólipos gástricos son específicos de la presentación subyacente, la patología y el potencial maligno.

Pólipos hiperplásicos

Representan, aproximadamente, el 75% de los pólipos gástricos en áreas geográficas donde *H. pylori* es común.

Etiología. Los pólipos hiperplásicos se forman en respuesta a un estímulo inflamatorio crónico; es un epitelio hiperregenerativo. Se observan gastritis atrófica crónica, *H. pylori*, anemia perniciosa, adyacentes a úlceras y erosiones, y en sitios de gastroenterostomías.

Potencial maligno. Se ha informado que entre el 1 y el 20% de los pólipos hiperplásicos albergan focos de displasia. El riesgo de malignidad en los pólipos hiperplásicos aumenta en los pólipos mayores a 1 cm y de forma pediculada.

Pólipos de las glándulas fúndicas

En los países occidentales, donde la infección por *H. pylori* tiene una baja prevalencia y el consumo de inhibidores de la bomba de protones es común, los pólipos de las glándulas fúndicas son los que se encuentran con mayor frecuencia.

Etiología. Casi todos son esporádicos. Los pólipos de las glándulas fúndicas también pueden ocurrir en asociación entre 20 y 100% con la poliposis adenomatosa familiar, en 11% con poliposis asociada a MUTYH y adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago.

- No hay regresión al erradicar *H. pylori*.

Potencial maligno. Entre el 30 y el 50% de los pólipos de las glándulas fúndicas en pacientes con poliposis adenomatosa familiar muestran displasia, que suele ser de bajo grado. Además, se han detectado mutaciones en el gen APC. Los pólipos esporádicos de las glándulas fúndicas y los asociados con el consumo de inhibidores de la bomba de protones prácticamente no tienen potencial maligno.

- Debe considerarse la posibilidad de un síndrome de poliposis familiar en pacientes con ≥ 20

pólipos, pólipos de glándulas fúndicas en el antro, pólipos fúndicos de aparición temprana antes de los 40 años o adenomas duodenales concurrentes y se debe practicarse una colonoscopia.

- En pacientes con pólipos esporádicos de las glándulas fúndicas, atribuidos a los IBP, siempre que sea posible, suspenderlos en pacientes con más o menos 20 pólipos o pólipos mayores de 1 cm.

Adenomas gástricos

Los adenomas gástricos, o neoplasia intraepitelial elevada, son el pólipo neoplásico gástrico más común.

- Los adenomas gástricos representan del 6 al 10% de los pólipos gástricos.

Etiología. Los adenomas gástricos suelen aparecer en un contexto de gastritis crónica o atrófica, o en el estómago, sin cambios inflamatorios asociados.

- Los adenomas gástricos son mucho menos comunes que los pólipos de las glándulas fúndicas en pacientes con PAF. Por lo general, están aislados y ubicados en el antro y se asocian con un riesgo relativamente bajo pero real de evolucionar a cáncer.
- El tipo más común de adenomas es el intestinal, que a menudo se asocia con gastritis crónica y cáncer gástrico.

Potencial maligno. Se estima que entre el 8 y 59% de los adenomas están asociados con carcinomas gástricos sincrónicos.

Tumores mesenquimatosos

Circunstancias del diagnóstico

- Hallazgo endoscópico cuando son de tamaño pequeño (hundimiento de la pared recubierta por una mucosa de aspecto normal).
- Cuando son de gran tamaño y ulcerados durante una complicación hemorrágica.
- Excepcionalmente disfagia.

Métodos de diagnóstico

El ultrasonido endoscópico permite confirmar el origen submucoso del tumor, elimina una comprensión extrínseca y permite sospechar su naturaleza histológica.

- Solo el examen anatomopatológico después de la resección del tumor permite un diagnóstico de certeza. **Cuadro 10.6**

Cuadro 10.6. Distribución de los tumores benignos gástricos.

Tumores	Frecuencia (%)
Tumores epiteliales (pólipos)	34
- pólipo hiperplásico	70
- pólipo adenomatoso	20
- otros	10
Tumores disembrionales	18
- heterotopias pancreáticas	84
Tumores mesenquimatosos	35
- leiomiomas	38.5
- tumores mioides	34
- schwannomas	12
- fibromas	11
- lipomas	4
Pseudotumores inflamatorios	
- pólipo fibroinflamatorio	13
- granuloma eosinófilo	
- hiperplasia folicular linfoide focal	

Tratamiento

Es quirúrgico y depende del tipo de tumor: enucleación, resección atípica, gastrectomía.

Tumores benignos duodenales

La frecuencia de tumores benignos del intestino delgado aumenta desde el duodeno hasta el íleon. De los diversos tipos histológicos, los adenomas, leiomiomas y lipomas son los más comunes.

Adenomas

Existen tres tipos principales de adenomas benignos del intestino delgado: adenomas vellosos simples, tubulares y de glándula de Brunner.

- Los adenomas vellosos implican un potencial significativo de transformación maligna. Se encuentran en células malignas incluso hasta en el 42% de los adenomas vellosos duodenales, con una secuencia adenoma-carcinoma comparable a la del cáncer colorrectal.
- La poliposis adenomatosa familiar es un factor de riesgo. El 80% de los pacientes afectados resultan con adenomas duodenales, que a menudo son múltiples
- Los adenomas en el duodeno tienen predilección por el ampulla de Vater.

Salvo los casos manifestados con hemorragia digestiva, o excepcionalmente disfagia, los tumores benignos gástricos se descubren de manera fortuita en un examen radiológico o endoscópico.

Las biopsias transendoscópicas con pinza son muy superficiales para el diagnóstico de tumores mesenquimatosos submucosos.

- Los adenomas colónicos coincidentes son comunes en pacientes con adenomas vellosos de la papila o el duodeno, lo que sugiere que la colonoscopia es un componente importante del estudio diagnóstico.
- La manifestación habitual es con sangrado u obstrucción del intestino delgado o de la vía biliar. En la biopsia, la parte superficial de la lesión puede parecer benigna, con áreas de adenocarcinoma en las partes más profundas.
- Los adenomas tubulares tienen un menor potencial maligno. Son más comunes en el duodeno y suelen ser asintomáticos, pero pueden manifestarse con sangrado u obstrucción.
- Un punto importante es la detección de adenomas en el ampulla de Vater. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la ecografía endoscópica, la ecografía intraductal y la cromoendoscopia pueden proporcionar información útil en la evaluación de los adenomas ampulares, incluido el grado de progresión intraductal del adenoma.
- El adenoma de la glándula de Brunner es una neoplasia poco común del intestino delgado. Es causada por hiperplasia de las glándulas exocrinas dentro de la mucosa duodenal proximal.

Leiomiomas. Son masas únicas, firmes, grises o blancas, bien definidas que surgen en la capa submucosa de la pared del intestino delgado, raros 1% en las series.

Lipomas. Son el segundo tumor benigno más común que surge en el intestino delgado y ocurren principalmente en el íleon y el duodeno.

Otras lesiones benignas. Los tumores desmoides, los hemangiomas son lesiones raras que generalmente cursan con sangrado. Los hamartomas del intestino delgado se observan en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers.

Tumores gástricos malignos

El adenocarcinoma, que representa el 90% de los tumores gástricos malignos, ha decrecido mucho en Europa del Oeste y en América del Norte, pero sigue siendo una lesión frecuente y de pronóstico grave. En Francia, el cáncer invasivo habitual representa 85%, el superficial 5%, el ulcerado 4% y la linitis plástica 5% de los casos. El cáncer superficial es más frecuentemente antral. El cáncer invasivo concierne al antro en más del 50% de los casos. La región tuberositaria en 10% de los casos. El adenocarcinoma llega, principalmente, después de los 50 años y es más frecuente en el hombre (proporción 2:1).

- En México para el 2022 se registraron 9516 nuevos casos de cáncer gástrico.

Lesiones precancerosas

El diagnóstico raramente ocurre durante la vigilancia sistemática de lesiones precancerosas.

- **Ulcerocáncer.** Se refiere a la existencia de un cáncer en los bordes o la vecindad de una úlcera crónica por lo que representa, para algunos, su degeneración. Su frecuencia es discutida (4% para la mayoría). Justifica biopsias adecuadas en todas las úlceras gástricas de aspecto benigno o sospechoso y control endoscópico de la cicatrización.
- **Pólipos gástricos.** Solo los adenomas (20%) son de riesgo elevado de degeneración. Su resección endoscópica es la regla.
- **Enfermedad de Ménétrier.** Degenera en 14% de los casos, lo que justifica una vigilancia endoscópica regular. De hecho, el cáncer se encuentra en el momento del diagnóstico.
- **Muñones de gastrectomía.** El cáncer ocurre después de más de 15 años de la intervención y parece más frecuente después de un Billroth II que de un Billroth I; después de una cirugía para una úlcera gástrica que para una úlcera duodenal. La vigilancia endoscópica es muy difícil y muy costosa teniendo en cuenta su baja incidencia.
- **Enfermedad de Biermer.** El riesgo relativo es de 3. La edad de los enfermos convierte la vigilancia endoscópica frecuentemente muy difícil.
- **Gastritis atrófica no biermeriana.** El cáncer gástrico aparece sobre una gastritis atrófica preexistente, pero la detección y la vigilancia endoscópica son improbables.

- **Helicobacter pylori.** Como agente etiológico de la gastritis o como factor independiente.
- **Displasia severa.** En todas las condiciones precancerosas precede y acompaña generalmente al cáncer. Su descubrimiento justifica nuevas biopsias que encontrarán, frecuentemente, cáncer. Una vigilancia endoscópica y biopsias regulares son necesarias. Las displasias de bajo grado no tienen significación, igual que la metaplasia intestinal.

Tumores invasivos

Los síntomas son tardíos. Deben atraer la atención, sobre todo después de los 50 años, trastornos digestivos recientes:

- Dolores abdominales, sobre todo epigástricos, ulceriformes o no, algunas veces reducidos a una simple molestia.
- Trastornos dispépticos de tipo motor, estreñimiento.
- Signos particulares a los cánceres orificiales (disfagia, estenosis pilórica).
- Signos generales (anorexia, adelgazamiento).
- Complicaciones reveladoras.

A la exploración física:

- Masa epigástrica (30%).
- Hepatomegalia metastásica.
- Carcinosis peritoneal.
- Tumor de Krükenberg.
- Derrame pleural.
- Adenopatía supraclavicular izquierda (adenopatía de Troisier).

Métodos de diagnóstico

Endoscopia con biopsias. Al microscopio se distinguen formas: vegetantes (con frecuencia ulceradas en su cima), ulceradas con bordes abruptos, ulcerinfiltrantes e infiltrantes. Ante una úlcera gástrica están a favor de malignidad: bordes irregulares, nodulares, hechos de la convergencia y de la distensión de los pliegues que son firmes; un fondo irregular, una mucosa perilesional irregular y firme.

- Gran cantidad de biopsias se toman de los bordes de la úlcera y de la mucosa alrededor, en los 4 puntos cardinales.
- El tránsito baritado brinda imágenes muy evocadoras en la linitis plástica. Es necesario antes de cualquier cirugía para cáncer gástrico.

Estudio terapéutico

Parámetros de laboratorio usuales.

- Búsqueda de una tara visceral.
- Apreciación del estado nutricional y búsqueda de una anergia cutánea.
- Búsqueda de metástasis hepáticas, peritoneales, pleuropulmonares, ováricas, ganglionares:
 - Examen clínico y de laboratorio del hígado
 - Ultrasonido y tomografía abdominales, con punción citológica y microbiopsia si es necesario
- La tomografía muestra también la extensión locorregional, pero es menos útil que el ultrasonido endoscópico.
- El antígeno carcinoembrionario, el CA 19-9 y el CA 72-4, si están elevados, serán útiles para el seguimiento posquirúrgico.

Complicaciones

Hematemesis, melena o anemia ferropénica por sangrado oculto.

- Perforación (rara).
- Síndrome paraneoplásico: neuromiopatía, acantosis nigricans, signo de Leser-Trélat, tromboflebitis migratoria, dermatomiositis.

Formas clínicas

Cáncer superficial

Adenocarcinoma limitado a la mucosa y a la submucosa con o sin afectación ganglionar; la extensión en superficie es frecuentemente importante, multicéntrico en 10% de los casos.

- Alrededor del 5 al 10% de los adenocarcinomas gástricos en Francia.
- Con frecuencia, la forma particular de cáncer de evolución lenta cuyo estadio de inicio es un cáncer invasivo (“carcinoma gástrico temprano”).
- Tres tipos anatómicoendoscópicos de los cuales el segundo se subdivide en tres formas. El tipo 3 corresponde a los cánceres ulcerados sin invasión de la muscular. El diagnóstico endoscópico es algunas veces difícil y se apoya en numerosas biopsias a la mínima sospecha.
- Tasa de supervivencia de más de 80% a 5 años.

Cáncer ulcerado

En alrededor 4% de los casos el cáncer gástrico puede asociarse con una úlcera crónica y su descubri-

miento sucede cuando se toman múltiples biopsias o en la pieza de gastrectomía. Pronóstico favorable cuando el cáncer es superficial.

Linitis plástica

Infiltración masiva circunferencial de la pared, que es rígida y muy espesa, infiltrada por un abundante tejido de esclerosis inflamatoria encerrando células en anillo de sello o algunas veces anaplásicas aisladas o en grupos.

- Extensión linfática y metastásica rápida.
- La rigidez y la tunelización del estómago son vistos por endoscopia y tránsito baritado, pero las biopsias son frecuentemente negativas y el diagnóstico confirmado en ultrasonido endoscópico.

Pronóstico

La mortalidad quirúrgica es del 10% después de una resección radical. La supervivencia general es del 10% a 5 años y de 3 a 4 meses sin resección. La tasa de supervivencia es mayor cuando la cirugía se practica con fin curativo (20 al 30%) pero está sumamente modulada por diversos factores de pronóstico.

- La extensión tumoral domina la supervivencia a 5 años, que es del 65% si no existe invasión ganglionar, del 32% si la invasión está limitada a los ganglios paratumorales y del 0% cuando la invasión es a los ganglios distantes de las cadenas de drenaje llamadas “pediculares” (la afectación ganglionar se hace poco a poco). La afectación de la serosa es, de igual manera, peyorativa.
- El grado de diferenciación tumoral es otro parámetro, aunque menos importante que la invasión vascular y nerviosa.
- La localización del tumor primitivo influye, también, en el pronóstico. Las invasiones difusas (linitis plástica) tienen un pronóstico muy sombrío causado por su tipo de extensión ganglionar y metastásica.
- El contenido en ADN del tumor (citometría de flujo) tendría un valor independiente del pronóstico.

Tratamiento

Curativo: cirugía

Su estrategia debe ser rigurosa con exploración cuidadosa, biopsias sistemáticas de toda la región sospechosa, ultrasonido hepático y extracciones gan-

glionares para examen histológico transoperatorio al nivel de las ligaduras vasculares consideradas.

- La importancia de la resección se da en función de la localización y extensión del tumor y de los resultados del estudio histológico de los ganglios. Esquemáticamente: gastrectomía total ampliada con esplenectomía y pancreatectomía distal para los cánceres del cuerpo y de la parte alta del estómago; gastrectomía polar inferior (de dos tercios) o total según la extensión ganglionar en los tumores antrales.

Paliativo

Gastrectomía parcial o gastroyeyunoanastomosis (15% de los enfermos con cáncer gástrico).

- La radioterapia es ineficaz.
- Quimioterapia paliativa o adyuvante con base de EOX (epirrubicina, oxaliplatina, xeloda (capecitabina), ECF (epirrubicina, cisplatino, LV5FU2).

Otros tumores malignos

Linfomas

Leiomiomas

- 1 a 3% de los tumores gástricos malignos.
- Por lo general voluminosos, exo-oidios, de malignidad difícil de afirmar histológicamente.
- Endoscópicamente: tumor submucoso con frecuencia ulcerado; biopsias algunas veces deficientes puesto que son demasiado superficiales.
- Masa hipoecogénica, en la cuarta capa, en el ultrasonido endoscópico.
- 50% de supervivencia a 5 años después de la resección quirúrgica.

Tumores carcinoides

- Raros (2% de los tumores carcinoides).
- Síndrome carcinoide excepcional con secreción de 5 hidroxitriptamina e histamina.

Metástasis.

histológicos más comunes de tumores malignos del intestino delgado, en los datos de registro poblacional del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer fueron: adenocarcinoma 45%, tumores neuroendocrinos 29%, linfoma 16% y sarcoma 10%.

- En el año 2000, los tumores neuroendocrinos superaron a los adenocarcinomas como el tumor del intestino delgado más común. La proporción de pacientes con tumores neuroendocrinos aumentó del 28 al 44%, mientras que la proporción de adenocarcinoma disminuyó del 42 al 33%.
- Si bien estas neoplasias malignas pueden encontrarse en las diferentes regiones del intestino, ciertos subtipos tienen predilección por regiones específicas. El adenocarcinoma es la neoplasia maligna más común que afecta al duodeno y el tumor neuroendocrino es el más común en el íleon, mientras que los sarcomas y linfomas pueden aparecer en todo el intestino delgado.
- Las neoplasias malignas que afectan al intestino delgado son raras. En Estados Unidos se registran, aproximadamente, 12,000 casos nuevos y 2000 muertes por cáncer de intestino delgado al año; representan menos del 5% de todas las neoplasias del aparato gastrointestinal.
- Se desconoce hasta qué punto el aumento de la incidencia se relaciona con los avances en el diagnóstico por imágenes. Sin embargo, gran parte del incremento parece deberse a una creciente incidencia de tumores neuroendocrinos del intestino delgado.
- La edad media al momento del diagnóstico de una neoplasia del intestino delgado es 65 años.
- Como regla general, los pacientes con adenocarcinoma del intestino delgado tienen mayor incidencia de neoplasias malignas secundarias, que afectan al colon, el recto, la ampolla de Vater, el endometrio y el ovario.
- En pacientes con estados de inmunodeficiencia crónica y trastornos autoinmunes, incluida la enfermedad celíaca, se observa mayor riesgo de linfoma del intestino delgado. Los pacientes con enfermedad celíaca también tienen mayor riesgo de padecer un adenocarcinoma de intestino delgado.
- El síntoma más común de un tumor del intestino delgado es el dolor abdominal, que se encuentra en 44 a 90 % de los pacientes afectados. El dolor suele ser intermitente y cólico. La pérdida de peso ocurre entre el 24 y 44 %, las náuseas y vómitos entre el 17 y 64% y la hemorragia gastrointestinal entre el 23 y 41%. La

Tumores duodenales malignos

La distribución de los tipos histológicos de tumores malignos del intestino delgado está cambiando, en gran parte debido a la creciente incidencia de tumores neuroendocrinos (TNE). En 1987, los tipos

obstrucción intestinal es más común que la perforación, y ocurre entre el 22 y 26 %, en comparación con el 6 y 9.5%, respectivamente.

- En comparación con los tumores benignos, los pacientes con neoplasias malignas del intestino delgado son más a menudo sintomáticos y gran parte de los tumores sintomáticos del intestino delgado son malignos o sitios metastásicos distantes.

Bibliografía

1. Cai, R., Liao, X., Li, G., Xiang, J., Ye, Q., Chen, M., & Feng, S. (2023). The use of non-steroid anti-inflammatory drugs during radical resection correlated with the outcome in non-small cell lung cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 21(1), 358.
2. Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, et al. L'ecoendoscopie: une nouvelle technique d'exploration des tumeurs sous-épithéliales et des compressions extrinsèques oeso-gastriques. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 8-14.
3. Bogomoletz WV. Sydney system: une conférence de consensus sur la gastrite. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 15: 925-928.
4. Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ, et al. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Menetrier's disease: supportive evidence from human and transgenic mice. *Gastroenterology* 1993; 103: 1950-53.
5. Dive CH. La maladie ulcéreuse. Paris: Doin, 1990.
6. Florent C, Flourie C. Les lésions digestives liées aux AINS: épidémiologie et prévention. *Lettre Pharmacol* 1992; 6: 178-181.
7. Fraker DL, Norton JA. The role of surgery in the management of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 805-30.
8. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complication related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96.
9. Gargot D, Chaussade S. Rétrécissements et effets indésirables des antiinflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 485-91 et 553-59.
10. Haot J, Jouret A, Willete M, et al. Lymphocytic gastritis: prospective study of its relationship with varioliform gastritis. *Gut* 1990; 31: 282-85.
11. Hautefeuille P, Valleur P, Castang D, et al. Influence de l'extension ganglionnaire sur la survie après résection de cancers gastriques infiltrants. *Gastroenterol Clin Biol* 1982; 6: 849-856.
12. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosicss B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-12.
13. Huguier M. Traitement chirurgical des ulcères gastriques. En: C Dive. La maladie ulcéreuse. Paris, Doin, 1990; 211-220.
14. Mainguet P, Jouret A, Haot J. Le Sydney system: nouvelle classification des gastrites. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 677-98.
15. Mignon M, Bonfils S. Diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Bailière's Clin Gastroenterol* 1988; 2: 677-98.
16. Parsonnet J, Friedman JD, Vandersteen DP, et al. H. pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
17. Potet F, Camilleri JP. Populations à haut risqué et dysplasie précancéreuse de l'estomac : définition et attitude pratique. *Gastroenterol Clin Biol*, 1982;6:454-461.
18. Potet F, Florent C, Benhamou E, et al. Chronic gastritis: prevalence in the French population. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993;17:103-108.
19. Robert A, Kauffman GL Jr. Stress ulcers, erosions and gastric mucosal injury. In: MH Sleisenger, JS Fordtran, Gastrointestinal disease. Pathophysiology-Diagnosis-Management. Philadelphia. WB Saunders, 1989; 772-792.
20. Searcy CM, Malagelada JR. Menetrier's disease and idiopathic hypertrophic gastropaty. *An Intern Med* 1984; 100: 565-71.
21. Sobhani I, Flourie B, Lavergne A, et al. H. pylori et pathologie gastro-duodenale: physiologie et méthodes diagnostiques : aspects cliniques et thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991; 15: 405-411 et 412-420.
22. Weinstock JV. Idiopathic isolated granulomatous gastritis. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 233-39.
23. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fibroptic gastroscopie biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972; 25: 1-11.
24. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B- cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-77.

Capítulo 11

Patología intestinal

JAVIER IGNACIO VINAGERAS BARROSO, JORGE EMILIO LIRA VERA

Anomalías morfológicas adquiridas

Divertículos del intestino delgado

La diverticulosis del intestino delgado es una enfermedad rara que se inicia en los sitios donde penetra la vasa recta, considerada una zona de debilidad del borde mesentérico del intestino delgado. Los divertículos se clasifican en congénitos: divertículo de Meckel (0.3-3%) y adquiridos: divertículos del borde interno de la segunda porción del duodeno (2-20% a la autopsia, según los métodos de búsqueda), constituidos por las tunicas serosa y mucosa del intestino (1%).

Los falsos divertículos, o pseudodivertículos, son adquiridos y se caracterizan por estar solo formados por dos capas intestinales (mucosa y submucosa) que se hernian a través de la capa muscular en puntos débiles, normalmente donde *la vasa vasorum* penetra en la pared intestinal. Por consiguiente, se encuentran en el borde mesentérico del intestino delgado. Los divertículos verdaderos contienen la

totalidad de las capas del intestino y se localizan en el borde anti-mesentérico del intestino; el divertículo de Meckel congénito es el único ejemplo.

Divertículo de Meckel

Resulta de la obliteración incompleta del conducto onfalomesentérico, su localización más frecuente es ileal, 60 a 80 cm de distancia de la válvula ileocecal, en el borde antimesentérico. La mucosa intradiverticular es ileal (45%) o heterotópica (gástrica en 85% de los casos). Está vascularizado por una rama terminal de la arteria mesentérica superior.

Circunstancias del diagnóstico

El divertículo de Meckel suele cursar asintomático y su descubrimiento es fortuito, al momento de una apendicectomía. Puede manifestarse por complicaciones que sobrevienen más frecuentemente antes de los dos primeros años de vida, aunque puede suceder también en el adulto joven.

Complicaciones del divertículo de Meckel

Sangrado digestivo macroscópico o microscópico.

- Oclusión intestinal (invaginación intestinal aguda, vólvulo sobre el divertículo).
- Pseudoapendicitis aguda (diverticulitis).
- Peritonitis generalizada (perforación en peritoneo libre con neumoperitoneo)
- Absceso (perforación en peritoneo tabicado).
- Dolores abdominales postprandiales (ulceración péptica de la mucosa gástrica heterópica).
- Complicaciones tumorales (carcinoides, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma).

Métodos de diagnóstico

En caso de urgencia quirúrgica el diagnóstico se establece en el curso de la laparotomía exploradora.

- Fuera de una urgencia quirúrgica el diagnóstico puede establecerse por:
 - Tránsito intestinal que permite la visualización del divertículo cuando lo realizan manos expertas.
 - Gammagrafía con pernectato de tecnecio 99, con estimulación por pentagastrina, positiva en caso de heterotopia gástrica.
 - Enteroscopia con doble balón o estudio mediante cápsula endoscópica, muy útiles para tomar biopsias y determinar la existencia de mucosa heterotópica.
- Los exámenes pueden no establecer el diagnóstico y en ocasiones puede ser necesaria una laparotomía.

Tratamiento

En caso de descubrimiento fortuito no es necesario el tratamiento; un estudio basado en población refiere que la posibilidad de por vida de una complicación que requiera tratamiento quirúrgico es aproximadamente del 6.4%.

- En caso de síntomas, el tratamiento es la resección del divertículo mediante engrapadora automática, o mediante sección y sutura a mano.

Divertículos del intestino proximal

Los divertículos del duodeno (borde interno de la segunda porción) son únicos, o raramente dobles, y son un factor posible de fracaso del cateterismo retrógrado del ámpula de Vater por yuxtaposición o

El divertículo de Meckel y la duplicación del intestino delgado (muy raramente revelado a la edad adulta) dan cuadros clínicos muy parecidos.

interposición. Los raros divertículos yeyunales son generalmente múltiples.

Circunstancias del diagnóstico

Descubrimiento fortuito en un tránsito intestinal.

- Malabsorción por colonización bacteriana crónica del intestino delgado.
- Complicación (hemorragia, perforación, oclusión, diverticulitis aguda, afectación biliopancreática).

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico es radiológico, endoscópico (duodenoscopia, enteroscopia asistida por dispositivos, cápsula endoscópica) y algunas veces quirúrgico.

- Las causas son múltiples (**Cuadro 10.1**), en los sujetos de edad avanzada la diverticulosis del intestino delgado puede ser “fisiológica”.

Tratamiento

En caso de complicación el tratamiento es una resección intestinal segmentaria.

- En ausencia de complicaciones, pero en caso de colonización bacteriana del intestino delgado, tratamiento antibiótico.

Divertículos yeyuno ileales

Demasiado raros y poco abundantes. Generalmente son asintomáticos o con síntomas asociados con sobrecrecimiento bacteriano; incluso hasta el 10% pueden tener complicaciones que incluyen obstrucción del intestino delgado, sangrado diverticular y diverticulitis. La diverticulitis aguda del intestino delgado puede complicarse con absceso, perforación o fístula enterocutánea, que podrán requerir de tratamiento quirúrgico.

Divertículos del colon

Un divertículo es una protuberancia similar a un saco de la pared del colon. Los divertículos aparecen en puntos de debilidad bien definidos de la pared colónica, que corresponden al lugar donde

Cuadro 10.1. Diagnóstico etiológico de los divertículos múltiples del intestino delgado.

Etiología	Diagnóstico de presunción	Diagnóstico de certeza
Esclerodermia	<ul style="list-style-type: none"> Signos cutáneos (esclerodactilia, síndrome de Raynaud, disminución de la apertura bucal) Signos digestivos asociados /reflujo gastroesofágico, incontinencia fecal) 	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos anti-Scl 70 Manometría esofágica Biopsia cutánea o esofágica
Pseudoobstrucción intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes clínicos Manometría del intestino delgado 	
Intestino delgado radiado	<ul style="list-style-type: none"> Antecedente de radioterapia Aspecto radiológico del intestino delgado 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsias yeyunales e ileales
Mesenterio retráctil	<ul style="list-style-type: none"> Aspecto en la tomografía 	* Biopsia del mesenterio mediante laparoscopia
Idiopáticos	<ul style="list-style-type: none"> Adulto mayor Hallazgo casi siempre fortuito 	<ul style="list-style-type: none"> Negatividad de la investigación etiológica

los vasos rectos penetran en la capa muscular circular del colon. Un divertículo colónico típico es un divertículo “falso” o de pulsión, en el que la mucosa y la submucosa se hernian a través de la capa muscular, cubierta solo por serosa. La diverticulosis simplemente describe la existencia de divertículos, que pueden ser asintomáticos o complicados. La enfermedad diverticular del colon es una diverticulosis clínicamente significativa y sintomática. Los síntomas diverticulares pueden deberse a hemorragia diverticular, enfermedad diverticular sintomática no complicada, diverticulitis o colitis segmentaria asociada con diverticulosis, es una enfermedad adquirida cuya prevalencia aumenta con la edad (50% a los 80 años), quizá ligada a una dieta pobre en fibra. La topografía preferencial es el sigmoide (80 a 85%) y el colon izquierdo. Los divertículos del colon derecho, frecuentemente únicos o poco abundantes. En Asia, la diverticulosis es predominantemente en el hemicolon derecho y son responsables de manifestaciones hemorrágicas; tienen tal vez origen genético, y aunque pueden aparecer en todo el colon, es menos frecuente (menos del 10%).

Circunstancias del diagnóstico

Descubrimiento fortuito (enema baritado, colonoscopia, tomografía abdominal) en general por estreñimiento o síndrome de intestino irritable.

- Por complicaciones favorecidas por la toma de antiinflamatorios no esteroideos.
- Diverticulitis aguda no complicada, de frecuencia mal conocida, un gran estudio retrospectivo en Estados Unidos reportó incidencia de 4%.

Diverticulitis aguda complicada (10-20%):

- Perforación

- Absceso pericólico
- Peritonitis generalizada
- Fístulas (10% de las diverticulitis), sobre todo colovesicales
- Hemorragia (3 a 5% de las diverticulitis), con mucha frecuencia masivas
- Estenosis esencialmente sigmoidea debida a diverticulitis repetidas
- Obstrucción colónica

Métodos de diagnóstico

Diverticulitis aguda no complicada: (85%)

- Signos clínicos: dolor en fosa iliaca izquierda, fiebre, en ocasiones trastornos del tránsito intestinal
- Signos biológicos: leucocitosis con elevación de polimorfonucleares y PCR a menudo mayor de 50 mg/dL
- Colonoscopia generalmente contraindicada en el episodio agudo por riesgo de perforación, pero prudente en caso de duda con inflamación de la base de los divertículos, algunas veces con material purulento. Se recomienda una colonoscopia electiva, una vez resuelto el cuadro agudo, para escrutinio de adenomas y tumores.
- Tomografía computada: es el estudio de elección para el diagnóstico, muy confiable en el estado de diverticulitis aguda o complicación; permite, en algunos casos, dirigir el drenaje percutáneo de un absceso.

Tratamiento

Diverticulosis asintomática: la fibra dietética se asocia con una disminución del riesgo de enfermedad diverticular sintomática.

Diverticulitis aguda no complicada: el tratamiento puede ser ambulatorio con dieta líquida inicial y posterior a tres días, blanda, analgésicos y tratamiento con antibiótico (fluoroquinolona asociada con metronidazol o la combinación de amoxicilina-clavulanato), durante 7 a 10 días.

Diverticulitis aguda complicada: el tratamiento debe ser intrahospitalario con suspensión de la alimentación oral, soluciones parenterales y antibiótico de inicio parenteral contra anaerobios y bacilos gram-negativos (cefalosporina de tercera generación o aminoglucósido si existe alergia a la penicilina, asociado con metronidazol) y analgésicos; después relevar por un antibiótico oral del mismo tipo hasta completar 10 a 14 días.

- En caso de fracaso del tratamiento médico o de un absceso será necesario valorar el tratamiento quirúrgico. La elección de la técnica depende, en gran medida, del grado de contaminación peritoneal según lo evaluado por el sistema de Clasificación de Hinchey (**Cuadro 11.2**): en donde las etapas III y IV requieren tratamiento quirúrgico con resección del segmento digestivo afectado, doble ostomía, drenaje y restablecimiento de la continuidad en un segundo tiempo entre uno y tres meses después, dependiendo del estado general y nutricional del enfermo. Un absceso sigmoideo (Hinchey I y II) puede, a veces, ser tratado sin cirugía de acuerdo con las guías más recientes, con antibiótico solo o asociado con la punción percutánea del absceso guiada por tomografía o ultrasonido. En el caso de cirugía esta podría ser con resección, lavado y anastomosis primaria. (**Cuadro 11.3**). La edad del paciente no es un factor para decidir el tratamiento quirúrgico, siempre y cuando se realice su apropiada valoración de riesgo quirúrgico.

Neumatosis quística intestinal

Afección rara, caracterizada por múltiples quistes gaseosos en la pared del intestino delgado, colon,

Cuadro 11.2. Clasificación de Hinchey: extensión de diverticulitis aguda.

Etapas	Descripción
I	Absceso pericólico ó mesentérico
II	Absceso pélvico tabicado
III	Peritonitis purulenta generalizada
IV	Peritonitis fecal generalizada (perforación intestinal)

La radiografía (enema baritado o con medio hidrosoluble) no permite diferenciar una diverticulosis de una diverticulitis, mientras que la tomografía computada sí permite el diagnóstico diferencial.

Episodios de diverticulitis aguda anteriores pueden no dejar ninguna secuela aparente al momento de una intervención quirúrgica ulterior.

estómago, mesenterio o epiplón. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y, quizá, nunca acudan a la atención clínica. Es primaria (15%) o secundaria (85%), puede estar asociada con daño pulmonar (bronconeumopatía crónica obstructiva) o digestivo (estenosis del píloro, enfermedad inflamatoria intestinal, resección quirúrgica, estudio endoscópico). Hay tres posibles mecanismos:

- Disección de gas en la pared del tubo digestivo después de un traumatismo (rectoscopia, por ejemplo).
- Invasión de la pared por bacterias anaerobias productoras de gas.
- Producción endoluminal excesiva o defecto de consumo de hidrógeno por la fermentación de hidratos de carbono

Circunstancias del diagnóstico

Descubrimiento fortuito por síntomas inespecíficos (dolor abdominal, rectorragia, diarrea).

- Descubrimiento fortuito en un examen radiológico o al momento de una colonoscopia.
- Puede verse en condiciones asociadas con necrosis intestinal e indicar la necesidad de una cirugía de urgencia.

Métodos de diagnóstico

En la proyección simple abdominal pueden encontrarse pequeñas claridades gaseosas diseminadas o agrupadas de manera segmentaria, algunas veces neumoperitoneo (9%).

- En los exámenes baritados claridades gaseosas. El aspecto radiológico es típico si los quistes son múltiples, predominan en el colon izquierdo, sin localización rectal; sin embargo, puede ser engañoso.
- En la endoscopia pequeñas masas redondas, suaves, pálidas, protruyendo a la luz y que se hundan con la biopsia.

Cuadro 11.3. Diagnóstico etiológico de los divertículos múltiples del intestino delgado.

Etiología	Diagnóstico de presunción	Diagnóstico de certeza
Esclerodermia	<ul style="list-style-type: none"> Signos cutáneos (esclerodactilia, síndrome de Raynaud, disminución de la apertura bucal) Signos digestivos asociados (reflujo gastroesofágico, incontinencia fecal) 	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos anti-Scl 70 Manometría esofágica Biopsia cutánea o esofágica
Pseudobstrucción intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes clínicos Manometría del intestino delgado 	
Intestino delgado radiado	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de radioterapia Aspecto radiológico del intestino delgado 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsias yeyunales o ileales
Mesenterio retráctil	<ul style="list-style-type: none"> Aspecto en la tomografía 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsia del mesenterio mediante laparoscopia
Idiopáticos	<ul style="list-style-type: none"> Adulto mayor Hallazgo generalmente fortuito 	<ul style="list-style-type: none"> Negatividad de la investigación etiológica

- En tomografía computarizada abdominal: colecciones circunferenciales (quísticas) de aire adyacentes a la luz del intestino.

Tratamiento

En caso de enfermedad asociada los quistes desaparecen espontáneamente con el tratamiento.

- En el curso de formas sintomáticas se proponen dos tratamientos: antibiótico (fluoroquinolonas, por ejemplo) u oxígeno, ya sea nasal (6 L/min) durante algunos días (normalmente es suficiente) o, en caso de fracaso, tratamiento en la cámara hiperbárica.
- La cirugía debe reservarse para pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento médico o con complicaciones: obstrucción intestinal, perforación, peritonitis e intestino necrótico.

Una formación cólica polipoide o quística que se borra con la biopsia es muy evocadora de una neumatosis quística cólica.

La oxigenoterapia nasal es un tratamiento eficaz de la neumatosis quística intestinal.

Circunstancias del diagnóstico

Clínicas: distensión abdominal, también pueden tener náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y, paradójicamente, diarrea.

- Radiológica:** (proyección simple abdominal, tomografía axial computada): distensión cólica predominantemente derecha, grandes concentraciones de líquidos.

Métodos de diagnóstico

Diagnóstico de eliminación que se establece después de haber excluido un obstáculo orgánico colónico o locorregional, ya sea por un enema con material hidrosoluble a baja presión o tomografía axial computada.

Tratamiento

Ante el riesgo de isquemia colónica y perforación, los pacientes con pseudobstrucción colónica aguda deben vigilarse cuidadosamente con exámenes físicos seriados y radiografías abdominales simples cada 12 a 24 horas para evaluar el diámetro del colon. Además, pruebas de laboratorio cada 12 a 24 horas, incluido un recuento sanguíneo completo y electrolitos.

- Diámetro del ciego en la proyección simple abdominal menor de 12 cm: tratamiento mé-

Anomalías intestinales motrices

Síndrome de Ogilvie del colon (pseudobstrucción colónica aguda)

Es una forma distinta de dilatación colónica que sobreviene en ausencia de una causa mecánica o anatómica subyacente. Por lo general, se limita al ciego y al colon ascendente con transición cerca de la flexura esplénica. Su fisiopatología se desconoce; es más frecuente en adultos mayores con múltiples comorbilidades subyacentes en 80 a 90% de los casos (trastornos metabólicos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad neurológica, cáncer metastásico), pero también puede aparecer en pacientes previamente sanos luego de una lesión traumática, intervención quirúrgica o embarazo.

dico inicial conservador por 48 a 72 h. Si no hay respuesta intentar con inhibidores de la colinesterasa, como la neostigmina (2 mg IV), teniendo en cuenta los efectos secundarios de bradicardia y broncoconstricción o agentes farmacológicos que aumentan la motilidad colónica como la cisaprida (30 mg/día).

- Tratamiento endoscópico (colonoscopia con aspiración asociada y, en algunos casos, considerar la colocación de una sonda de descompresión). El éxito inmediato es de 70%, las recidivas de 25%, y puede fracasar en 10 a 20% de los casos. En series de casos, la descompresión colonoscópica sola es el tratamiento definitivo en menos del 50% de los pacientes pero, con la colocación concurrente de un tubo de descompresión, se han informado tasas de éxito del 88%.
- Finalmente se sugiere la descompresión quirúrgica (con cecostomía si es posible o colecotomía) para pacientes con diámetro del ciego mayor de 12 cm, en la proyección simple abdominal o que fracasan a la terapia endoscópica y farmacológica y para en quienes la exploración, el lavado o el drenaje de la cavidad peritoneal están indicados para el tratamiento de una perforación colónica.

Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática

La pseudoobstrucción intestinal crónica es una enfermedad de la motilidad del intestino delgado; puede asociarse con anomalías motrices de la totalidad del aparato digestivo. Esta afectación se caracteriza por episodios recidivantes de suboclusión intestinal, variables en frecuencia, intensidad y duración, e interrupción con periodos de diarrea. En los episodios subocclusivos existe una dilatación del intestino delgado y algunas veces del colon, asociada con grandes concentraciones de líquidos, pero en los exámenes morfológicos y la laparotomía no se encuentran obstáculos orgánicos.

La mayoría de las pseudoobstrucciones intestinales crónicas se asocian con afecciones generales o puramente digestivas (**Cuadro 11.4**); en el primer caso se les denomina secundarias. Si no se asocian con otras causas se denominan idiopáticas. La patogenia de la pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática es mal conocida. Está ligada ya sea a daño del músculo liso digestivo (miopatía visceral digestiva) o a daño del sistema nervioso intrínseco del tubo digestivo (neuropatía visceral digestiva). Su clasificación es todavía fragmentaria.

Una dilatación cecal superior a 12 cm es, en principio, una indicación quirúrgica en el síndrome de Ogilvie, pero el terreno limita mucho el recurso de la cirugía.

Circunstancias del diagnóstico

Dolor abdominal (74%).

- Vómitos repetidos (83%).
- Estreñimiento (36%).
- Distensión intestinal y niveles hidroaéreos en la proyección simple abdominal (57%).
- Episodios oclusivos pudiendo conducir a laparotomías blancas: las bridas como secuelas a éstas son la fuente de temibles dificultades diagnósticas ulteriores.
- Diarrea con malabsorción (colonización bacteriana crónica del intestino delgado 30%).
- Alternancia de diarrea-estreñimiento.

Métodos de diagnóstico

Eliminar un obstáculo orgánico (colonoscopia, tránsito intestinal, laparoscopia si la duda persiste). Buscar argumentos en favor de trastornos de la motilidad del intestino delgado.

- Radiológicos: dilatación del intestino delgado, incluso del colon, divertículos.
- Manométricos (registro en ayuno y después de comer): ausencia o desorganización de los complejos motores migratorios, anomalías cualitativas de la fase III del complejo motor migratorio, ausencia de respuesta motriz a la comida.
- Buscar anomalías motrices asociadas: manometría esofágica, manometría ano rectal, vaciamiento gástrico gamagráfico.
- Histológicos: anomalías de plexos mientéricos, músculo liso, o ambos, en las biopsias transmurales del intestino delgado bajo laparoscopia. (Inmunohistoquímica).
- Eliminar una pseudoobstrucción secundaria. **Cuadro 11.5.**

Cuadro 11.4. Conducta a seguir ante una sigmoiditis aguda complicada.

Patología	Síntomas	Exámenes complementarios	Tratamiento
Absceso perisigmoideo	Apendicitis izquierda	Ultrasonido abdominal, tomografía axial computada, o ambos	Quirúrgico (sigmoidectomía en 1 o 2 tiempos). La punción percutánea es una alternativa
Peritonitis sigmoidea	Peritonitis	Proyección simple abdominal (neumoperitoneo), colon por enema con hidrosolubles (fuga del medio de contraste)	Quirúrgico (sigmoidectomía en 2 tiempos)
Estenosis sigmoidea	Oclusión cólica aguda o subaguda	Colonoscopia, enema baritado	Quirúrgico (sigmoidectomía en 1 tiempo)
Fístula colovesical	Pneumatúria Infecciones urinarias de repetición	Cistoscopia, enema baritado	Quirúrgico (sigmoidectomía en 1 tiempo + curación de la fístula)
Hemorragia baja	Rectorragia masiva	Colonoscopia, arteriografía selectiva	Endoscópico, radiológico o quirúrgico

Cuadro 11.5. Etiología de las pseudobstrucciones intestinales crónicas.

Etiología	Sospechada por	Confirmada por
Medicamentos - fenotiazinas - tricíclicos - Anti-parkinsonianos - Gangliopléjicos - Clonidina	Interrogatorio	Reversibilidad con la suspensión del medicamento
Colagenosis LEAD, esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis	Cuadro clínico	Biopsias de localizaciones extradigestivas, autoanticuerpos
Amiloidosis	Proteinuria, neuropatía periférica o autonómica	Biopsia rectal profunda
Hipotiroidismo	Cuadro de mixedema	T3, T4, TSH
Diabetes	Glucosuria, neuropatía periférica o autonómica	Glucemia en ayuno y posprandial
Hipoparatiroidismo	Hipocalcemia	Dosificación de la PTH, estudio fosfocálcico
Enfermedad de Parkinson	Examen clínico	-
Enfermedad de Hirschsprung	Examen clínico y manometría anorrectal	Biopsias rectales profundas
Enfermedad de Chagas	Origen geográfico (Brasil)	Biopsias profundas esofágicas o cólicas
Enfermedades neurológicas (disautonomía familiar, distrofia miotónica, distrofia muscular progresiva)	Antecedentes familiares, examen clínico	Biopsias neuromusculares
Estado psicótico	Oftalmoplejia Ptosis	Resonancia magnética: leuco-encefalitis Biopsia yeyunal tras mural
Síndrome de POLIP	Neuropatía periférica o miopatía Hiperlactacidemia	Neuropatía axonal o desmielinizante ± miopatía

Síndrome de POLIP

Entre las pseudobstrucciones idiopáticas el “síndrome de POLIP” (MNGIE o encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal) se individualizó recientemente. Se asocia con pseudobstrucción, polineuropatía, of-

talmoplejia externa y leucoencefalopatía. En un porcentaje importante de casos este síndrome se asocia con citopatía mitocondrial (enfermedad ligada a anomalías innatas del genoma de ciertas mitocondrias). La sospecha de este síndrome deberá ser sistemática ante toda pseudobstrucción aparentemente idiopática e implica:

- Búsqueda de afectación neurológica: prueba Lancaster (oftalmoplejía).
- Electromiografía (polineuropatía asintomática).
- Tomografía o mejor resonancia magnética cerebral (encefalopatía).

Búsqueda de una citopatía mitocondrial:

- Hiperlactacidemia.
- Estudio histológico de una biopsia muscular (deltoides) con tricromo de gomori, con estudio en microscopía electrónica de las mitocondrias o técnicas histoenzimológicas necesitando de muestras congeladas.

Tratamiento

En caso de episodio oclusivo: tratamiento sintomático (suspensión de la alimentación, aspiración gástrica).

- En caso de malabsorción por contaminación bacteriana: tratamiento con antibiótico.

En caso de náuseas, vómitos, estreñimiento, episodios suboclusivos mínimos, se puede proponer:

- Cisaprida 10 a 30 mg., 3 veces por día al momento de las comidas.
- Eritromicina 250 mg, 3 veces al día.
- Octreotida 50 a 100 µg, subcutáneos por día.
- En algunos casos muy sintomáticos y rebeldes al tratamiento se puede proponer una resección intestinal segmentaria. El trasplante intestinal está indicado en pacientes en los que la nutrición parenteral a largo plazo no puede iniciarse o continuarse de manera segura.

Fecaloma

Muy frecuente y, en general, ignorado, especialmente en sujetos con pérdida de la autonomía o de edad avanzada que viven en instituciones de retiro.

Etiología

Las causas son frecuentemente intrincadas; deben buscarse si el estado del enfermo lo permite:

- Psicosis y sus tratamientos (antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas).
- Antihipertensivos (bloqueadores de los canales del calcio).

- Diuréticos (hipocalemia, deshidratación).
- Sucralfato, hierro, antiácidos que contienen aluminio.
- Enfermedad de los laxantes suspendidos bruscamente.
- Inmovilización en cama, alimentación defec-tuosa, pobre en fibras.
- Insuficiencia renal y su tratamiento.
- Cánceres (estenosis, opiáceos, quimioterapias, decúbito, hipercalcemia).
- Enfermedades neurológicas complicadas por la debilidad muscular y el clinostatismo.

Circunstancias del diagnóstico

Inicio frecuentemente insidioso en un sujeto de riesgo.

- Estreñimiento reciente o recientemente agrava-do.
- Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal.
- Diarrea paroxística e incontinencia fecal.
- Trastornos urinarios.
- Fiebre elevada, trastornos del ritmo cardiaco, polipnea.

Métodos de diagnóstico

Tacto rectal, pero el fecaloma se puede localizar en cualquier lugar del colon (no descartar, sobre todo en edad avanzada, un cáncer colónico estenosante).

- Proyección simple abdominal si el tacto rectal es normal.
- Enema con material hidrosoluble en caso de duda.

Complicaciones

Incontinencia fecal, ante todo.

- Oclusión colónica por obstrucción.
- Ulceración estercorácea que sangra y que muy raramente se perfora.
- Perforación diastática del colon derecho.
- Prolapso rectal.

Tratamiento

Preventivo

Aporte adecuado en fibras alimentarias.

- Ejercicio físico.
- Tratamiento de enfermedades subyacentes.
- Supresión de tratamientos inútiles.

- Bajar el asiento de los escusados.
- Biorretroalimentación.
- Mucílagos y laxantes osmóticos con prudencia.
- Medicamentos específicos para acelerar el tránsito colónico (prucaloprida o linaclotida).
 - Tratamiento curativo:
 - Fragmentación y extracción manual.
 - Enemas, raramente eficaces al inicio, y supositorios en la continuación.
 - Si la impactación es alta inyección por sonda *in situ* bajo radioscopia de producto de contraste hipertónico.
 - En ausencia de obstrucción completa dos litros de solución de polietilenglicol pueden ser eficaces.
 - En caso de fracaso completo la cirugía puede ser la única posibilidad, pero tiene mortalidad elevada; la operación a realizar es una colectomía subtotal con anastomosis íleo-rectal.

Síndrome de intestino irritable

El síndrome de intestino irritable es un trastorno crónico, a menudo debilitante, y muy prevalente en las enfermedades de la interacción intestino-cerebro (anteriormente denominados trastornos gastrointestinales funcionales). En la práctica clínica, el síndrome de intestino irritable se caracteriza por síntomas de dolor abdominal recurrente y trastornos de la defecación. Afecta del 15 al 20% de la población, cuya minoría (20 a 30%) acude a consulta; el predominio femenino es claro. Puede iniciar a cualquier edad pero generalmente ocurre en los adultos jóvenes.

Circunstancias del diagnóstico

El inicio de los trastornos es de larga evolución, con o sin periodos asintomáticos.

- Dolor abdominal (90%) con características muy variables de un sujeto a otro, en general de tipo cólico con intensidad variable y exacerbaciones periódicas. Algunos elementos son evocadores pero inconstantes: ausencia de dolor nocturno y alivio del dolor después de la emisión de heces o gas.
- Trastornos del tránsito intestinal (90%) para los que se distingue la forma con estreñimiento predominante (incluyendo las “falsas dia-

La falsa diarrea y la incontinencia fecal de un sujeto de edad avanzada son, frecuentemente, traducción de un fecaloma.

El fecaloma debe ser prevenido más que tratado.

reas”) y la forma con diarrea motriz en 25% de los casos. Sensación de evacuación incompleta.

- Sensación de distensión abdominal, raramente objetiva, sensación de bloqueo, o a la inversa, de exceso de gas intestinal.
- Otros trastornos frecuentemente asociados son: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, dolor torácico no cardíaco y trastornos psiquiátricos que incluyen depresión mayor, ansiedad y somatización; astenia con predominio matutino, migraña, dismenorrea, dispareunia, signos funcionales urinarios sin infección.
- Examen clínico, incluida la rectosigmoidoscopia, negativos.

Algunos elementos son muy evocadores del diagnóstico: cronicidad de los síntomas, dificultad de expresión de dichos síntomas, ausencia de afectación del estado general, síntomas desencadenados con algunos alimentos o estrés, medicaciones múltiples (a menudo utilizadas y suspendidas a voluntad). Es frecuente que la persona sea obsesiva. La hipocondría y la histeria provocan grandes dificultades terapéuticas. No debe ser menospreciado un estado depresivo.

Métodos de diagnóstico

Son muchos los clínicos que han intentado establecer criterios diagnósticos, con más o menos éxito. Después de los criterios de Manning se han utilizado los criterios de Roma, que se revisan periódicamente, para fines clínicos y de investigación. **Cuadro 11.6**

La evaluación inicial en todos los pacientes con sospecha de síndrome de intestino irritable incluye historial y examen físico, con pruebas limitadas para evaluar las características de alarma relacionadas con enfermedades orgánicas.

- En todos los pacientes con sospecha de síndrome de intestino irritable debe efectuarse conteo sanguíneo completo y una detección de cáncer colorrectal apropiada para la edad, especialmente en los pacientes más o menos mayores de 45 años.

Cuadro 11.6. Criterios de Roma IV del síndrome de intestino irritable.

Síntomas permanentes o recidivantes por al menos 3 meses

- Dolor abdominal recurrente, al menos 1 día a la semana, en promedio en los últimos tres meses asociado con dos o más de los criterios siguientes:
 - Relacionado con la evacuación
 - Asociado con un cambio en la frecuencia de la evacuación
 - Asociado con cambio en la forma (aparición) de las evacuaciones
- Subtipos de síndrome de intestino irritable:
 - Con estreñimiento predominante: más de 25% de las evacuaciones de tipo 1 o 2 de Bristol y menos del 25% tipo 6 o 7
 - Con diarrea predominante: más del 25% de las evacuaciones de tipo 6 o 7 de Bristol y menos del 25% tipo 1 o 2
 - Con hábito intestinal mixto: más del 25% de heces tipo 1 o 2 de Bristol y más del 25% con heces tipo 6 o 7
 - No clasificable: hábito intestinal no clasificable

- En pacientes con diarrea predominante se pueden efectuar las siguientes pruebas:
 - Calprotectina fecal o lactoferrina fecal
 - Prueba de heces para *Giardia*
 - Pruebas serológicas para la enfermedad celíaca.
- Concentraciones de proteína C reactiva solo si no se pueden determinar la calprotectina fecal y lactoferrina fecal
- Las características de alarma relacionadas con enfermedad orgánica subyacente incluyen:
 - Edad de inicio después de los 50 años.
 - Sangrado rectal o melena o diarrea nocturna o dolor abdominal progresivo o Pérdida de peso inexplicable
 - Anormalidades de laboratorio (por ejemplo, anemia por deficiencia de hierro, proteína C reactiva elevada o calprotectina / lactoferrina fecal)
 - Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer colorrectal. En los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico para el SII y no tienen características de alarma, no se efectúa rutinariamente ninguna prueba adicional más allá de la evaluación inicial.

Diagnóstico diferencial

Pensar en algunas equivocaciones clásicas:

- Intolerancia a la lactosa.
- Toma de laxantes.
- Enfermedad celíaca.

- Enfermedad de Crohn, localizada por lo general en íleon terminal.
- Manifestación tardía de radiación de Intestino delgado.
- Cáncer de colon y recto.

Tratamiento

Una relación médico-paciente adecuada y la continuidad son fundamentales para la atención de todos los pacientes con síndrome de intestino irritable. En pacientes con síntomas leves e intermitentes se sugiere iniciar con la revisión del estilo de vida y modificación de la dieta (por ejemplo, exclusión de alimentos que producen gas, dieta baja en oligo-, di- y monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), y en casos seleccionados, evitar la ingesta de lactosa y gluten). Se aconseja un ensayo de *psyllium* en pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante.

- Síntomas moderados a severos, que afectan su calidad de vida. El tratamiento farmacológico debe basarse en el síntoma predominante, con cambios incrementales en la terapia a intervalos de dos a cuatro semanas.
- En pacientes con síndrome de intestino irritable asociado con estreñimiento, que no mejoran con *psyllium*, se recomienda el polietilenglicol y lubiprostone o linaclotida en quienes tienen síntomas de estreñimiento resistentes los laxantes osmóticos.
- En pacientes con dolor abdominal debido al síndrome de intestino irritable se indican antiespasmódicos según sea necesario, con anti-depresivos en quienes tienen dolor abdominal persistente a pesar de los antiespasmódicos, sobre todo con depresión asociada.
- En pacientes con diarrea como síntoma predominante, se indican antidiarreicos como tratamiento inicial y los sequestradores de ácidos biliares como terapia de segunda línea, (50% de los pacientes con diarrea funcional y síndrome de intestino irritable tienen mala absorción de ácidos biliares). En virtud del beneficio modesto con seguimiento a corto plazo demostrado en los ensayos con rifaximina, se sugiere no prescribir antibióticos de forma rutinaria en pacientes con síndrome de intestino irritable, aunque puede intentarse un curso de rifaximina de dos semanas para pacientes con síntomas moderados a severos, sin estreñimiento, particularmente en quienes tienen distensión abdominal, que no han respondi-

do a otras terapias, incluida una dieta baja en FODMAP, secuestradores de ácidos biliares, antiespasmódicos y antidepressivos tricíclicos. La rifaximina tiene un papel preponderante en el tratamiento del síndrome de intestino irritable posinflamatorio, que suele ocurrir luego de una gastroenteritis infecciosa o bien, después del tratamiento con otros antibióticos.

- Los pacientes con síntomas resistentes deben reevaluarse minuciosamente, con atención específica en el tipo de síntoma persistente, el grado en que los síntomas han cambiado, el cumplimiento con el tratamiento y de cualquier característica de alarma.

Enterocolitis pericriptica por eosinófilos

Se trata de una afección intestinal microscópica, de individualización reciente, que se distingue de la gastroenteritis por eosinófilos por la ausencia de terreno atópico y por anomalías histológicas particulares.

Circunstancias del diagnóstico

Predominio femenino, edad media de 49 años (23-72).

- Diarrea crónica, acuosa, no sangrante, continua o intermitente, de tipo secretor, con evacuaciones cotidianas numerosas (11 ± 1) y un peso de las heces elevado (600 ± 180 g/día).
- Algunas veces dolor abdominal de tipo cólico.
- Estado general conservado, algunas veces adelgazamiento moderado.
- Asociación frecuente con una afección del tejido conectivo (50%): esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Los exámenes de laboratorio son normales o poco alterados. Existe una hipereosinofilia sanguínea en 40% de los casos, de 600 a 3500/ μ L.

Métodos de diagnóstico

La duodenoscopia y la ileoscopia muestran una mucosa de aspecto normal.

- Solo las biopsias duodenales, ileales, cólicas, sobre todo rectales, sistemáticas, múltiples y escalonadas permiten establecer el diagnóstico: revestimiento epitelial normal; infiltrado inflamatorio por células mononucleadas y eosinófilos, localizada a nivel de la parte profun-

El diagnóstico del síndrome de intestino irritable descansa en datos clínicos, en los pacientes con características de alarma debe descartarse enfermedad orgánica con estudios de laboratorio e imagen, incluyendo una colonoscopia normal.

da de la lámina propia y de la capa muscular de la mucosa; la arquitectura de las criptas se encuentra conservada.

Tratamiento

La evolución puede ser espontáneamente favorable, pero esta eventualidad parece rara. Los antibióticos y los tratamientos antiparasitarios no tienen efecto. Los enlentecedores del tránsito pueden ser eficaces. De hecho, el tratamiento descansa en los corticoides, algunas veces asociados con inmunosupresores (azatioprina). Estos son eficaces en más del 70% de los casos.

- Después del tratamiento se puede notar una regresión completa del infiltrado pericriptico de eosinófilos.

Enfermedad celiaca

Enteropatía crónica resultante de la incapacidad de tolerar la gliadina, fracción soluble en alcohol del gluten, proteína que se encuentra en el trigo, centeno y cebada y que, al ser ingerida por los enfermos con el padecimiento hay una respuesta inflamatoria mediada inmunológicamente que daña la mucosa intestinal que deriva en maldigestión, malabsorción de nutrientes, lesiones histológicas características pero no específicas del intestino delgado proximal y una respuesta clínica favorable a la dieta sin gluten. Casos familiares de enfermedad celíaca se manifiestan en 3.6 a 20% de los casos, pero lo más frecuente es que sean asintomáticos. En los niños, el inicio ocurre 2 a 4 meses después de la introducción de harinas en la alimentación. En el adulto las manifestaciones pueden aparecer a cualquier edad, pero es frecuente encontrar síntomas desde la infancia. Aunque se consideraba rara en México, en la última década se ha generado información relevante respecto a su epidemiología y se estima que entre 800,000 y 1,000,000 de mexicanos podrían padecerla.

Circunstancias del diagnóstico

Las manifestaciones son posibles a cualquier edad y consisten en:

Las biopsias intestinales y cólicas deben ser sistemáticas en caso de diarrea crónica, incluso en ausencia de lesiones macroscópicas.

- Síndrome clínico o biológico de malabsorción que, según la extensión de las lesiones del intestino delgado, puede ser mono, oligocarencial o global (anemia, osteomalacia, tetania).
- Los pacientes con enfermedad celíaca pueden tener síntomas clásicos relacionados con la malabsorción: esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias de nutrientes o vitaminas. Sin embargo, la mayoría exhibe solo problemas gastrointestinales menores, manifestaciones no gastrointestinales o son asintomáticos.
- Manifestaciones extradiigestivas no ligadas a la malabsorción, pudiendo manifestar la enfermedad o aparecer durante su evolución: dermatitis herpetiforme, neuropatía central o periférica, oligoartritis inflamatoria, neumopatía intersticial, hipoesplenismo. Pueden asociarse múltiples afectaciones autoinmunitarias (tiroiditis, diabetes, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria). Se puede observar, de igual manera, un síndrome inflamatorio inexplicable, autoanticuerpos aislados y carencia selectiva en IgA. La enfermedad celíaca se asocia en cerca de 50% de los casos con gastritis o con colitis linfocitaria.

Métodos de diagnóstico


La base para establecer el diagnóstico de enfermedad celíaca es pensar en ella en un contexto clínico apropiado. El diagnóstico de certeza incluye la combinación de historia clínica, serología y biopsia de mucosa duodenal.

- La endoscopia duodenal, (ocasionalmente yeyunal ya que ciertas enfermedades celíacas no afectan al duodeno), es el examen de primera intención con síntomas clásicos y diagnóstico muy probable o que debe excluirse. Puede incluir la instilación de azul de metileno con biopsias dirigidas en las zonas patológicas (aspecto en mosaico). El examen con magnificación confirma la atrofia vellositaria total (aspecto en mosaico) o subtotal (aspecto cerebriforme). El hallazgo fortuito o no de una ausencia de las válvulas conniventes, antes de la insuflación, es evocadora del diagnóstico.

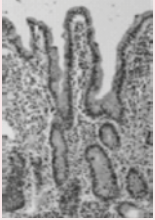
- El examen histológico muestra signos muy evocadores, pero no específicos (**Cuadro 11.7**):
 - Atrofia vellositaria total o subtotal, con alteración del revestimiento epitelial y aumento de los linfocitos intraepiteliales.
 - Hiperplasia de las criptas
 - Aumento de las mitosis
 - Infiltrado linfoplasmático del corion conteniendo eosinófilos
- Si el diagnóstico de enfermedad celíaca es poco probable se debe realizar la prueba de la D-xilosa (sensibilidad 96%) o la prueba de la permeabilidad intestinal (sensibilidad 89%).
- Los anticuerpos más sensibles y específicos para confirmar enfermedad celíaca son los anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (anti-tTg) y antiendomiso IgA con sensibilidad
 - Más de 80% y especificidad cercana a 100%; antigliadina de clase IgA puede también ser buscada antes de una eventual endoscopia. Los anticuerpos antiendomiso IgA sirven para vigilar el apego a la dieta sin gluten, que debe negativizarlos.
- Si los anti-tTg IgA son negativos, pero la sospecha de enfermedad celíaca es alta, se debe descartar deficiencia selectiva de IgA y, si se confirma, solicitar anti-tTg IgG o anticuerpos contra péptidos desaminados de gliadinas IgG (anti-PDG IgG).
- La búsqueda de antígenos HLA DQ2, positivos en 95% y HLA DQ8, positivos en 5%, podrá efectuarse en caso de duda diagnóstica persistente. Su ausencia excluye prácticamente el diagnóstico (sensibilidad mayor del 90%), pero la positividad no ayuda porque persisten en 30-40% de la población general. Es igualmente útil para excluir el diagnóstico si la dieta sin gluten está en camino y los anticuerpos antiendomiso son negativos o en personas que ya siguen dieta sin gluten y rehúsan hacerse una prueba de reto.
- El tránsito del intestino delgado es útil, sobre todo cuando se sospecha una complicación donde la topografía queda inaccesible a la endoscopia convencional, de aquí el interés de la enteroscopia asistida con dispositivos o la cápsula endoscópica.
- El diagnóstico se confirma con la dieta sin gluten cuya eficacia se evalúa con la respuesta clínica y biológica. La respuesta histológica es lenta e inconstante, al menos a nivel duodenal. Este tratamiento solo debe prescribirse cuan-

Cuadro 11.7. Clasificación de Marsh-Oberhuber.

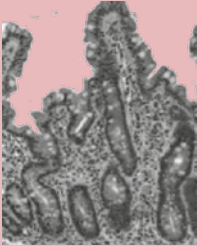
	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
Linfocitos intraepiteliales	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	<30/100
Hiperplasia de criptas	-	-	+	+	+	+	-
Atrofia de vellosidades	Preinfiltrante	Infiltrante	Infiltrante hiperplásico	Atrofia parcial	Atrofia subtotal	Atrofia total	Atrofia hipoplásica



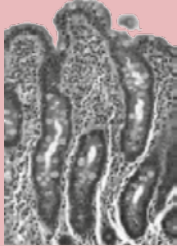
Marsh 1



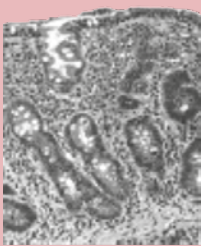
Marsh 2



Marsh 3a ;



3b;



3c

do haya criterios anatómicos de la enfermedad y no hacerlo objeto de numerosas indicaciones inaceptables.

Afecciones extraintestinales asociadas

Dermatitis herpetiforme, aftas bucales recidivantes, diabetes tipo 1, alopecia, tiroiditis, neuropatías centrales o periféricas, psicosis, oligoartritis inflamatoria, aumento aislado de transaminasas, cirrosis biliar primaria, cavitación ganglionar mesentérica, atrofia esplénica, hipoesplenismo, neumopatía intersticial, enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, colitis microscópicas, carencias selectivas de IgA, vasculitis con crioglobulinemia.

Tratamiento

Se basa en la dieta libre de gluten, que es indispensable ya que actualmente no existe ningún medicamento que evite o prevenga el daño de la mucosa

intestinal ante la exposición al gluten. Este tipo de dieta disminuye la morbilidad y mortalidad, disminuye la osteopenia, osteoporosis, anemia, riesgo de enfermedades malignas y síntomas gastrointestinales y mejora la calidad de vida de los pacientes. Esto se logra evitando el trigo y sus híbridos (como triticale, espelta y kamut), cebada, centeno e ingredientes derivados de ellos o alimentos que puedan estar contaminados por estos granos o sus derivados. Es necesario que los pacientes adopten esta dieta durante toda su vida. Sin embargo, después de la inducción de una remisión completa la tolerancia clínica y aparentemente histológica al gluten aumenta. Según el caso, esta dieta debe asociarse, al inicio, con la exclusión de la lactosa y a la corrección medicamentosa de las carencias nutricionales.

- El cumplimiento de la dieta libre de gluten se establece mediante una combinación de síntomas y serología (anti-tTg IgA o anti-PDG IgA)

o IgG). El seguimiento de los enfermos debe incluir la cuantificación de anticuerpos anti-tTg IgA al menos cada 6 meses el primer año. La respuesta a este tratamiento confirma el diagnóstico con desaparición:

- De los signos clínicos en algunos días a semanas.
- De los signos de laboratorio en algunos meses.
- De los signos histológicos de lo bajo a lo alto del intestino delgado en 6 meses a 1 año, aunque la normalización duodeno-yeyunal proximal es inconstante.
- Cuando se fracasa con la dieta sin gluten (5 a 10%), observada en el transcurso de 6 meses, una corticoterapia prolongada puede restaurar la sensibilidad a la dieta sin gluten y, si es necesario, debe prescribirse nutrición parenteral total, después de haber eliminado las situaciones siguientes:
 - Falta de apego a la dieta.
 - Imposibilidad de llevar dieta (comidas fuera de casa, medicamentos).
 - Intolerancia asociada a otras proteínas (soya).
 - Carencia de zinc.
 - Error de diagnóstico: otra causa de atrofia vellositaria subtotal (**Cuadro 11.7**); mala interpretación de las biopsias.
- El pronóstico es malo cuando existe resistencia a la dieta sin gluten.

Complicaciones

Los linfomas T del intestino delgado pueden concurrir a largo plazo con enfermedad celíaca conocida o probable, aunque se encuentre en remisión histológica. Por lo tanto, la dieta sin gluten bien seguida por más de 5 años reduce el riesgo relativo de linfoma del 78 al 17%. El linfoma puede, igualmente, descubrirse simultáneamente a la atrofia vellositaria y, entonces, casi siempre hay resistencia a la dieta sin gluten. Esta enteropatía no sensible a la dieta sin gluten será distinta de la enfermedad celíaca, incluso secundaria al linfoma.

Las otras complicaciones de la enfermedad celíaca son las siguientes:

- Carcinoma bucal, faríngeo, esofágico o del intestino delgado, cuyo riesgo relativo regresa a la normalidad después de cinco años de dieta sin gluten. El adenocarcinoma del intestino delgado ocurre algunas veces por

Cuadro 11.7. Principales causas de atrofia vellositaria intestinal.

- Enteropatía sensible al gluten
- Dermatitis herpetiforme*
- Esprúe colágeno
- Esprúe tropical
- Esprúe inclasificable
- Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca
- Intolerancia a las proteínas de la soya
- Gastroenteritis eosinofílica
- Gastroenteritis agudas y crónicas
- Infecciones parasitarias (giardiasis, coccidiosis, criptosporidiosis, estrombiloidosis)
- Desnutrición severa (*kwashiorkor*)
- Síndrome de inmunodeficiencia congénita (carencia aislada de IgA o hipogamaglobulinemia común variable)
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Reacción del injerto contra el huésped
- Enteropatía autoinmunitaria
- Medicamentos: neomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, actinomicina D
- Radioterapia
- Enfermedad de Crohn
- Enfermedad de Whipple
- Enfermedad de cadenas alpha y otros linfomas extensos intestinales
- Síndrome de Zollinger-Ellison

*Respuesta a la dieta sin gluten.

encima de la zona atrófica, pero es más frecuentemente duodenal o yeyunal

- Ulceraciones del intestino delgado (principalmente ileales), de mal pronóstico que no se previenen por la dieta sin gluten y se localizan frecuentemente en la región no atrófica.
- Cavitación ganglionar mesentérica (asociada a hipoesplenismo), frecuentemente asociada conresistencia a la dieta sin gluten.

Atrofia idiopática de vellosidades ileales

Enfermedad rara, definida por una atrofia vellositaria ileal total a subtotal, sin causa aparente.

Circunstancias del diagnóstico

Diarrea crónica por malabsorción de sales biliares, raramente con esteatorrea. La cantidad (4-30/día) y peso (370-2000 g/día) de las heces son elevados. La pérdida de peso es frecuente.

La enfermedad celíaca del adulto se diagnostica frecuentemente por trastornos mono- u oligocarenciales, las manifestaciones digestivas son discretas o ausentes.

La utilidad de prescribir una dieta sin gluten en las formas asintomáticas familiares o en las oligocarenciales puras, con el fin de prevenir un linfoma del intestino delgado, no se ha confirmado.

- Se asocia con enfermedad autoinmunitaria (Sjögren, síndrome de Raynaud y púrpura, hepatitis autoinmune, distiroidismo) o con autoanticuerpos en 50% de los casos.

Diagnóstico

Ileocolonoscopia con cromoscopia y biopsias ileales: atrofia de vellosidades, hiperplasia y ensanchamiento de las criptas, alteraciones enterocitarias discretas.

- Endoscopia esofagogastroduodenal y biopsias duodenales normales.
- Puede asociarse con colitis microscópica o colágena.
- La prueba de Schilling puede estar alterada.

Tratamiento

Colestiramina, hasta 24 g al día. Eficacia parcial o total.

- Dieta hipolipídica en caso de esteatorrea mayor de 20 g al día.

Yeyunoileítis ulcerosas no granulomatosas

Raras, de etiología desconocida, se caracterizan por ulceraciones crónicas no específicas. Diagnóstico diferencial difícil con ulceraciones secundarias, principalmente en el curso de la enfermedad celíaca o linfomas. Su pronóstico es sombrío.

Circunstancias del diagnóstico

Diarrea crónica.

- Síndrome de malabsorción.
- Enteropatía exudativa.
- Dolor abdominal frecuente.
- Complicaciones reveladoras (hemorragia digestiva, oclusión, perforación) en 30% de los casos.

Confirmación del diagnóstico

Las endoscopias alta y baja, la enteroscopia y la cápsula endoscópica pueden poner en evidencia las ulceraciones, muestran el aspecto de la mucosa interpuesta y permiten las biopsias sobre los bordes de las ulceraciones y sobre la mucosa interpuesta.

- El tránsito del intestino delgado no ofrece muchos resultados, las ulceraciones raramente son visibles. Pueden observarse estenosis o imágenes parecidas a aquellas de la enfermedad celíaca.
- Actualmente la enteroscopia asistida con balones, con toma de biopsias, y la cápsula endoscópica permiten evitar una cirugía de tipo laparotomía exploradora con enteroscopia transoperatoria y biopsias transmurales.

El examen anatomopatológico muestra:

- Ulceraciones múltiples, más o menos profundas, algunas veces reepitelizadas
- Un grado variable de atrofia vellositaria y un infiltrado inflamatorio no específico en la base de las úlceras
- A distancia de las ulceraciones una mucosa normal o con atrofia vellositaria parcial en placas

Diagnóstico diferencial

Úlceras secundarias del intestino delgado: enfermedad de Crohn, isquemia, tuberculosis, síndrome de Zollinger-Ellison, ingestión de antiinflamatorios no esteroideos, comprimidos de potasio, lesiones neoplásicas, enteritis estenosante multifocal, enfermedad celíaca, linfoma del intestino delgado.

- Es fácil establecer el diagnóstico cuando se encuentra asociada una enfermedad celíaca ulcerada ya conocida. Si ésta es desconocida los anticuerpos asociados a la enfermedad celíaca, la pertenencia al grupo HLA DQw2 y, sobre todo, la atrofia vellositaria subtotal a distancia de las úlceras permiten el diagnóstico. Las úlceras se localizan frecuentemente por debajo de la zona atrófica. La resistencia a la dieta sin gluten puede ser revertida mediante la resección del segmento ulcerado.

La dieta sin gluten, de por vida, debe ser prescrita hasta después de poner en evidencia los signos histológicos duodeno-yeyunales característicos y la eliminación de las otras causas de éstos.

- El diagnóstico de linfoma del intestino delgado en las biopsias del contorno de las úlceras y hasta en las biopsias transmurales es muy difícil. Para algunos todas las yeyunitis ulcerosas idiopáticas son el inicio de un linfoma; sin embargo, la etiología actual más frecuente, derivada de estudios de cápsula endoscópica, sería la secundaria a ingesta de antiinflamatorios no esteroides.

Tratamiento y evolución

Corticoterapia por vía parenteral, a la dosis inicial equivalente a 1 mg de prednisona. El efecto es inconstante y la recaída a la suspensión del tratamiento es habitual.

- Nutrición parenteral total.
- El pronóstico es sombrío.

Enfermedad de Whipple

Enfermedad sistémica causada por infiltración de tejidos por la bacteria grampositiva *Tropheryma whipplei*, (antes llamada *Tropheryma wippelii*), a través de una reacción del sistema inmunológico del paciente al incorporar el organismo en los macrófagos tisulares, que pueden ser fácilmente observados en la microscopía de luz con la tinción de ácido peryódico de Schiff; se observan macrófagos con inclusiones que captan la tinción y que corresponden a cuerpos bacterianos intralisosomales. Es más frecuente en hombres blancos y la edad de inicio es alrededor de los 40 años. La bacteria responsable de la enfermedad se puede observar en la microscopía electrónica y se ha desarrollado una reacción en cadena de la polimerasa para los tejidos afectados.

Circunstancias del diagnóstico

Predominio masculino neto (90%). Cánceres o de los adenomas a partir de los 45 años en ausencia de otros factores de riesgo particulares, con sensibilidad del 79% y especificidad del 94% para CRR. Su ventaja radica en no ser un método invasivo y sin complicaciones. Sin embargo, los resultados positivos requieren colonoscopia. Además, debe repetirse anualmente, tiene baja sensibilidad para adenomas avanzados y no detecta lesiones serradas.

- Signos digestivos: dolor abdominal, inicio progresivo en varios años de un síndrome de malabsorción, enteropatía exudativa, o ambos.

Signos extradigestivos:

- Poliartritis seronegativa (85%), generalmente periférica, que afecta a las grandes articulaciones, de evolución fluctuante, con remisión, en

El diagnóstico etiológico de las yeyunoileítis no granulomatosas es muy difícil.

El pronóstico de las yeyunoileítis ulcerosas no granulomatosas es generalmente fatal.

general sin secuelas, y precedida de un largo periodo de trastornos digestivos.

- Fiebre moderada, prolongada e intermitente (35%).
- Micropoliadenopatías periféricas (50%).
- Melanodermia (40%) que afecta excepcionalmente a las mucosas.
- Trastornos neurológicos de pronóstico grave, cardíacos, oculares, broncopulmonares o hepáticos; su diagnóstico es difícil en ausencia de trastornos digestivos.

Medios de diagnóstico

La endoscopia de tubo digestivo alto con biopsias es el examen de primera intención, desde que se sospecha el diagnóstico, incluso en ausencia de manifestaciones digestivas. Las biopsias deben ser múltiples, debido al carácter algunas veces discontinuo del daño y dirigidas a las lesiones o a ciegas si el aspecto macroscópico es normal.

- Las vellosidades están típicamente agrandadas, con manchas esparcidas translúcidas o amarillentas; la lámina propia está infiltrada de macrófagos que contienen inclusiones positivas a la tinción con ácido peryódico de Schiff. Los quilíferos están dilatados y contienen pequeñas gotas de grasa.
- En caso de fuerte sospecha de la enfermedad y negatividad de las biopsias intestinales se necesita biopsiar órganos afectados (ganglios periféricos o mesentéricos, encéfalo, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial) en la búsqueda de macrófagos coloreados por la tinción con ácido peryódico de Schiff.
- A nivel rectocolónico, a diferencia del intestino delgado, los macrófagos coloreados por ácido peryódico son inespecíficos y pueden ocurrir en el curso de una melanosis cólica y de la histiocitosis.

Tratamiento

Sin tratamiento, la enfermedad es mortal.

La enfermedad de Whipple debe considerarse en todos los pacientes con las cuatro manifestaciones cardinales (artralgias, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso). La sospecha del diagnóstico es más difícil en aquellos pacientes que no desarrollan síntomas gastrointestinales. En particular, debe tenerse en cuenta en pacientes con poliartritis migratoria negativa al factor reumatoide que no responde a la terapia inmunosupresora.

- Debido a la posibilidad de afectación del sistema nervioso central, incluso en ausencia de síntomas, es conveniente la prescripción de antibióticos que penetren la barrera hematoencefálica.
- El tratamiento estándar inicial es con ceftriaxona intravenosa, 2 g, una vez al día o penicilina G a dosis de 2 millones de unidades intravenosas cada 4 horas por 14 días; este tratamiento es seguido por trimetoprima-sulfametoxazol, por vía oral, 2 comprimidos cada 24 horas en 2 tomas, durante 1 año.
- Los síntomas digestivos desaparecen, generalmente, en algunas semanas con remisión histológica nula o con remisión parcial, pero la desaparición de los cuerpos bacterianos extracelulares, mediante microscopía electrónica, se produce en algunos meses. El daño neurológico puede ser mortal o dejar secuelas definitivas.
- Las recaídas suceden en 30-40% de los enfermos y son resultado de reservorios de gérmenes encefálicos. Estas han desaparecido gracias al uso de trimetoprima-sulfametoxazol, que difunde bien a través de la barrera hematoencefálica.
- En caso de intolerancia a la trimetoprima-sulfametoxazol, un régimen alternativo para la terapia de mantenimiento es la doxiciclina (100 mg vía oral, dos veces al día), en combinación con hidroxycloerquina (200 mg, vía oral tres veces al día).

Colonización bacteriana crónica del intestino delgado (SIBO)

Síndrome de malabsorción ligado a la implantación, a nivel del intestino delgado superior, de una flora polibacteriana en concentraciones superiores a 10^3 /mL, compuesta principalmente por enterobacterias y frecuentemente por bacterias anaerobias estrictas. Este síndrome es generalmente secundario a una es-

tasis intestinal, motilidad alterada o falla de los mecanismos de defensa del tubo digestivo proximal. La colonización del íleon conlleva una malabsorción de la vitamina B₁₂.

Circunstancias del diagnóstico clínico o biológico

Aparición progresiva de un síndrome de malabsorción manifestado principalmente por:

- Diarrea acuosa, inconstante
- Esteatorrea (30%)
- Pérdida de peso (30%)
- Anemia megaloblástica macrocítica por carencia de vitamina B₁₂, con folatos normales o elevados
- Otras carencias específicas más raras (hierro, triptófano)
- Deben buscarse un factor de estasis o de reflujo intestinal asociados y pensar, de inicio, en el diagnóstico. **Cuadro 11.7**

Métodos de diagnóstico

La intubación y aspiración yeyunal para estudio bacteriológico cualitativo y cuantitativo de la flora aerobia y anaerobia son el método de referencia; su disponibilidad y precio lo hacen reservado a situaciones particulares.

Las pruebas de aliento (predominantemente con carbohidratos):

- Prueba de la C¹⁴-D-xilosa (C¹⁴H₂): la más confiable para algunos, con sensibilidad de 95% y especificidad de 100%; adaptada recientemente al C¹³
- Prueba de la D-glucosa (H₂): menos sensible (80%) y menos específica (80%); sin embargo,

El daño neurológico de la enfermedad de Whipple es frecuente y constante. Es causa de recaídas luego del tratamiento con antibiótico que no atraviesa la barrera hematoencefálica, es de pronóstico grave y causa de decesos y secuelas.

Los macrófagos positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff persisten por meses o años después del tratamiento con antibiótico, pero los cuerpos bacterianos desaparecen en algunos meses.

debe ser prescrita en prioridad pues es fácil de realizar y de bajo costo

- Las pruebas funcionales de absorción intestinal (grasas fecales, prueba de la D-xilosa y la prueba de Schilling con factor intrínseco) y la aclaración de la alpha-1antitripsina se encuentran generalmente alteradas. Son indispensables para evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico, prueba esencial *a posteriori* de la exactitud del diagnóstico

Tratamiento y evolución

El tratamiento ideal es etiológico y ocasionalmente quirúrgico (como en el caso de supresión de una estenosis, asa ciega o tratamiento quirúrgico de una fístula), si es necesario, después de un tratamiento antibiótico.

- Se recomienda, inicialmente, tratamiento antibiótico para la colonización bacteriana crónica del intestino delgado con rifaximina. La cobertura antimicrobiana adecuada también puede lograrse con otras combinaciones de antibióticos. Las deficiencias de vitamina B₁₂, vitaminas liposolubles, hierro, tiamina y niacina suelen asociarse con la colonización bacteriana crónica del intestino delgado grave y requieren suplementos. En ocasiones se necesitarán cursos repetidos de antibióticos con rotación de estos.
- No existe consenso en la dosis precisa de Rifaximina. Algunos esquemas empleados son: Rifaximina 800 mg/día en tomas divididas por 4 semanas, y Rifaximina 1200 mg/día en tomas divididas por 7 días.

Las recidivas son frecuentes y representan el principal problema terapéutico. Están ligadas a la persistencia en cuanto se suspende la antibioticoterapia. Algunas veces es necesario un tratamiento de sostén, pero tiene el problema de la selección de mutantes resistentes.

Esprúe tropical

El esprúe tropical es un síndrome de malabsorción caracterizado por diarrea crónica, pérdida de peso y mala absorción de nutrientes. Se da en viajeros a las regiones tropicales o en los nativos de los trópicos. Aunque no se ha identificado un solo patógeno como la causa del brote tropical, es probable que el sobrecrecimiento persistente en el intestino delgado de bacterias coliformes que elaboran toxinas y productos de fermentación como el etanol, eventualmente causen un daño estructural significativo en el intestino delgado y diarrea crónica.

La colonización bacteriana crónica del intestino delgado es frecuentemente uno de los componentes de un síndrome de malabsorción de etiología multifactorial.

La intubación bacteriológica yeyunal, costosa y fastidiosa, no tiene utilidad práctica, salvo guiar el tratamiento antibiótico ante una flora multirresistente.

Circunstancias del diagnóstico

Estancia en una zona endémica situada entre el Trópico de Cáncer y el Trópico de Capricornio, es particularmente frecuente en Haití, República Dominicana, Puerto Rico y Cuba, pero es raro o ausente en Jamaica y las Bahamas; también es común en India, Pakistán y, en menor grado, en Birmania, Indonesia, Borneo, Malasia, Singapur y Vietnam, pero es poco común en África, China y Oriente Medio.

Poblaciones afectadas: autóctonas, visitantes de los trópicos que permanecen durante más de un mes. Rara vez se observa la enfermedad tropical en los viajeros que visitan un área endémica durante menos de dos semanas.

Manifestaciones clínicas y biológicas

Diarrea persistente que evoluciona sobre varios meses o años en 3 fases:

- Fase primaria: diarrea acuosa, no sanguinolenta, fiebre y astenia; de características algunas veces epidémica; espontáneamente resolutive en algunos días en la mayor parte de los enfermos. En caso de epidemia ésta persiste en algunos durante varios días, sin fiebre.
- Fase de instalación: diarrea crónica moderada, esteatorrea (50 a 90%), dolor abdominal, borborigmos y flatulencias.
- Fase de estado: empeoramiento del síndrome de mala absorción con déficit en folatos, luego de vitamina B₁₂ que causa anorexia, pérdida de peso, signos carenciales cutaneomucosos, anemia megaloblástica e hipoalbuminemia. La calcemia es generalmente normal, a diferencia de la enfermedad celíaca.

Forma crónica que continúa a la fase precedente o de instalación insidiosa:

- En zona de endemia: síndrome de malabsorción intestinal de intensidad variable.

Todo factor de estasis intestinal con malabsorción debe hacer pensar en una colonización bacteriana crónica del intestino delgado. El diagnóstico descansa en las pruebas de aliento a carbohidratos y la respuesta al tratamiento antibiótico.

- Mucho tiempo después del regreso a la zona templada: anemia macrocítica por carencia, sobre todo, de folatos y vitamina B₁₂.

Medios de diagnóstico

La endoscopia duodenal con biopsias es el examen de primera intención. Las lesiones histológicas son inespecíficas y muestran atrofia vellositaria parcial o raramente total o subtotal (menos de 2%). La acumulación de gotas lipídicas al seno de un material colágeno denso situado inmediatamente bajo la membrana basal epitelial evoca fuertemente el diagnóstico. En la población general, que vive en zonas endémicas, las biopsias yeyunales no son histológicamente normales más que en 18% de los casos.

- Las pruebas funcionales de absorción (pruebas de D-xilosa y de Schilling) están generalmente alteradas, la esteatorrea es habitual.
- Es necesario eliminar sistemáticamente una malabsorción por infestación parasitaria (exámenes repetidos de las heces) aunque no se acompañe de carencias en folatos o en vitamina B₁₂. Una parasitosis puede asociarse con el esprúe tropical.

Tratamiento y evolución

Administración vía oral, sistemática y prolongada (6 meses o en función de la cronicidad) de ácido fólico y de antibióticos:

- Ácido fólico 5 mg al día en 1 toma.
- Tetraciclina (vibramicina®) 250 mg/día cada 6 horas por 3-6 meses.
- Corrección de las carencias eventuales asociadas, principalmente vitamina B₁₂, 100 µg vía intramuscular por día, luego por mes.
- Debe evaluarse regularmente la respuesta de los pacientes al tratamiento durante un par de meses después para cerciorarse del aumento de peso y la corrección de los recuentos sanguíneos y las anomalías electrolíticas.

- La mejora de las formas de instalación reciente es generalmente franca desde los primeros días del tratamiento, puesto que los factores intraluminales (enterobacterias), responden muy rápido al tratamiento antibiótico, mientras que los factores parietales responden más lentamente. El pronóstico es excelente en los expatriados y los viajeros; la cura completa y definitiva en los autóctonos es rara.

Malabsorción tropical infraclínica

Se define por la malabsorción de por lo menos dos nutrientes y la atrofia vellositaria. Su área geográfica es más grande que la del esprúe tropical. Contrariamente a este último se cura espontáneamente después del regreso a una región templada mientras que su respuesta a las ciclinas es inconstante.

Tuberculosis intestinal

La tuberculosis intestinal es una enfermedad rara que se reconoce principalmente en sujetos con factores de riesgo: inmigrantes o inmunodeficientes (sida). Debida casi exclusivamente al bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), la tuberculosis intestinal puede afectar todos los segmentos del tubo digestivo; sin embargo, existe preferencia en la región ileocecal. Una tuberculosis pulmonar concomitante es rara.

Circunstancias del diagnóstico

Dolor abdominal atípico (90%), que puede ocurrir por estenosis intestinal, inflamación mesentérica o daño peritoneal.

- Masa abdominal palpable en el cuadrante inferior derecho (25-50%).
- Diarrea (11-37%).
- Ataque al estado general, febrícula, pérdida de peso, incluso adenopatías intraabdominales.
- Complicaciones: hemorragia digestiva, perforación, síndrome oclusivo, malabsorción por colonización bacteriana del intestino delgado proximal a estenosis o fístula.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico es evocado por:

- El aspecto radiológico, que incluye estenosis ileal prevalvular corta con retracción del freno de la válvula dando imagen de bolsa ligada o de amputación cecal, retracción cecal, imágenes que no son patognomónicas

Pensar en esprúe tropical frente una anemia megaloblástica que aparece largo tiempo después de una estancia en un país endémico.

El esprúe tropical se cura por completo en los expatriados, raramente de manera total y definitiva en los autóctonos.

- Aspecto endoscópico: ulceración, retracción cecal, o ambas; estenosis valvular

El diagnóstico se confirma por:

- Examen anatomopatológico de biopsias endoscópicas (se observan granulomas con necrosis caseosa, coloración de Ziehl-Neelsen positiva, o ambas).
- Examen bacteriológico de biopsias endoscópicas. El examen directo es prácticamente negativo, el cultivo pocas veces permite obtener un resultado positivo en 2 a 3 semanas y un antibiograma 15 días más tarde. La búsqueda del bacilo de Koch por reacción en cadena de la polimerasa, si está disponible es más sensible y específica para el diagnóstico y permite obtener un reporte positivo en una semana.

Tratamiento y complicaciones

El tratamiento, en ausencia de complicaciones, es médico y descansa inicialmente en un esquema cuádruple de antibióticos: isoniazida (5 mg/kg/día), rifampicina (10 mg/kg/día), etambutol (15 mg/kg/día), pirazinamida (30 mg/kg/día).

- Este tratamiento necesita una vigilancia mensual clínica y biológica (hemograma, creatinina, transaminasas, uricemia); trimestralmente un estudio oftalmológico (visión a colores, campo visual). A partir del tercer mes, o en cuanto se reciba el antibiograma, es posible la disminución del tratamiento a dos fármacos: etambutol y rifampicina. La duración total del tratamiento es de seis meses.
- Los pacientes con enteritis tuberculosa generalmente demuestran mejoría clínica en el transcurso de dos semanas con tratamiento empírico. En un estudio, el seguimiento colonoscópico después de dos o tres meses de tratamiento antituberculoso mostró una curación completa de las úlceras activas y las erosiones.
- En caso de complicaciones (estenosis aguda o secuela, fístula, hemorragia, perforación), el

tratamiento es quirúrgico, con resección conservadora de la zona dañada.

- La curación, en el contexto del tratamiento antituberculoso, puede empeorar las estenosis debido a la formación de tejido cicatricial. Los pacientes con obstrucción pueden justificar una intervención quirúrgica.

Malacoplaquia

Enfermedad muy rara, de etiopatogenia desconocida, cuyas localizaciones digestivas son, sobre todo, en el colon y recto. En algunos casos existe daño ganglionar intraabdominal. Este padecimiento está asociado, en 80% de los casos, con una neoplasia, estrictamente cáncer colorrectal, o con un déficit inmunitario congénito o adquirido. Se sospecha un déficit de la función macrófaga que impide la fagocitosis de las bacterias identificadas en la microscopía electrónica.

Circunstancias del diagnóstico

Hallazgo en el curso de una exploración endoscópica o radiológica por una lesión primaria.

- Diarrea, rectorragias, síndrome rectal en caso de daño rectocolónico endoluminal.

Métodos de diagnóstico

Se sospecha con el aspecto endoscópico: placas amarillentas en la pared digestiva, suaves, de algunos milímetros a centímetros de diámetro, con una ulceración central; masa abdominal o pélvica.

- Se confirma en el examen histológico (biopsias endoscópicas o con guía ultrasonográfica o por tomografía): infiltración de mucosa, submucosa o de ganglios por macrófagos de von Hansemann que contienen inclusiones intracitoplasmáticas específicas de Michaelis-Gutmann.

Evolución

En caso de malacoplaquia aislada, la mortalidad es de 50%, en algunos meses o años, por evolución de la enfermedad con aparición de complicaciones (abscesos, fístulas). La curación mediante antibiótico y vitamina C es posible.

Tratamiento

De las lesiones asociadas y resección de los segmentos dañados.

- Si es aislada, tratamiento médico de primera intención con la asociación de ácido ascórbico

La enfermedad de Crohn no es rara en los inmigrantes y puede simular una tuberculosis intestinal.

La búsqueda del bacilo de Koch en las heces carece de valor para el diagnóstico de tuberculosis intestinal.

(500 mg a 1 g/día) y de trimetoprima-sulfametoxazol (1 g/día) o de ciprofloxacina (1 g/día); en caso de fracaso, resección quirúrgica limitada.

Intolerancia a la lactosa

La actividad de la lactasa del borde en cepillo del intestino delgado disminuye, fisiológicamente, a partir del destete, es decir, alrededor de los 2 años y hasta la edad de 8-12 años, salvo en algunos pueblos (europeos del Norte y sus descendientes, nómadas ganaderos). La malabsorción de la lactosa que resulta es variable de una población a otra, con variación entre los grupos raciales y étnicos, con la prevalencia más baja en europeos y europeos americanos y una mayor prevalencia en afroamericanos, hispanos, asiáticos, y nativos americanos. En los africanos, la tasa de deficiencia de lactasa varía según el grupo étnico, afecta a casi 100% de los emigrados de África del Norte y a los negros.

En individuos con baja actividad de lactasa, hasta el 75% de la lactosa pasa sin absorberse a través del intestino delgado hacia el ciego, dependiendo de la cantidad ingerida de lactosa. En el colon, las bacterias intestinales convierten la lactosa en ácidos grasos de cadena corta y gas hidrógeno. Si la lactosa es insuficientemente absorbida y si hay condiciones que aumenten la sensibilidad intestinal, como el síndrome del intestino irritable, la acumulación de lactosa y sus productos de fermentación causarán síntomas de intolerancia a la lactosa. En personas con baja actividad de lactasa en el intestino delgado, la flora bacteriana del colon puede adaptarse a la ingestión persistente de lactosa y, por lo tanto, contribuir a una reducción en la incidencia y gravedad de los síntomas después de una carga de lactosa.

Circunstancias del diagnóstico

- Síntomas que evocan un síndrome de intestino irritable, donde el elemento principal es la flatulencia.
- Diarrea crónica (algunas veces).

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico se sospecha, en caso de diarrea, por los reportes de los exámenes de las heces: pH ácido, aumento de la tasa de ácido láctico, azúcares reductores y se confirma por:

- La reproducción de los síntomas con la ingestión de 50 g de lactosa en 250 mL de agua, en ayuno, que lleva la elevación de la concentración de hidrógeno en los gases expirados por arriba del valor basal en dos extracciones consecutivas.
- La prueba de exclusión y, si es necesaria, la reintroducción.

Diagnóstico diferencial

Otras causas de malabsorción específica de carbohidratos:

- Intolerancia congénita a la sacarosa y a la isomaltosa; ésta aparece en el lactante desde la introducción de jugos de frutas y harinas. La manifestación en la edad adulta es excepcional.
- Intolerancia a la fructosa (edulcorantes de bebidas gaseosas ingeridas en grandes cantidades).
- Intolerancia secundaria a la lactosa (por ejemplo: atrofia vellositaria de la enfermedad celíaca o aceleración del tránsito en las gastrectomías de tipo Billroth II).
- El síndrome de intestino irritable, la antigüedad de aparición de los trastornos, en cuanto comienza la segunda infancia para la hipolactasia y más tarde para el intestino irritable, permite establecer el diagnóstico.

Tratamiento

Consiste en la supresión de alimentos con lactosa.

- También puede administrarse lactasa por vía exógena (Lact-Aid®) en general con buenos resultados con ingesta en cantidades limitadas de lactosa y la ingesta de lactasa, en el transcurso de las comidas, o el recurso de los yogures y otros productos lácteos fermentados frescos, cuya lactosa se absorbe mejor.

Enfermedad intestinal inflamatoria

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende dos padecimientos debidamente establecidos: *colitis ulcerosa crónica inespecífica* y *enfermedad de Crohn*. Conforman un grupo de enfermedades heterogéneas que comparten numerosas característi-

La intolerancia a la lactosa es de diagnóstico frecuente y tratamiento excesivo (exclusión sistemática de la lactosa en la dieta sin residuo tradicional) y a la inversa, es por demás menospreciada en el diagnóstico de síndrome de intestino irritable.

cas: etiopatogenia inflamatoria inmunomediada en individuos genéticamente predispuestos, evolución crónica con brotes intermitentes, manifestaciones extraintestinales y esperanza de vida estadísticamente similar a la de la población en general. Ambas se caracterizan por periodos clínicos de remisión y recaídas, lo que dificulta su diagnóstico oportuno. Sin embargo, tienen suficientes rasgos distintivos para ser descritas por separado, como su topografía y evolución a largo plazo.

En la colitis ulcerosa crónica inespecífica, al momento del diagnóstico, los pacientes tienen afectación de la mucosa sin extensión más allá de la unión rectosigmoidea, un tercio llega hasta el ángulo esplénico y el tercio restante en forma de pancolitis. La enfermedad de Crohn puede afectar a la totalidad del tubo digestivo; un tercio de los pacientes tienen afectación ileal, colónica o ileocolónica al momento del diagnóstico.

Colitis ulcerosa crónica inespecífica

La colitis ulcerosa es una afección inflamatoria crónica, caracterizada por episodios recurrentes y remitentes de inflamación limitados a la capa mucosa del colon, de etiología y patogenia desconocidas, en la que interactúan factores genéticos con ambientales. Su incidencia anual varía de 2.2 a 19.2 casos por cada 100,000 personas; afecta a ambos sexos de forma similar y muestra cierta variación étnica. Debuta casi siempre en la edad adolescente y en el adulto joven de entre 30 y 40 años, con un segundo pico de frecuencia alrededor de los 60 años; aunque es posible a cualquier edad.

Características de la enfermedad

La enfermedad evoluciona en 90% de los casos con brotes y remisiones espontáneas de duración variable y en 10% de los casos de manera continua. Dos factores condicionan el cuadro clínico y el tratamiento del paciente: la extensión de la enfermedad y la gravedad. Su característica principal es la diarrea por el tránsito rápido de contenido intestinal a través del colon inflamado. A menu-

do es posprandial y también puede ser nocturna. La gravedad de la diarrea está relacionada con la extensión de la inflamación. La inflamación rectal conduce a movimientos intestinales frecuentes de pequeño volumen, y se asocia con el paso frecuente de moco. La enfermedad más proximal, hasta la pancolitis, produce diarrea más grave y de mayor volumen con heces líquidas. La diarrea sanguinolenta suele coexistir en la mayoría de los pacientes y la gravedad del sangrado correlaciona con la extensión de la afectación del colon. Son frecuentes el pujo y tenesmo. Para describir la actividad de la enfermedad se pueden utilizar los criterios de Truelove y Witts y la clasificación de Mayo; según Silverberg se puede caracterizar la distribución de la enfermedad en:

- Proctitis (E1): inflamación mucosa limitada al recto, distal a la unión rectosigmoidea en 60% de los casos, con lesiones superficiales manifestadas por rectorragias puras o acompañadas de pujo y tenesmo (síndrome rectal) y diarreas mucosanguinolentas; pueden tener estreñimiento acompañado de descarga frecuente de sangre y moco.
- Colitis izquierda (E2): es una enfermedad que se extiende más allá del recto, desde el colon sigmoide y hasta la proximidad del ángulo esplénico (análoga a “colitis distal”) donde por lo general coexiste una diarrea sanguinolenta (más raramente el síndrome rectal con heces mucosanguinolentas y estreñimiento, traduciendo el hecho de que las lesiones permanecen distales), frecuentemente con dolor abdominal, fiebre moderada y astenia.
- Colitis extensa (E3): se extiende desde el punto proximal hasta el ángulo esplénico, incluyendo la pancolitis, generalmente más severa, con signos de gravedad: diarrea sanguinolenta frecuente (≥ 5 evacuaciones/24 horas), dolor abdominal espontáneo y a la descompresión del marco cólico, fiebre, alteración del estado general y taquicardia.

Conducta a seguir

Confirmar el diagnóstico. El diagnóstico puede establecerse con una historia clínica muy detallada que deberá incluir información de la aparición inicial de síntomas, crisis previas, sangrado rectal, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y síntomas extraintestinales. Deben también evaluarse los antecedentes familiares, viajes recientes, consumo de antiinflamatorios e infecciones (incluyendo tuberculosis). El diagnóstico debe establecerse con los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagen, así

como parámetros endoscópicos incluida la histopatología. Es indispensable realizar una colonoscopia con ileoscopia retrógrada y biopsias ileales, colónicas y rectales sistemáticas. Se puede complementar la ileoscopia con endoscopia del tubo digestivo superior con biopsias, para descartar enfermedad de Crohn (**Cuadro 11.8**). En caso de estudios de primera intención deben descartarse causas infecciosas con coprocultivo y examen parasitológico de las heces (en busca de amibiasis), proctocolitis infecciosa y exclusión de infección por *Clostridium difficile*. **Cuadro 11.9**

Definición de la actividad de la enfermedad

Los ensayos clínicos de la colitis ulcerosa crónica inespecífica a menudo utilizan sistemas de clasificación formales para describir la actividad de la enfermedad. La gravedad de la colitis ulcerosa generalmente se clasifica como enfermedad leve, moderada o grave. Sin embargo, la enfermedad leve a moderada puede variar dependiendo del índice o puntaje específico que se esté utilizando (p. ej., índice de severidad Truelove y Witts, puntaje de la clínica Mayo, o la clasificación de Montreal. En la práctica clínica, las siguientes definiciones pueden ser más útiles:

Leve: los pacientes con enfermedad clínica leve tienen ≤ 4 deposiciones por día con o sin pequeñas cantidades de sangre, sin signos de toxicidad sistémica (p. Ej., sin taquicardia) y una proteína C reactiva normal (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG) normal; El dolor abdominal es leve, el tenesmo y los períodos de estreñimiento también son comunes, pero el dolor abdominal intenso, sangrado abundante, fiebre y la pérdida de peso no son parte del espectro de la enfermedad leve.

Moderada: los pacientes con enfermedad clínica moderada pueden tener deposiciones sanguinolentas frecuentes (de cuatro a seis por día), anemia leve que no requiere transfusiones de sangre (hemoglobina >10 g/dl) y dolor abdominal que no es severo. Los pacientes no tienen o tienen signos mínimos de toxicidad sistémica. Por lo general, se mantiene una nutrición adecuada y la pérdida de peso no se asocia con una enfermedad clínica moderada.

Grave: los pacientes con enfermedad clínica grave suelen tener evacuaciones sanguinolentas frecuentes (≥ 6 por día) con dolor cólico severo y evidencia de toxicidad sistémica, con fiebre (temperatura $\geq 37.8^\circ\text{C}$), taquicardia (frecuencia cardíaca ≥ 90 x minuto), anemia (hemoglobina <10.0 g/dl), o PCR o VSG elevadas. Los pacientes pueden tener pérdida de peso con hipoalbuminemia.

Cuadro 11.8. Causas de colonización bacteriana crónica del intestino delgado con malabsorción.

Síndrome del asa estancada

- Asas ciegas (*blind loop syndrome*):
 - Enteroanastomosis latero-laterales
 - Anastomosis gastro-yeyunales o eso-yeyunales en Y con estasis en el asa aferente
 - Malos montajes en omega de tipo Tomoda
 - Ileostomías continentales
- Cortocircuitos intestinales:
 - Cortocircuitos quirúrgicos
 - Fístulas intestino-intestinales
 - Fístulas gastro-yeyunales o gastro-yeyuno-cólicas
- Estenosis parciales del intestino delgado:
 - Congénitas
 - Yatrógenas (medicamentos, cirugía, radiaciones)
 - Isquémicas
 - Inflamatorias (enfermedad de Crohn, yeyuno-ileítis no granulomatosas), infecciosas (tuberculosis, peritonitis plástica), medicamentosas (antiinflamatorios no esteroideos) o neoplásicas (linfoma maligno, carcinoma)
 - Secundarias a la enfermedad celíaca ulcerada
 - Idiopáticas
- Diverticulosis del intestino delgado:
 - Divertículos solitarios (duodeno)
 - Divertículos masivos (duodeno y yeyuno)
- Hipomotilidades globales del intestino delgado:
 - Esclerodermia
 - Pseudobstrucción intestinal idiopática
 - Neuropatía vegetativa diabética o por amiloidosis
 - Vagotomías tronculares
 - Ausencia de complejos motores migratorios interdigestivos
 - Sujetos de edad avanzada

Reflujo enterocólico

- Fístulas entero-cólicas.
- Resecciones quirúrgicas de la válvula de Bauhin.
- Anastomosis ileo-cólicas o yeyuno-cólicas.

Infecciones biliares secundarias a la obstrucción incompleta de las vías biliares

Causas adyuvantes, raras o dudosas

- Aclorhidria (Bierner, gastritis atróficas, después de una gastrectomía o vagotomía).
- Desnutrición proteínico-calórica.
- Carencias aisladas de IgA sin atrofia vellositaria.
- Enfermedad de las cadenas alfa y otros linfomas extensos del intestino delgado.

- Los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis ulcerosa son inespecíficos. Las biopsias del colon obtenidas en la endoscopia son necesarias para establecer la cronicidad de la inflamación y para excluir otras causas de co-

Cuadro 11.9. Elementos anatomopatológicos que permiten distinguir enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica inespecífica.

Colitis ulcerosa crónica inespecífica	Enfermedad de Crohn
<i>Topografía e histología</i>	
Distal a proximal	Plurisegmentaria
Continua	Discontinua
Sin intervalos de mucosa sana	Intervalos de mucosa sana
Intestino delgado sano	Intestino delgado frecuentemente patológico
Monomorfas	Polimorfes asimétricos
Lesiones superficiales	Lesiones profundas trasmurales
	Granuloma tuberculoide
<i>Lesiones elementales</i>	
Aspecto granular	Úlceras
Congestión	Aftoides, superficiales
Fragilidad	Fisuras excavadas
Hemorragia, pus, moco	Mucosa eritematosa, ampulosa
Pérdida de mucosecreción	Conservación de mucosecreción
Sin úlceras ni pseudopólipos	Estenosis, pseudopólipos

litis. Una ileocolonoscopia permite evaluar el íleon terminal para detectar inflamación que podría sugerir enfermedad de Crohn y determinar la extensión endoscópica y gravedad de la enfermedad del colon. Los hallazgos y cambios endoscópicos comienzan desde el margen anal con extensión (proximal en forma continua, confluyente y concéntrica). Pueden encontrarse signos inespecíficos: granularidad, pérdida del patrón vascular debido a la congestión mucosa, que se traduce en eritema, ulceraciones, sangrado o friabilidad de la mucosa. Los datos de inflamación leve son eritema y congestión vascular. En la colitis moderadamente activa hay pérdida completa del patrón vascular, sangre adherida a la superficie mucosa y erosiones. En la colitis severa puede haber sangrado espontáneo y ulceraciones más profundas, las cuales son signos de un pronóstico pobre. Se debe intentar alcanzar el íleon terminal y realizar biopsias cuando no se haya establecido el diagnóstico de una enfermedad de Crohn.

- En las radiografías simples de abdomen pueden advertirse datos inespecíficos que harán necesaria la colonoscopia para descartar obstrucción o perforación.

Examen físico

Los hallazgos dependen de la extensión y gravedad de la enfermedad; son inespecíficos en pacientes con actividad de leve a moderada; o solo sangre en el examen rectal. Los pacientes con ataque grave pueden tener fiebre, pérdida de peso, hipersensibilidad abdominal, distensión y peristaltismo disminuido.

Manifestaciones locales

En adultos, el recto puede encontrarse con inflamación de grado moderado a severo. La inflamación del ciego se conoce como “parche cecal” y puede observarse en pacientes con colitis izquierda.

- Hasta en 75% de los pacientes puede haber participación del apéndice como lesión aislada, con inflamación, mayor respuesta al tratamiento y un riesgo incrementado de “pouchitis” después de una anastomosis con reservorio ileal.
- El hallazgo endoscópico más común en la colitis ulcerosa crónica inespecífica es el involucramiento continuo, confluyente, con afectación clara de la mucosa, inflamación y afectación rectal; friabilidad, sangrado espontáneo y ulceraciones.
- En la biopsia, el diagnóstico microscópico se basa en la combinación de distorsión evidente de la arquitectura de las criptas, criptitis, abscesos cripticos, atrofia mucosa e infiltrado transmucoso difuso de tipo inflamatorio con plasmocitosis basal, agregados linfoides y eosinófilos en la lámina propia. Sin embargo, ninguna de estas características es específica para la colitis ulcerosa, pero la coexistencia de dos o más características histológicas es por demás sugerente de colitis ulcerosa.
- Los pacientes con colitis ulcerosa pueden resultar con colitis fulminante con más de 10 deposiciones por día, sangrado continuo, dolor abdominal, distensión y síntomas tóxicos agudos y graves, como fiebre y anorexia, con alto riesgo de megacolon tóxico porque el proceso inflamatorio se extiende más allá de la mucosa para involucrar las capas musculares del colon. El megacolon tóxico se caracteriza por un diámetro colónico más o menos mayor de 6 cm o un diámetro cecal mayor de 9 cm, y toxicidad sistémica con fiebre, leucocitosis y daño severo al estado general; algunas veces hasta choque séptico.
- La perforación del colon y la hemorragia rectal masiva pueden ser manifestaciones en los brotes graves.

- Las estenosis rectales o colónicas pueden ocurrir en la evolución de la colitis ulcerosa crónica inespecífica, por lo que deben tomarse múltiples biopsias para excluir carcinoma, seguidas por una evaluación multidisciplinaria o una colonografía o tomografía, si no se pueden obtener las biopsias.
- En lesiones graves de colitis ulcerosa crónica inespecífica deben buscarse, sistemáticamente, una sobreinfección por citomegalovirus.
- También debe buscarse intencionadamente la infección por *Clostridiodes difficile* en caso de una recaída de colitis ulcerosa crónica inespecífica, sobre todo en los casos graves.
- Los pacientes con colitis ulcerosa tienen mayor riesgo de adenocarcinoma del colon y recto. La extensión de la colitis y la duración de la enfermedad son los dos factores de riesgo más importantes. Al parecer es más alto en pacientes con pancolitis y comienza a aumentar 8 a 10 años después del inicio de los síntomas. Los pacientes con colitis izquierda comparten el riesgo de cáncer, pero aumenta solo después de 15 a 20 años. Otros factores que están asociados con mayor riesgo de cáncer, incluyen la gravedad endoscópica e histológica de la inflamación, antecedentes familiares positivos de cáncer esporádico (riesgo incrementado doble), pseudopólipos inflamatorios (riesgo incrementado doble) y la colangitis esclerosante primaria (riesgo cuatro veces mayor). Las modalidades de detección por colonoscopia con biopsias dirigidas por cromoscopia digital o tinción de la mucosa o biopsias sistemáticas, seriadas, siguen siendo la base del diagnóstico oportuno de esta complicación.
- La artritis, incluida la artritis periférica, la espondilitis anquilosante o la sacroileítis aparecen en una minoría significativa de pacientes con colitis ulcerosa (20%) y es más frecuente en pacientes con enfermedad del intestino grueso y en los que tienen complicaciones gastrointestinales y otras afecciones extraintestinales.
- Enfermedad metabólica del hueso diagnosticada con densitometría, que debe indicarse a todos los pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica activa y persistente, específicamente en los que han recibido cursos de corticosteroides o con larga duración de su enfermedad.
- La epiescleritis generalmente no es paralela a la actividad de la enfermedad, de alivio espontáneo y casi siempre responde al tratamiento con corticosteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos. La uveítis ocurre en 0.5 a 3%, puede preceder al diagnóstico y puede estar asociada con una artritis axial o periférica. Es cuatro veces más común en mujeres que en hombres. Es de inicio insidioso y puede reaparecer en el ojo contralateral.
- Colangitis esclerosante primaria: 75% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria padecen colitis ulcerosa. Por el contrario, 5% de los pacientes con colitis ulcerosa pueden resultar con colangitis esclerosante primaria.

Manifestaciones cutáneas (8%):

- Eritema nodoso, que generalmente aparece como nódulos subcutáneos elevados, sensibles, rojos o violetas, en superficies extensoras de las extremidades, áreas tibiales, con distribución simétrica, su evolución casi siempre es paralela a la actividad de la enfermedad.
- Pioderma gangrenoso, pápulas o pústulas eritematosas, a menudo precedidas de un traumatismo en la piel. La posterior necrosis de la dermis conduce a la aparición de úlceras profundas. La terapia dirigida a la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente generalmente da como resultado la curación.

Manifestaciones extraintestinales

Su frecuencia global es del 6 al 40% (únicas 25%, múltiples 13%). Las manifestaciones extraintestinales se asocian con daño intestinal extenso y mayor tiempo de evolución. Algunas veces son reveladoras de la enfermedad y representan una fuente significativa de morbilidad, las más frecuentes son:

- La anemia es frecuente en colitis ulcerosa crónica inespecífica hasta en 21% de los pacientes. La más común es por deficiencia de hierro y depende del grado de inflamación, concentraciones de ferritina y de la saturación de transferrina. Otra asociación puede ser con anemia hemolítica autoinmune y los pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica tienen también un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y arterial de origen multifactorial.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una afección inflamatoria intestinal crónica, que se caracteriza por inflamación transmural y puede involucrar cualquier porción del sistema gastrointestinal luminal, desde la cavidad oral hasta el área perianal. Evoluciona de manera espontánea caracterizada por brotes. Las lesiones del tubo digestivo son segmentarias, uni

o multifocales, y afectan con predilección el íleon terminal (30%), el colon (20%) o ambos (50%). La enfermedad perianal sucede en 30% de los casos, el estómago, el duodeno y el yeyuno en 5% de los casos, con afectación del esófago y la cavidad bucal. La enfermedad aparece, sobre todo, en el adolescente o adulto joven, pero puede comenzar a cualquier edad. La proporción entre sexos es cercana a 1:1. Si bien su patogenia se desconoce, se asocia con una interacción entre factores genéticos y ambientales. El tabaco y el antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal son factores de riesgo para padecer enfermedad de Crohn. Su incidencia varía de 3.1 a 20.2 por cada 100,000 personas. El diagnóstico se establece con un conjunto de argumentos clínicos, biológicos, morfológicos e histopatológicos puesto que no existen criterios diagnósticos formales o un procedimiento estándar.

Circunstancias clínicas del diagnóstico

Historia y examen físico

Interrogatorio detallado, edad al inicio de los síntomas, viajes recientes, intolerancias alimentarias, medicación actual (incluyendo antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos), antecedente de apendicectomía.

- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares relacionados en 5-10% de los casos.
- Historia familiar de origen europeo, blancos, judíos, magrebinos.
- Hallazgos de respuesta inflamatoria aguda o crónica, anemia, disminución de volumen y signos de malnutrición, malabsorción, o ambas.
- Otros marcadores de inflamación utilizados: calprotectina fecal cuantitativa y velocidad de sedimentación globular.
- Realizar pruebas microbiológicas para diarrea infecciosa incluyendo toxinas de *Clostridioides difficile*, pueden requerirse pruebas en materia fecal adicionales en algunos pacientes que hayan realizado viajes recientes.
- Pruebas serológicas disponibles como anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); otras como anti-OmpC y CBir1, aunque son inefectivas para diferenciar la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa crónica inespecífica.
- No se recomienda la realización de pruebas genéticas de rutina para realizar el diagnóstico.

Manifestaciones digestivas comunes

Los síntomas clásicos incluyen diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso.

- La diarrea es el síntoma más común entre los pacientes con enfermedad de Crohn; comúnmente mezclada con moco, pus y poca sangre (hematoquecia incluso hasta en 50% en lesiones colónicas y 25% cuando son ileocólicas, raramente cuando su afección es solo en el intestino delgado).
- El dolor abdominal es de tipo crónico o subagudo, con evolución y etiopatogenia complejos, generalmente localizado en el cuadrante inferior derecho, intermitente, del tipo del síndrome de Koenig (dolor posprandial tardío favorecido por la ingesta de fibra, de localización fija), algunas veces con irradiación al epigastrio de intensidad rápidamente progresiva. Se asocia con meteorismo, borborigmos y una sensación de bloqueo que cede con la evacuación de gases o paso de heces.
- Pérdida de peso y desnutrición: frecuentes y contribuyen a los síntomas de debilidad, irritabilidad, malestar general y fatiga. En niños, la desnutrición puede manifestarse con retraso en el desarrollo. En todos los pacientes pueden existir deficiencias nutricionales de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂, calcio, magnesio, zinc y malabsorción intestinal.
- Cuadro quirúrgico, algunas veces revelador (síndrome apendicular franco o atípico, oclusión o suboclusión febril, masa dolorosa en fosa iliaca derecha).
- Las localizaciones en el aparato gastrointestinal superior (5% duodeno, estómago, esófago, boca) son algunas veces sintomáticas con puntos de atención diferentes.
- Supuraciones y abscesos intrabdominales.

Manifestaciones perianales

En 25% de los casos.

- Asociadas con signos digestivos constituyen un elemento de gran valor diagnóstico.
- Las lesiones perianales y fístulas son más frecuentes en caso de afección rectal y se encuentran en 15-35% de los pacientes. Cuando una fístula se desarrolla a partir de una glándula anal, el resultado más común es una fístula perianal, mínimamente sintomática, que puede resolverse con cuidados locales.

Manifestaciones generales

Anemia: la padece incluso un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn, principalmente a consecuencia de deficiencia de hierro y pérdida de sangre.

- Fiebre de intensidad variable asociada con actividad de la enfermedad leve. Comúnmente la queja principal en niños con enfermedad de Crohn debida a producción de citocinas proinflamatorias.

Manifestaciones extradigestivas (Cuadro 11.10)

Numerosos cuadros clínicos pueden revelar la enfermedad de Crohn. Algunos son altamente evocadores, pero no se debe menospreciar una enfermedad infecciosa o de otro origen (Cuadro 11.9). En sentido inverso, en las formas de intensidad ligera, sin signos generales ni sistémicos, el diagnóstico es

Cuadro 11.10. Diagnóstico diferencial de las enfermedades inflamatorias intestinales.

Colitis infecciosas y parasitarias
• Bacterianas
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Shigella</i> sp
<i>Salmonella</i> sp
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva
<i>Mycobacterium</i> sp*
<i>Yersinia enterocolitica</i> *
• Parasitarias
<i>Entamoeba histolytica</i> **
<i>Schistosoma</i> sp**
• Virales
Citomegalovirus** (en pacientes inmunocomprometidos)
Proctitis infecciosa
• <i>Chlamydia</i> sp y linfogranuloma venéreo**
• <i>Neisseria gonorrhoea</i>
• <i>Treponema pallidum</i>
• <i>Herpes pallidum</i>
• Herpes simple virus
Otros diagnósticos
• Colitis isquémica
• Colitis posradiación
• Lesiones (intestino delgado y colon) debidas a
• Antiinflamatorios no esteroideos
• Cáncer cólico-linfoma
• Behçet, yeyunoileítis ulcerosa multifocal, vascular

*Daño ileal asociado o exclusivo posible.

frecuentemente tardío y los síntomas son atribuidos frecuentemente de manera errónea a un síndrome de intestino irritable.

- El diagnóstico se debe confirmar por evaluación clínica y una combinación de estudios: endoscópico, histopatológico, radiológico y marcadores bioquímicos. Una historia clínica detallada debe incluir datos acerca del inicio de los síntomas, viajes recientes, intolerancias alimentarias y medicamentos consumidos (incluyendo antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos). Además, signos vitales, hipersensibilidad abdominal, distensión, masas palpables e inspección oral, perineal y tacto rectal.
- Serología: son útiles la biometría hemática completa, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), marcadores de inflamación y calprotectina fecal. Se debe descartar una causa infecciosa incluidas las pruebas de coprocultivo, exámenes parasitológicos y toxinas para *Clostridium difficile*.
- En sospecha de enfermedad de Crohn se debe realizar ileo-colonoscopía con toma de biopsias múltiples del íleon terminal, así como de cada segmento colónico en busca de evidencia microscópica como primera línea en el abordaje diagnóstico.
- Las técnicas de imagen (resonancia magnética y enterotomografía) y el ultrasonido transabdominal son complementarios a la endoscopia y ofrecen una oportunidad de detección y estadificación de enfermedad de Crohn inflamatoria, obstructiva y fistulizante. Estos métodos tienen alta efectividad para identificar estenosis del intestino delgado, complicaciones penetrantes y para diferenciar estenosis inflamatorias de las fibróticas.
- El diagnóstico diferencial con colitis ulcerosa crónica inespecífica (Cuadro 11.8), proctitis y colitis infecciosa y otras patologías colónicas (Cuadro 11.9) es posible en la mayoría de los casos.
- En caso de resección quirúrgica el examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica aporta datos más precisos.

Precisar el nivel de gravedad

La severidad del acceso puede ser esquemáticamente apreciada por el cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (Cuadro 11.11) (CDAI index) o Harvey-Bradshaw; útiles, sobre todo, para

Cuadro 11.11. Manifestaciones extraintestinales asociadas con las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino.

Daños articulares
Espondilitis anquilosante ^c
Sacroileítis aislada ^c
Oligoartritis periférica
Osteoartropatía hipertrófica ^a
Osteoporosis
Osteonecrosis aséptica
Periostosis
Daños vasculares y hematológicos
Anemia
Vasculitis
Trombosis
Daños cutáneos
Eritema nodoso
Dermatosis neutrofílica ^{b,c}
Lesiones orofaciales ^a
Aftas bucales
Daños hepatobiliares
Colangitis esclerosante primaria ^{b,c}
Colangiocarcinoma ^b
Colelitiasis ^a
Cirrosis
Otros órganos
Oculares ^c
Neurológicos ^c
Tiroideos ^b
Cardiacos
Broncopulmonares ^b
Pancreáticos
Renales
Amiloidosis ^c
^a Asociación preferente con la enfermedad de Crohn.
^b Asociación preferente con colitis ulcerosa crónica inespecífica.
^c Evolución independiente de la enfermedad inflamatoria.

Slisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease, 10ª edición, 2015. Capítulos: 115-116.

los ensayos terapéuticos y la atención clínica general. Sin embargo, los criterios clínicos, biológicos y endoscópicos de brotes graves, generalmente colónicos, son parecidos a los mencionados para la colitis ulcerosa crónica inespecífica.

Complicaciones

El megacolon tóxico y la perforación son raros.

- Las hemorragias masivas son raras.
- Estenosis ureteral derecha.

- La incidencia de cáncer de colon y recto es más rara que en la colitis ulcerosa crónica inespecífica (RR: 5.6 en la enfermedad de Crohn colónica) y no justifica el estudio sistemático, pero debe buscarse en toda colonoscopia efectuada después de 15 años de evolución de la enfermedad y en ciertas poblaciones de riesgo.
- Complicaciones tromboembólicas:
 - Sobre todo venosas, rápidamente extensivas y graves (mortalidad 25%), incidencia:
 - 1.3 a 6.4% complican los brotes severos, el posquirúrgico y las formas con síndrome inflamatorio marcado
 - Deben prevenirse con heparina o sus derivados

Colitis inclasificables e indeterminadas

Durante el curso de la enfermedad, y ante manifestaciones graves, en ocasiones es imposible clasificar y diferenciar los hallazgos de la colitis ulcerosa crónica inespecífica y la enfermedad de Crohn. Entre estos casos no clasificables se encuentran:

- Los que se diagnosticarán ulteriormente como colitis ulcerosa crónica inespecífica o enfermedad de Crohn auténtica, según su evolución.
- Los que se clasifican como un cuadro autónomo; es decir, como una colitis indeterminada. Estas colitis se caracterizan por su manifestación aguda y su gravedad que evoluciona a una colectomía subtotal y la ausencia usual de las recaídas en el intestino delgado.
- Las lesiones anatómicas se caracterizan por ulceraciones frecuentemente profundas y de zonas de mucosa poco enferma pero no totalmente sana.

Tratamiento de la colitis ulcerosa crónica inespecífica y de la enfermedad de Crohn

La enfermedad inflamatoria intestinal no es curable. Los objetivos del tratamiento se dirigen a minimizar los síntomas, mejorar la calidad de vida y detener el avance y las complicaciones de la enfermedad. Las posibles consecuencias negativas de los medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios deben tenerse en cuenta en las decisiones de tratamiento. Aunque el diagnóstico de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn sigue una vía similar, el tratamiento de estas enfermedades difiere significativamente y se considera individualmente. El tratamiento médico es esencialmente el de la inflamación no complicada; el tratamiento quirúrgi-

co se dirige a las complicaciones de la enfermedad y las formas no complicadas resistentes al tratamiento médico.

Las estrategias del tratamiento médico son controladas. El tratamiento de arriba hacia abajo (*top down*) comienza con medicamentos potentes como inmunomoduladores o biológicos. El tratamiento de abajo hacia arriba (*step-up*) comienza con medicamentos menos potentes, a menudo con menos efectos secundarios, y si es ineficaz entonces el tratamiento se "intensifica" a medicamentos más potentes. La decisión de indicar el tratamiento descendente frente a la terapia intensificada debe incluir la consideración de los objetivos del paciente, la tolerancia del riesgo, los efectos secundarios, el costo y el apego del paciente.

Tratamiento sintomático y medidas habituales para la enfermedad inflamatoria intestinal

Corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas.

- Transfusiones sanguíneas o hierro si es necesario.
- Antiespasmódicos (en ausencia de colitis grave) y analgésicos en caso de dolor abdominal.
- Antidiarreicos en cursos cortos de 7-10 días en caso de diarrea ligera o moderada (loperamida).
- Sostén psicoterapéutico y algunas veces tratamiento psiquiátrico.
- Aconsejar la suspensión del tabaquismo en la enfermedad de Crohn.

Medidas dietéticas

Dieta sin residuo y de preferencia sin lactosa en caso de diarrea importante.

- Dieta sin fibra indispensable en caso de estenosis estrecha.
- En casos de desnutrición (hasta 50% de los pacientes) se requiere recurrir a aportes orales abundantes e hiperproteicos, incluso una nutrición artificial, ya sea nutrición enteral continua con dietas elementales o por nutrición parenteral que tienen una acción terapéutica propia y mal comprendida en la enfermedad de Crohn. Esta acción es rápida, en algunos días, casi constante en la enfermedad de Crohn, pero es modesta o nula para la colitis ulcerosa crónica inespecífica y no se potencializa con una corticoterapia asociada. La necesidad de supresión concomitante o no de la alimentación, no ha sido formalmente establecida,

pero la nutrición enteral con soluciones semielementales o poliméricas es menos eficaz que las dietas elementales.

Medicamentos con fines antiinflamatorios en la enfermedad de Crohn

La elección del tratamiento varía según la ubicación anatómica de la enfermedad, la gravedad y su objetivo, ya sea inducir la remisión o mantenerla, algunas estrategias generales se mencionan a continuación:

- La budesonida, un glucocorticoide sintético, se recomienda como tratamiento de primera línea en enfermedad leve a moderada. Ha demostrado ser más eficaz que los aminosalicilatos y tan eficaz como la prednisona, con menos efectos secundarios sistémicos. Una dosis diaria de 9 mg al día logra inducir la remisión en ocho semanas hasta en 60% de los pacientes con actividad leve e ileocecal localizada.
- La enfermedad de Crohn moderadamente activa, de localización ileocecal, debe ser tratada con budesonida o con corticosteroides sistémicos. Una estrategia alternativa en pacientes resistentes a los esteroides o intolerantes a los mismos es utilizar medicamentos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-FNT), como infliximab, adalimumab o certolizumab pegol. Para pacientes con recaídas infrecuentes el tratamiento con esteroides, asociados a inmunomodulador, puede ser apropiado.
- La enfermedad de Crohn con actividad severa de localización ileocecal debe ser tratada con corticoides sistémicos (prednisolona o hidrocortisona intravenosa). Para quienes han tenido una recaída, un esquema con antifactor de necrosis tumoral es apropiado. La cirugía es una alternativa razonable para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento médico convencional
- La enfermedad de Crohn colónica activa debe ser tratada con corticosteroides sistémicos y las recaídas con antifactor de necrosis tumoral
- La enfermedad de Crohn extensa del intestino delgado inicialmente debe tratarse con corticosteroides sistémicos; también se ha evaluado el tratamiento temprano con antifactor de necrosis tumoral. Pacientes con características clínicas de pronóstico pobre son los más aptos para inicio y tratamiento temprano con inmunodepresores.
- El tratamiento anti-FNT basado en infliximab y adalimumab es efectivo en el cierre de fístulas

y en el mantenimiento de ese cierre en pacientes con enfermedad de Crohn. Es posible que se requiera tratamiento con antibióticos y cirugía.

- Los tratamientos anti-FNT basados en infliximab y adalimumab inducen curación de la mucosa en pacientes con enfermedad de Crohn y se asocian con la remisión libre de esteroides, menores procedimientos quirúrgicos y hospitalizaciones, y mejoría en la calidad de vida.
- En pacientes con enfermedad de Crohn con predictores de pronóstico pobre se recomienda comenzar el tratamiento intensivo (“top down”) con anti-FNT asociada con inmunomoduladores.
- En la actualidad se dispone de medicamentos biológicos diferentes a los anti-FNT, como anti-Integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), anti-subunidad p40 de IL-12 a IL-23 (ustekinumab) e inhibidores JAK (tofacitinib).
- La enfermedad de Crohn esofágica o gastro-duodenal leve solo puede tratarse con inhibidores de la bomba de protones. Casos más severos o refractarios pueden requerir corticosteroides sistémicos. Las dilataciones o la cirugía pueden ser apropiadas en estenosis sintomáticas
- Las recaídas tempranas (menos de seis meses) deben iniciar tratamiento con inmunomodulador para reducir riesgo de más recaídas

En la colitis ulcerosa crónica inespecífica el tratamiento se encamina al sitio de la enfermedad y a la actividad de ésta:

- Proctitis: el supositorio de mesalazina (1 gr cada 24 horas) es el tratamiento de elección para los casos de proctitis activa leve a moderada. Alternativas pueden ser la administración en enemas o espuma de mesalazina, pero los supositorios son el mejor vehículo para la absorción del medicamento. Combinar mesalazina tópica con mesalazina oral es más efectivo. La proctitis resistente puede requerir tratamiento con corticosteroides rectales, sistémicos, inmunodepresores o agentes biológicos
- Colitis izquierda: el tratamiento con aminosalicilatos orales en dosis entre 3 y 4.8 g por día o sulfasalazina 4.5 g por día, se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto. Una sola dosis de mesalazina oral es igualmente efectiva que dosis divididas. Al alcanzar la remisión clínica con aminosalicilatos orales o tópicos, se recomienda continuar con el mismo tratamiento para el mantenimiento de la remi-

sión completa. La dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y la dosis recomendada es al menos 2 g/día

- Los corticosteroides sistémicos orales son apropiados en pacientes con actividad moderada a severa y con actividad leve sin respuesta a mesalazina. La budesonida (9 mg al día) es apropiada para alcanzar la remisión en un periodo no mayor a 12 semanas, pero no son de utilidad para mantener la remisión.
- La colitis extensa severa es una indicación para admisión hospitalaria y tratamiento intensivo con esteroides sistémicos intravenosos (hidrocortisona 100 mg cada 6 a 8 h, o metilprednisolona 60 mg/día).
- Los inmunosupresores de tiopurinas se recomiendan para el mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática cortico dependiente.
- Se recomienda la ciclosporina intravenosa, en centros con experiencia en su uso, a una dosis de 2 mg/kg para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática activa severa resistente a los esteroides sistémicos intravenosos.
- El tratamiento biológico con vedolizumab está indicado para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa que han fracasado con el esquema convencional. Los biológicos mencionados previamente también pueden utilizarse en colitis ulcerosa crónica idiopática.
- Otras medidas consideradas apropiadas son:
 - Reposición de volumen y electrolitos para corregir y prevenir la deshidratación y las alteraciones hidroelectrolíticas
 - Suplementación con potasio hasta 60 mEq/día si es necesario. La hipokalemia e hipomagnesemia pueden promover dilatación tóxica.

Derivados de los aminosalicilatos

Salazosulfapiridina (salazopirina, SZP): la intolerancia ligada a dosis habituales es frecuente (cefaleas, náusea, entre otras). Las reacciones inmunoalérgicas (80% de los casos) ligadas a la sulfapiridina son a veces graves. Los tratamientos prolongados provocan infertilidad masculina; algunas veces se utiliza para manifestaciones articulares.

- Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) o mesalazina, fracción activa de la salazosulfapiridina: en gránulos o cápsulas de liberación retardada,

principalmente ileocólica (Pentasa, Rowasa). Tiene menos efectos secundarios que la salazosulfapiridina, lo que permite aumentar la dosis (2.6 g de salazosulfapiridina corresponden a 1 g de 5-ASA). La dosis terapéutica activa es de 4 g cada 24 horas durante 1 a 2 meses en el tratamiento de brotes, con aproximadamente 50% de éxito. La eficacia del 5-ASA oral ha sido recientemente puesta en duda para la enfermedad de Crohn. El tratamiento de sostén es eficaz en aproximadamente 65% de las colitis ulcerosas crónicas inespecíficas a dosis de 1.5 g/24 horas. Su interés en la enfermedad de Crohn está en curso de reevaluación.

- La olsalazina libera en el recto-colon dos moléculas de 5-ASA por 1 molécula madre ingerida. Ésta se emplea actualmente en el tratamiento de las manifestaciones y de sostén de la colitis ulcerosa crónica inespecífica. El principal efecto secundario es una diarrea secretora algunas veces abundante (5%). Su ventaja es dar tasas circulantes de 5-ASA y de acetil 5-ASA más leves que la mesalazina.

Corticosteroides

Se trata del arma terapéutica más potente en colitis ulcerosa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn. Son eficaces en todas las localizaciones de la enfermedad: la absorción de la prednisona base es superior a la del metasulfobenzato de prednisona. La dosis de 1 mg/kg es más eficaz que las dosis inferiores. Debe ser administrada con las precauciones habituales a estas dosis. Este tratamiento debe continuarse hasta la remisión clínica (obtenida en 3 a 7 semanas en 92% de los casos en la evolución de la enfermedad de Crohn y en los mismos periodos en un porcentaje cercano en los casos de colitis ulcerosa crónica inespecífica). La remisión endoscópica, constante en la colitis ulcerosa crónica inespecífica, no se obtiene más que en un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn, pero su existencia no modifica la evolución ulterior de la enfermedad y es por lo tanto inútil verificarla. La budesonida a dosis de 9 mg al día se indica cuando las lesiones son ileocólicas. El fracaso de uno de los dos medicamentos debe hacer ensayar con otro.

Inmunodepresores

La azatioprina y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina, a dosis de 1.5 y 2 mg/kg/día, respectivamente, tienen actividad terapéutica demostrada, 60 a 65% de eficacia en las formas corticodependientes o corticorresistentes de la colitis ulcerosa crónica

inespecífica y de la enfermedad de Crohn; los resultados en esta última son más constantes. El efecto benéfico aparece progresivamente, el retraso para afirmar el fracaso requiere 12 meses. Parece que después del tiempo suficiente de administración, su interrupción es posible sin aumentar la tasa de recaídas. Las tiopurinas pueden ser utilizadas en el embarazo, siendo aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como medicamentos de categoría B.

- La ciclosporina (4 o 5 mg/kg/día por vía intravenosa) ha sido utilizada con éxito en las manifestaciones graves de colitis ulcerosa crónica inespecífica y de la enfermedad de Crohn, así como en las formas corticodependientes de la segunda. En esta última indicación su eficacia no ha sido confirmada. En enemas ha sido propuesta para las proctitis inflamatorias rebeldes.

Medicamentos biológicos

Infliximab (Remicade®): anti-TNF (quimérico murino-humano). Intravenoso como dosis única 5 mg/kg/día es un tratamiento efectivo de rescate en pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica severa y resistente a los esteroides; en inducción semanas 0, 2 y 6; dosis de mantenimiento en perfusión cada 8 semanas. Se han detectado anticuerpos frente a infliximab, por lo que deben medirse en los pacientes con buena respuesta al mantenimiento de remisión y comienzan a sufrir recaídas.

- Adalimumab (Humira®): anti-TNF (monoclonal humano recombinante). Subcutáneo: 80-160 mg o 4080 mg semanas 0 y 2, con dosis de mantenimiento cada 4 semanas de 40 mg. Utilizar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes.
- Certolizumab pegol (Cimzia®): anti-TNF (anticuerpo monoclonal). Subcutáneo 400 mg inducción semanas 0 y 2, luego mantenimiento cada 4 semanas. Puede ser utilizado con seguridad en embarazo y lactancia, perteneciente a medicamentos de categoría B, aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA). Utilizar con precaución en pacientes con antecedente de infecciones recurrentes durante inmunosupresión.
- Golimumab (Simponi®): anti-TNF (hibridoma murino). Intravenoso o subcutáneo 200 mg en semana 0 y 100 mg en semana 2. Para el mantenimiento 100 mg por vía intravenosa o subcutánea cada 4 semanas.

- Vedolizumab (Entyvio®): anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ expresada en linfocitos T (monoclonal IgG1 humanizado). 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. En pacientes con supresión de la médula ósea, puede provocar leucopenia y trombocitopenia grave.
- Ustekinumab (Stelara®): anti-subunidad p40 de IL-12 a IL-23 (monoclonal humano). < 55 kg: 260 mg intravenosos; 55-85 kg: 390 mg intravenosos, > 85 kg: 520 mg intravenosos. Mantenimiento 90 mg subcutáneos cada 8 semanas. Pacientes con psoriasis en placas pueden resultar con psoriasis eritrodérmica
- Tofacitinib (Xeljanz®): anti-JAK1 y JAK3 (inhibidor JAK). Posología de 10 mg orales cada 12 horas por 8 semanas; mantenimiento con 5-10 mg orales cada 12 horas. Único disponible en presentación oral.

Contraindicado en intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

- La aplicación de vacunas “con virus vivos” está contraindicada en el tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF): sarampión, rubeola, paperas, varicela, fiebre amarilla, poliomielitis vía oral.
- Vacunas autorizadas, vacunas “inactivadas”: hepatitis A y B, difteria, tétanos, poliomielitis, tosferina, *Haemophilus influenza B*, meningococo, fiebre tifoidea, poliomielitis inyectada.
- Vacunas recomendadas: antiinfluenza, anti-neumococo (cada 5 años).

Previo al comienzo del tratamiento se deben realizar exámenes para descartar agentes infectocontagiosos que contraindiquen el inicio del tratamiento biológico y otros agentes; por lo que se recomienda llevar a cabo lo siguiente:

- PPD (si es positiva, dar tratamiento antituberculoso por tres semanas antes de iniciar el tratamiento antifactor de necrosis tumoral), radiografía de tórax, serología de hepatitis B, C, HIV, NFS, PFH, CRP, ANA; si son positivos anti-DNA nativo, eosinófilos fecales; si es zona tropical, discutidos: CMV, VZV, EBV.

Tratamiento quirúrgico

Colitis ulcerosa crónica inespecífica

El tratamiento quirúrgico comprende por lo menos una colectomía subtotal. Puede ser seguida, en uno, dos o tres tiempos de una anastomosis íleo-rectal o de una anastomosis íleo-anal con reservorio ileal.

Enfermedad de Crohn

Las intervenciones difieren según la localización de las lesiones y las circunstancias:

- Lesiones del intestino delgado o ileocecales: con un segmento involucrado corto, la intervención indicada es una resección pasando por la zona macroscópicamente sana, en caso de síntomas obstructivos, pero sin evidencia significativa de inflamación. Las recidivas sintomáticas en este grupo se localizan, generalmente, inmediatamente más arriba de la anastomosis con una frecuencia media de 50% a 10 años, el riesgo es más importante durante el primer año.
- La enfermedad de Crohn del intestino delgado con un absceso abdominal concomitante debe manejarse preferentemente con antibióticos, drenaje percutáneo o quirúrgico, retrasando la resección si es necesaria.
- En caso de lesiones estenosantes del intestino delgado se puede recurrir a una o varias plastias de la estenosis o a una asociación resección-plastia de la estenosis, alternativas seguras en enfermedad de Crohn yeyuno-ileal. Se recomiendan en plastias menores de 10 cm de longitud; sin embargo, ante enfermedad extensa con segmentos largos estenosados, en los que la resección puede comprometer la longitud efectiva de intestino delgado, se pueden realizar plastias no convencionales. La enteroscopia transoperatoria permite afinar las indicaciones.
- La técnica preferida de anastomosis es el engrapamiento íleo-colónico laterolateral (término-terminal funcional).
- La ileítis terminal que pareciera enfermedad de Crohn al momento de la laparotomía en sospecha de apendicitis no debe ser reseçada de forma rutinaria.
- Se prefiere el procedimiento laparoscópico en resecciones íleo-cólicas en enfermedad de Crohn.
- Si se requiere cirugía para enfermedad localizada del colon, en donde esté afectado menos de un tercio de este, se debe reseçar sólo el segmento afectado. Hasta dos segmentos pueden ser considerados en la resección en pacientes con indicación clara de tratamiento quirúrgico y cuando haya afectación macroscópica de dos segmentos separados del colon.
- Con daño colorrectal aislado o predominante: efectuar una colectomía subtotal con doble ostomía y anastomosis ileo-rectal secundaria.

- Una colectomía segmentaria algunas veces es suficiente, pero a la inversa, una proctocolectomía habitualmente total, con ileostomía definitiva, puede ser necesaria. La tasa de recidiva a 5 años es del orden de 50% en caso de anastomosis ileo-rectal o colo-rectal. Es menos frecuente (10 a 25%) en caso de proctocolectomía total.
- Daños ano perineales: ver más adelante.

Indicaciones terapéuticas

Indicaciones quirúrgicas necesarias

- Estenosis del intestino delgado sintomática, rebelde, oclusión, megacolon tóxico y perforación colónica o intestinal en peritoneo libre, abscesos, fistulas intestinales (cuando son responsables de complicaciones nutricionales o que afectan órganos extradigestivos), y la hemorragia masiva (rara en enfermedad de Crohn).

Tratamiento de brotes no complicados de colitis ulcerosa crónica inespecífica y de enfermedad de Crohn rectocólicas

Los pacientes con enfermedad de Crohn, con recaídas al estar en tratamiento con tiopurinas, deben ser evaluados para verificar la correcta adherencia al tratamiento y signos objetivos de inflamación; optimizar la dosis puede mejorar las tasas de respuesta.

- Si se consigue remisión en un paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con antifactor de necrosis tumoral y tiopurinas, el tratamiento de mantenimiento debe continuarse con el mismo régimen. Las tiopurinas pueden ser una opción como tratamiento único en pacientes seleccionados que han alcanzado la remisión con la opción combinada. Si se logra la remisión con monoterapia a base de antifactor de necrosis tumoral, continuarlo como mantenimiento es apropiado.
- En pacientes con remisión a largo plazo, con tiopurinas, detener el tratamiento puede considerarse en ausencia de signos objetivos de inflamación.

En la colitis ulcerosa crónica inespecífica:

- La meta del tratamiento de mantenimiento es lograr y mantener la remisión, libre de esteroides, definida de forma clínica y endoscópica.
- La terapia de mantenimiento, se determina por la extensión de la enfermedad, el curso de esta (incluyendo frecuencia e intensidad de

los brotes), la falla y eventos adversos a tratamientos previos.

- Los compuestos de mesalazina son la primera línea en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes que responden a mesalazina o esteroides orales y rectales. La mesalazina rectal es el agente de primera línea en el tratamiento de mantenimiento de la proctitis y una alternativa para la colitis izquierda; con una dosis efectiva de 2 g al día por vía oral y/o rectal de 3 g por semana en dosis divididas puede ser suficiente.
- Las tiopurinas se recomiendan para pacientes con actividad leve a moderada de la enfermedad que han experimentado recaídas tempranas o frecuentes al estar en tratamiento con mesalazina a una dosis óptima o quienes son intolerantes a la misma, dependientes de esteroides o en quienes responden a ciclosporina o tacrolimus.
- La mesalazina puede continuarse como tratamiento de mantenimiento a largo plazo y puede reducir el riesgo de cáncer de colon.

En los brotes graves:

- Corticosteroides por vía parenteral, equivalente a 1 mg/kg de prednisona; importancia del ayuno asociado con la nutrición enteral o parenteral total, aplicación de enemas de corticoides y antibióticos, que no han demostrado tener un papel relevante.
- Al quinto día de evolución, relevo por vía oral del tratamiento con corticosteroides en caso de remisión clínica completa; considerar la colectomía subtotal con doble ostomía ileal y sigmoidea en caso de fracaso. Secundariamente, después de la colectomía, anastomosis íleo-rectal (enfermedad de Crohn y para colitis ulcerosa crónica inespecífica en el caso de recto poco alterado) o proctectomía con anastomosis íleo-anal (colitis ulcerosa crónica inespecífica) o ileostomía definitiva (enfermedad de Crohn). La ciclosporina podría tener lugar en la mejoría parcial, incluso en los fracasos, el análisis al quinto día, principalmente en la enfermedad de Crohn, si los resultados preliminares se confirman en caso de selección de los pacientes bajo criterios endoscópicos, la indicación quirúrgica de entrada está justificada para algunos.

Tratamiento de los brotes corticorresistentes de enfermedad de Crohn

Definidos como la respuesta clínica nula o incompleta al término de un tratamiento de siete semanas mediante prednisona a la dosis de 1 mg/kg/día.

Hay varias propuestas:

- Aumentar la dosis de prednisona a 1.5 mg/kg/día, administrada por vía parenteral, metilprednisolona (Solu-Medrol®) por un corto periodo si la corticoterapia es bien tolerada.
- La nutrición artificial es eficaz a corto plazo en 70-80%, pero no parece modificar el curso evolutivo de la enfermedad. La nutrición parenteral parece tener una eficacia más rápida y completa que la nutrición enteral y es más fácilmente propuesta en caso de desnutrición severa, daño extenso del intestino delgado proximal o dolor abdominal. En la práctica, la elección entre las dos técnicas de asistencia nutricional depende principalmente del equipo y de las preferencias. Indicar: metotrexato, ciclosporina o antifactor de necrosis tumoral.
- Resección quirúrgica, si no es demasiado mutilante.
- Para el tratamiento de las formas anales y perineales de la enfermedad de Crohn véase más adelante.
- Si la corticoterapia (menos de 15 mg/día) es bien tolerada y suficiente para controlar la situación se puede mantener, vigilando la mineralización ósea.
- En algunos casos un ciclo de nutrición enteral elemental permite no solamente suspender progresivamente la administración de corticoides, sino también una remisión prolongada de la enfermedad.
- La azatioprina puede romper esta corticodependencia y mantener la enfermedad en remisión. En caso de fracaso, el metotrexato puede indicarse como último recurso.
- En otros casos una solución quirúrgica, sobre todo si no es demasiado mutilante, es algunas veces mejor, pero la recidiva es muy probable a corto plazo.
- En la colitis ulcerosa crónica inespecífica dependiente o resistente a esteroides: para muchos, el tratamiento es francamente quirúrgico.
- Otros intentan, antes de una colectomía, el recurso de la azatioprina si las lesiones son distales y poco severas y fuera de proporción con una cirugía mayor.

Tratamiento de las complicaciones

Las manifestaciones extradigestivas de la enfermedad son sensibles a la corticoterapia. Cuando los daños articulares son los predominantes, la salazosulfapiridina (cuya parte activa es la sulfapiridina)

a la dosis de 2 a 3 g al día y los antiinflamatorios no esteroideos son el tratamiento de elección, a pesar de las complicaciones intestinales de estos últimos.

- El tratamiento del megacolon tóxico descansa en el equilibrio hidroelectrolítico y la colectomía de urgencia. La peritonitis por perforación y las hemorragias masivas imponen la proctocolectomía de urgencia.

Embarazo y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas

La enfermedad inflamatoria intestinal tiene una alta prevalencia en personas jóvenes, por lo que temas de reproducción y embarazo son una preocupación común en estos pacientes.

- No existe evidencia que la colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn inactivas afecten la fertilidad; sin embargo, la enfermedad de Crohn activa puede disminuir la fertilidad y se debe intentar lograr la remisión previa.
- No hay evidencia que la medicación para la enfermedad inflamatoria intestinal afecte la fertilidad en el sexo femenino. En el masculino la sulfasalazina causa oligospermia irreversible. Las cirugías pélvicas en el sexo masculino pueden llevar a impotencia o problemas eyaculatorios.
- La anticoncepción oral no agrava la enfermedad, pero podría favorecer las complicaciones tromboembólicas (interés de pastillas microdosificadas).
- El embarazo puede repercutir sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, y existe peligro de aborto en caso de enfermedad activa en el momento de la concepción.
- Si la concepción ocurre al momento de enfermedad en remisión, el riesgo de recaída y brotes es el mismo que en mujeres no embarazadas. Los embarazos que ocurren al momento de enfermedad activa incrementan el riesgo de actividad de la enfermedad de forma persistente durante el embarazo.
- La finalización del embarazo está sujeta a una atención multidisciplinaria y debe seguir las indicaciones del ginecoobstetra. Las cesáreas están indicadas en enfermedad perianal activa o con participación rectal activa. El reservorio íleo-anal o la anastomosis íleo-rectal en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal es una indicación relativa para llevar a cabo una cesárea.
- No hay riesgo incrementado de brotes en el posparto para mujeres con enfermedad de

Crohn que permanecen en su tratamiento de mantenimiento.

- Todo brote ocurrido en el curso del embarazo debe ser tratado inmediatamente.
- Todo hijo de padres con enfermedad inflamatoria intestinal tiene mayor riesgo de resultar con cualquiera de las dos enfermedades, siendo mayor con enfermedad de Crohn, si ambos padres están afectados.
- La exposición fetal a los medicamentos para controlar la enfermedad inflamatoria intestinal es considerada de bajo riesgo para el producto, excepto con metotrexato y la talidomida. La exposición fetal a tiopurinas no está asociada con riesgo incrementado de infecciones en el primer año.
- En caso de recaídas o brotes, dependiendo del fenotipo de la enfermedad y la actividad, se prefieren tratamientos con 5-ASA y corticosteroides, los agentes antifactor de necrosis tumoral pueden ser considerados en el tratamiento de brotes y situaciones específicas.
- El infliximab y adalimumab cruzan la placenta y su uso, más allá del segundo trimestre, resulta en concentraciones séricas mayores en el feto que las encontrados en la madre. Esta exposición puede ser controlada si se detiene el tratamiento alrededor de las semanas 24 a 26, siendo considerado apropiado por el clínico y el paciente.
- La sulfasalazina y los corticoides pueden ser prescritos libremente. Las nuevas formas de 5-ASA y derivados, están teóricamente contraindicados a causa de la falta de datos y por el hecho de que las concentraciones sanguíneas de 5-ASA y de acetil-5-ASA son más elevadas (por vía oral). El tratamiento apropiado de la enfermedad inflamatoria intestinal debe ser mantenido en aquellas pacientes que desean concebir, para poder reducir el riesgo de brotes durante el embarazo. Los brotes agudos durante el embarazo llevan un riesgo mayor de desenlaces materno fetales, adversos.
- La actitud frente a la azatioprina no ha sido comprobada. La concepción es posible bajo la azatioprina y la tasa de malformaciones fetales no aumenta, pero el riesgo en la segunda generación no se conoce. Las tiopurinas pueden ser utilizadas en el embarazo como medicamentos de categoría B, aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

- Las indicaciones de cirugía en pacientes embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal son las mismas que en pacientes no embarazadas. En pacientes con afectación severa, continuar con un curso agresivo es de mayor riesgo para el feto que someterse a una intervención quirúrgica.
- La lactancia no afecta de forma independiente la actividad de la enfermedad en la enfermedad inflamatoria intestinal. 5-ASA, tiopurinas y antifactor de necrosis tumoral, así como los corticosteroides, son de bajo riesgo en la lactancia.
- El certolizumab (Cimzia®) puede ser utilizado con seguridad en embarazo y lactancia, siendo categoría B de la clasificación de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

Diarreas agudas de origen bacteriano

Las diarreas agudas de origen bacteriano se clasifican en dos tipos: secretoras o invasivas. Las características distintivas de estas diarreas son expuestas en el **Cuadro 11.12**. Esta distinción no es simple en realidad, una misma bacteria puede invadir la mucosa (epitelio, linfáticos) y liberar una o varias toxinas de tipo enterotoxina o citotoxina (*Campylobacter* sp, *Salmonella* sp). El cuadro puede iniciar con diarrea secretora seguida o no de diarrea invasiva. A la inversa, algunas bacterias no invasivas pueden actuar por intermediario de enterotoxinas, provocando lesiones tisulares. Es el caso de *Clostridioides difficile*, responsable de la colitis pseudomembranosa.

Diagnóstico

El interrogatorio, el examen físico y los datos evolutivos, permiten sospechar el origen infeccioso de la diarrea (**Figuras 11.1 y 11.2; Cuadros 11.13-15**) y decidir si los exámenes complementarios son necesarios o no. La **Figura 11.2** indica los exámenes complementarios eventualmente necesarios.

Complicaciones

Deshidratación.

- Manifestaciones sistémicas inmunoalérgicas (cutáneas, articulares).
- Síndromes hemolítico y urémico.

Cuadro 11.12. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI index).

- Manifestaciones extraintestinales (número × 30)
 - Articulares
 - Oculares
 - Mucocutáneas (Eritema nodoso, Pioderma gangrenoso, estomatitis)
 - Anales fisura, fístula, absceso
 - Otras fístulas no anales
 - Temperatura >37.8°C en la semana
 - Toma de antidiarreicos (no = 0; sí = 4) suma × 30
 - Masa abdominal (ausencia = 0; posible =2 ; cierta =5) suma × 10
 - Hematocrito:
Diferencia entre normal (hombre 47, mujer 42) y valor observado × 6
 - Cantidad de heces suaves o líquidas por semana (la suma multiplicada × 2)
 - Suma semanal de dolor abdominal (intensidad de 0 a 3) suma × 6
 - Suma semanal del buen estado general, cotidiano (de 0 a 4) suma × 7
 - Peso:
100-100 × (peso real/peso teórico) en valor algebraico
- Resultado:**
- Índice <150: enfermedad en remisión.
 - Índice 150-250: enfermedad activa.
 - Índice >450: enfermedad severa.

Modalidades terapéuticas

En la mayoría de los casos la evolución es espontáneamente favorable. Menos de 10% de las diarreas agudas de origen infeccioso necesitan tratamiento. El algoritmo de la **Figura 11.1** distingue los pacientes que no necesitan más que un tratamiento sintomático de aquellos que necesitan investigaciones profundas.

El tratamiento sintomático debe ser discutido en todos los casos. Las principales medidas a proponer son:

- Rehidratación, por vía oral o venosa, en función de los medios y de la severidad de los trastornos; ésta es primordial en caso de diarrea grave.
- Retoma temprana de alimentos.
- Tratamientos no específicos: antidiarreicos como racecadotril y diosmectita, antiespasmódicos.
- La indicación de un tratamiento antibiótico es rara, descansa en la gravedad del cuadro y el

agente causal, cuando ha sido determinado. La elección del antibiótico está basada en la sensibilidad *in vitro* de los gérmenes aislados. Sin embargo, las fluoroquinolonas parecen poseer una gran actividad contra virtualmente todas las bacterias aerobias responsables de diarreas agudas infecciosas y pueden proponerse de manera empírica. Las fluoroquinolonas de elección para el tratamiento de las infecciones intestinales son la ciprofloxacina o la norfloxacina que pueden prescribirse en dosis de 400 o 500 mg dos veces al día durante cinco días.

Cuadros 11.16 y 11.17

Probióticos para el tratamiento de la diarrea aguda

Se ha confirmado que hay diferentes cepas de probióticos, incluyendo *Lactobaculus reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001, y *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*), que son útiles para reducir la gravedad y la duración de la diarrea aguda infecciosa infantil. La administración oral de probióticos abrevia aproximadamente en un día la duración de la enfermedad diarreica aguda en niños. Se han publicado varios metanálisis de ensayos clínicos controlados en revisiones sistemáticas que muestran resultados consistentes, sugiriendo que los probióticos son seguros y efectivos. La evidencia que surge de los estudios sobre gastroenteritis viral es más convincente que la que surge de infecciones bacterianas o parasitarias. Los mecanismos de acción dependen de la cepa. Otro elemento importante a considerar es la oportunidad con la que se administran.

Evaluación y tratamiento de la diarrea infecciosa

Identificar la deshidratación, estado general, estado de alerta, presión arterial, pulso, existencia o no de hipotensión arterial, hidratación de mucosas y tegumentos, llenado capilar, turgencia cutánea, presión venosa central. Rehidratación con solución OMS o intravenosa (electrolitos: bicarbonato, cloro, potasio, sodio).

Principales bacterias responsables de una diarrea infecciosa

Los principales gérmenes responsables de diarreas infecciosas y las características de la infección que provocan se enlistan en el **Cuadro 11.14**.

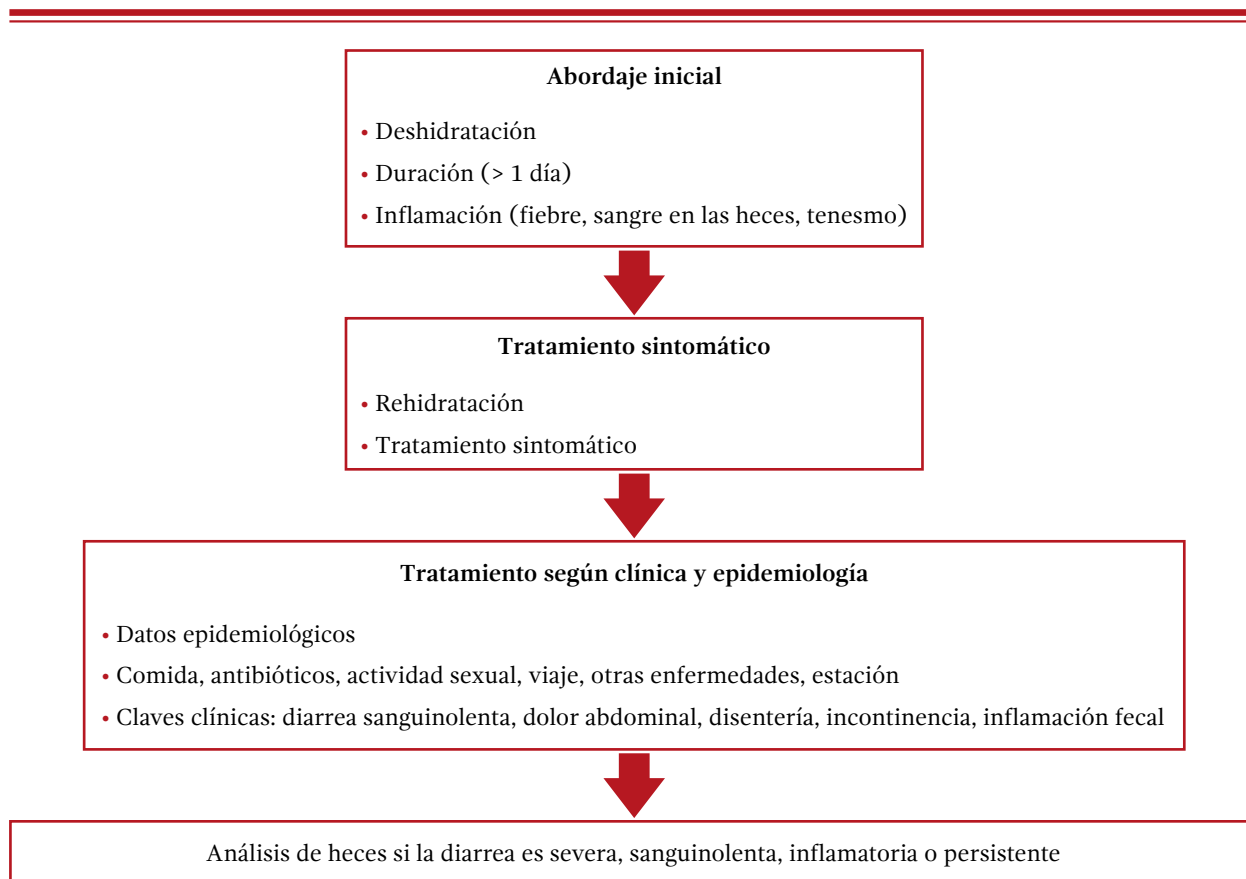


Figura 11.1. Procedimientos diagnósticos para el paciente con diarrea aguda.

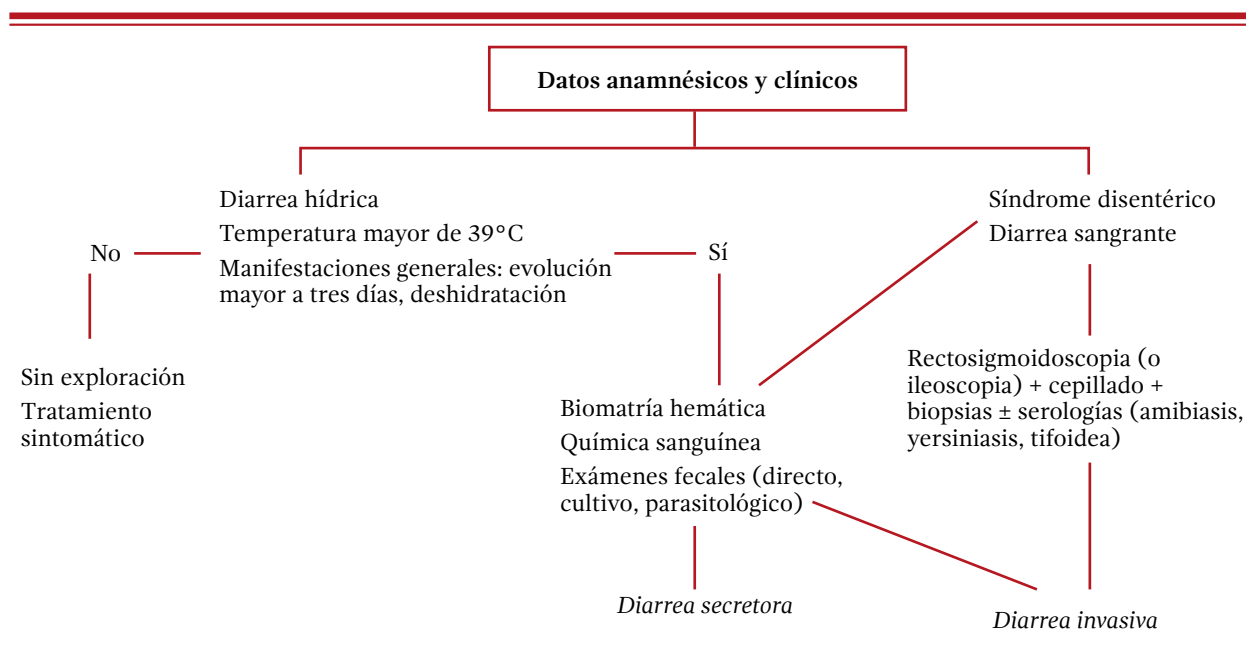


Figura 11.2. Conducta inicial a seguir ante una diarrea presuntamente infecciosa.

Cuadro 11.13. Características distintivas esquemáticas de las diarreas secretoras e invasivas.

	Diarreas secretoras	Diarreas invasivas
Mecanismo	Elaboración de una toxina o borramiento vellositario	Invasión celular
Duración de la incubación	Algunas horas	Algunos días
Sitio		
• intestino delgado proximal	+++	±
• íleon		
• colon	±	+++
	±	+++
Heces	Acuosas	Glerosas, sangrantes y purulentas*
Volumen	+++	±
Deshidratación	+++	±
Dolor abdominal periumbilical	±	+++ (pujo, tenesmo)
Fiebre, manifestaciones sistemáticas	±	+++
Principales gérmenes causantes	<i>Vibrio</i> spp, <i>E. coli</i> (enterotoxigénica-enteropatogénica), <i>Aeromonas</i>	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> (enterotoxigénica-enteropatogénica), <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>

*Algunas veces precedidas o reemplazadas por heces hídricas, eventualmente abundantes.

Diarreas virales agudas

Los virus son el agente causal de la mayor parte de casos de diarrea aguda. Se estima que en Estados Unidos los norovirus son la principal causa de gastroenteritis y son responsables de aproximadamente 50% de los brotes de diarrea, 26% de los casos de diarrea en los servicios de urgencias, y 13% de las visitas al consultorio por diarrea. Tres grupos son epidemiológicamente importantes porque son cosmopolitas y responsables de una gran parte de las enteropatías virales conocidas: norovirus, rotavirus y adenovirus entéricos.

Diagnóstico

Después de la contaminación por vía oral, o por contacto directo, el virus coloniza el aparato gastrointestinal superior. La incubación es de duración variable, luego aparece, en un contexto febril, una diarrea acuosa y vómitos acompañados algunas veces de dolor abdominal. Los signos son habitualmente moderados y la evolución es hacia la curación espontánea en algunos días. Las principales características de las gastroenteritis virales se exponen en el **Cuadro 11.18**.

- Los exámenes complementarios mostrarán, en la mucosa duodenoyeyunal, anomalías histológicas no específicas (atrofia vellositaria parcial, alargamiento de las criptas, distrofia enterocitaria, infiltración de la lámina propia)

- **Una diarrea aguda presumiblemente infecciosa, de intensidad moderada, no sangrante y no disintérica, de duración de menos de 3 días, no necesita exámenes complementarios ni tratamiento con antibióticos.**
- **El tratamiento de elección para pacientes con diarrea aguda infecciosa son las fluoroquinolonas.**

y las pruebas funcionales pueden mostrar mala absorción de la D-xilosa, lactosa y esteatorrea. El conjunto de estas anomalías persiste generalmente 2 a 3 semanas y se corrige espontáneamente. Lo más frecuente es que no sea practicado ningún examen complementario. Sin embargo, el diagnóstico de infección por rotavirus y adenovirus entérico es fácil mediante la aplicación de paquetes inmunoenzimáticos en las heces. No existen pruebas comercializadas para la detección del virus de Norwalk, que es posible mediante el examen de las heces en microscopía electrónica.

Tratamiento

El tratamiento es puramente sintomático. La rehidratación oral es eficaz a pesar de las lesiones mucosas intestinales. En la actualidad es importante

Cuadro 11.14. Datos clínicos de infección según el patógeno.

Patógeno	Datos epidemiológicos-formas de transmisión	Datos clínicos					
		Fiebre	Dolor abdominal	Diarrea sanguinolenta	Náusea, vómito	Abundantes PMN en heces	Hemocultivo positivo
<i>Salmonella</i>	Por comida contaminada, adquisición comunitaria	Frecuente	Frecuente	Puede ocurrir	Puede ocurrir	Frecuente	Variable
<i>Campylobacter</i>	Adquirido en la comunidad por ingestión de carne de aves mal cocida	Frecuente	Frecuente	Puede ocurrir	Puede ocurrir	Frecuente	Variable
<i>Shigella</i>	Adquirida en la comunidad de persona a persona	Frecuente	Frecuente	Puede ocurrir	Frecuente	Frecuente	Variable
<i>E. coli</i> productora de toxina <i>Shiga</i>	Por comida contaminada, especialmente carne de res mal cocida (carne de hamburguesa), semillas crudas	Rara	Frecuente	Frecuente	Puede ocurrir	Raro	Frecuente
<i>C. difficile</i>	Nosocomial, tratamiento con antibióticos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Raro	Frecuente	Puede ocurrir
<i>Vibrio</i>	Ingestión de mariscos	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable
<i>Yersinia</i>	Por comida contaminada, adquirida en la comunidad	Frecuente	Frecuente	Puede ocurrir	Puede ocurrir	Puede ocurrir	Puede ocurrir
<i>E. histolytica</i>	Viaje a zonas tropicales o emigración de aquellos países	Puede ocurrir	Puede ocurrir	Variable	Variable	Variable	Frecuente
<i>Cryptosporidium</i>	Inmunocomprometidos, viaje, ingesta de agua contaminada	Variable	Variable	Rara	Puede ocurrir	Raro o poco frecuente	Raro
<i>Cyclospora</i>	Por comida contaminada, viaje	Variable	Variable	Rara	Puede ocurrir	Raro	Raro
<i>Giardia</i>	Deficiencia en IgA, agua contaminada, guardería	Rara	Frecuente	Rara	Puede ocurrir	Raro	Raro
<i>Norovirus</i>	En invierno por vómito o diarrea en familia, enfermería, escuelas, cruceros, ingestión de mariscos crudos con concha	Variable	Frecuente	Rara	Frecuente	Raro	Raro

Fuente: N Engl J Med 350;1 www.nejm.org january 1, 2004. Thielman N et Guerrant R. Acute infectious Diarrhea. NEJM. Enero 2004;350(1): 38-47.

Cuadro 11.15. Elementos anamnésticos que orientan hacia una diarrea aguda de origen infeccioso o parasitario.

- Contexto epidémico (agua contaminada)
- Toxiinfección alimentaria familiar o colectiva
- Animales domésticos
- Toma reciente de antibióticos
- Viaje muy reciente a zona tropical donde la higiene es insuficiente
- Estancia, incluso antigua, en zona de endemia parasitaria
- Homosexualidad masculina (síndrome *gay bowel*)
- Inmunodepresión (sida, quimioterapia)

vacunar a los niños antes de los dos años contra el rotavirus; la vacuna es muy efectiva y sus efectos colaterales raros.

Diarrea del viajero

Cada año 16 millones de personas que viven en regiones con un nivel de higiene elevado viajan a regiones tropicales o con bajos cuidados de higiene. Una tercera parte resulta con diarrea y 80% de esos episodios diarreicos son de origen infeccioso. El riesgo es más elevado conforme mayor sea la es-

- **Los virus son una causa mayor y todavía subestimada de diarrea aguda, sobre todo en los niños.**
- **El diagnóstico de diarreas agudas virales descansa en la presunción clínica y epidemiológica, aunque el rotavirus y el adenovirus entérico se identifiquen fácilmente en las heces.**

tancia del viajero y esté cerca de las poblaciones autóctonas. Los viajes itinerantes son de mayor riesgo que las estancias sedentarias, la calidad de los hoteles no es ya un criterio de seguridad. Es sobre todo la forma de alimentarse el factor determinante (agua, alimentos), siendo la transmisión fecal-oral.

Establecimiento del diagnóstico

Lo común es que sea 3 a 4 días después de la llegada a un país, pero algunas veces en el regreso en avión,

Cuadro 11.16. Recomendaciones de indicación de antibióticos según el patógeno en pacientes adultos.

Patógeno	Recomendaciones
<i>Shigella</i>	Fluoroquinolonas (ejemplos: tratamiento 1-3 días con ciprofloxacina, 500 mg oral 2 veces al día; norfloxacina, 400 mg oral 2 veces al día o levofloxacina, 500 mg oral 1 vez al día); si es sensible: trimetoprima-sulfametoxazol, 160 mg y 800 mg, respectivamente, 2 veces al día por 3 días
<i>Salmonella</i> no typhi	No se recomienda dar tratamiento a pacientes con síntomas leves o moderados; pero si la enfermedad es severa o el paciente es menor de 12 meses o mayor de 50 años de edad o con prótesis, enfermedad cardíaca, aterosclerosis, cáncer o uremia, tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol (si el patógeno es sensible) o fluoroquinolona, como se describió anteriormente, por 5-7 días, o ceftriaxona, 15 mg/kg de peso/día en 1 o 2 dosis
<i>E. coli</i> (enterotoxigénica, enteropatogénica o enteroinvasiva)	Fluoroquinolonas (ejemplo: tratamiento 1-3 días con ciprofloxacina, 500 mg oral 2 veces al día; norfloxacina, 400 mg oral 2 veces al día; o levofloxacina, 500 mg oral 1 vez al día); si existe alergia: trimetoprima-sulfametoxazol, 160 mg y 800 mg, respectivamente, dos veces al día por 3 días
<i>E. coli</i> productora de toxina Shiga (O157:H7)	Evitar antibióticos y antidiarreicos, particularmente trimetoprima-sulfametoxazol y fluoroquinolonas
<i>Yersinia</i>	Generalmente no requiere tratamiento antibiótico; para infecciones severas: doxiciclina y aminoglucósido (en combinación), trimetoprima-sulfametoxazol o fluoroquinolonas
<i>Vibrio cholerae</i> O1 o O139	Tratamiento con 1 dosis única doxiciclina, 300 mg; tratamiento por 3 días con 500 mg 4 veces al día o dosis única de fluoroquinolonas.†
Toxigénico <i>C. difficile</i>	Si es posible suspender cualquier tratamiento que altere la flora intestinal. Tratamiento vía oral con metronidazol 500 mg 3 veces al día o 250 mg 4 veces al día por 10 días; si existe resistencia o no hay respuesta vancomicina 250 mg 4 veces al día
<i>Giardia</i>	Tratamiento por 7 a 10 días con metronidazol, 250 a 750 mg 3 veces al día
<i>Cryptosporidium</i>	En enfermedad severa o paciente inmunocomprometido paromomicina asociada con azitromicina o nitazoxanida. En pacientes con sida un tratamiento antirretroviral puede ser suficiente para obtener la reconstitución de la respuesta inmunitaria; en niños inmunocompetentes con criptosporidiosis debe considerarse un tratamiento con nitazoxanida
<i>Isospora</i>	Tratamiento por 7 a 10 días con trimetoprima-sulfametoxazol, 160 mg y 800 mg, respectivamente, 2 veces al día
<i>Cyclospora</i>	Tratamiento por 7 a 10 días con trimetoprima-sulfametoxazol, 160 mg y 800 mg, respectivamente, 2 veces al día
<i>Microsporidia</i>	Tratamiento durante 3 semanas con albendazol, 400 mg 2 veces al día; en el caso de pacientes con sida un tratamiento antirretroviral puede ser suficiente para obtener la reconstitución de la respuesta inmunológica
<i>E. histolytica</i>	Tratamiento durante 5 a 10 días con metronidazol 750 mg 3 veces al día, asociado con un tratamiento durante 20 días con yodoquinol, 650 mg 3 veces al día o un tratamiento durante 7 días con paromomicina, 500 mg 3 veces al día

*Existe evidencia de que las fluoroquinolonas son seguras en los niños, pero deben indicarse con precaución pues existen reportes de daño articular al cartílago en estudios con animales.

†La doxiciclina y la tetraciclina pueden causar la decoloración permanente de los dientes en desarrollo y no se recomienda su prescripción a niños menores de 8 años.

Fuente: N Engl J Med 350;1 www.nejm.org january 1, 2004. Thielman N et Guerrant R. Acute infectious Diarrhea. NEJM. Enero 2004, 350(1): 38-47.

Cuadro 11.17. Consideración de tratamiento antibiótico para diarrea infecciosa*.

Tipo de enfermedad	Recomendaciones para adultos	Comentarios y alternativa
Diarrea del viajero de intensidad moderada a severa	Tratamiento 1 a 5 días con ciprofloxacina, 500 mg 2 veces al día, norfloxacina 400 mg 2 veces al día o levofloxacina 500 mg una vez al día	El tratamiento temprano con fluoroquinolonas puede disminuir la duración de los síntomas de 3-4 días a menos de 1-2 días; en niños, trimetoprima-sulfametoxazol o un tratamiento rápido de 1-3 días de fluoroquinolonas
Diarrea febril adquirida en la comunidad, especialmente si sospecha enfermedad invasiva	Tratamiento 1 a 5 días con ciprofloxacina, 500 mg 2 veces al día, norfloxacina 400 mg 2 veces al día o levofloxacina 500 mg una vez al día	En niños debe considerarse trimetoprima-sulfametoxazol o una fluoroquinolona; en pacientes inmunocomprometidos la adición de eritromicina o azitromicina debe contemplarse en caso de <i>Campylobacter</i> resistente a las fluoroquinolonas; antidiarreicos, quinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol deben evitarse en caso de diarrea sanguinolenta en un paciente sin fiebre
Diarrea nosocomial severa, dependiendo de los resultados a la toxina de <i>C. difficile</i>	Evitar cualquier tratamiento con antibióticos que dañen la flora; tratamiento con metronidazol por 10 días si la toxina <i>C. difficile</i> es positiva. <i>No está indicado</i> tratar una infección con <i>C. difficile</i> cuando las toxinas A y B son negativas; aunque el cultivo a <i>C. difficile</i> sea positivo	Suspender el tratamiento con metronidazol en caso de toxina <i>C. difficile</i> negativo
Diarrea persistente con sospecha de infección por <i>Giardia</i>	Tratamiento por 7-10 días con metronidazol	Electroforesis de inmunoglobulinas y dosificación ponderal de inmunoglobulinas séricas (buscar un déficit en IgA)

Fuente: N Engl J Med 350;1 www.nejm.org. January 1, 2004. Thielman N et Guerrant R. Acute infectious Diarrhea. NEJM. Enero 2004;350(1): 38-47.

sucede una aparición brutal de dolor abdominal seguido de diarrea más o menos severa y frecuentemente vómitos. Es raro observar un síndrome disentérico. En la mayoría de los casos la cantidad de heces no sobrepasa 5 a 6 por día. Este episodio dura en promedio 2 a 3 días y cede generalmente de forma espontánea. 10% de los episodios se propagan más de una semana. Los gérmenes responsables y su frecuencia respectiva de aislamiento están expuestos en el **Cuadro 11.19**. La *E. coli* enterotoxigénica predomina, por mucho, como el agente causal. El diagnóstico es esencialmente clínico. El coprocultivo y el examen parasitológico de las heces deben ser reservados a las diarreas severas o prolongadas. Señalemos que la mayoría de los casos de diarrea sangrante en los viajeros está ligada con las enfermedades inflamatorias intestinales y con las colitis infecciosas por *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica.

Modalidades terapéuticas

El tratamiento sintomático, cuando es necesario, está basado en la rehidratación oral mediante bebidas saladas y azucaradas, evitando los productos lácteos o que contengan cafeína. Los enlentecedores del tránsito (loperamida) están aconsejados en caso de diarrea hídrica moderada. Al reducir la frecuencia de las heces aportan un descanso transitorio, pero tienen el riesgo de prolongar la portación de los agentes patógenos. Su toma debe estar limitada en el tiempo (4 mg para la primera toma, luego 2 mg para la toma en el adulto, sin sobrepasar 8-16 mg/día).

- Un tratamiento antibiótico temprano, en cuanto aparezcan los signos, parece acortar la evolución y la portación. Está recomendado en caso de fiebre, de heces glerosangrantes con dolor abdominal. El principal antibiótico preconizado, son actualmente las fluoroquino-

Cuadro 11.18. Principales características de las gastroenteritis virales.

Virus	Terreno	Epidemiología	Modo de transmisión	Incubación	Duración de los síntomas
Rotavirus	Niños de 6-24 meses	Distribución mundial Predominio en el invierno	Fecal-oral Aérea	1-3 días	4-7 días
Adenovirus	Niños de 1-3 años	Distribución mundial Sin predominio estacional	Fecal-oral	8-10 días	5-12 días
Virus de Norwalk	Adolescentes y adultos	Distribución mundial Pequeñas epidemias	Fecal-oral Aérea	1-2 días	1-2 días

Cuadro 11.19. Microorganismos encontrados en la diarrea del viajero.

Agente	Frecuencia (%)
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	40-70
<i>E. coli</i> enteroinvasiva	0-4
<i>Shigella</i>	5-15
<i>Salmonella</i>	0-15
<i>Campylobacter jejuni</i>	variable
<i>Vibrio parahemolyticus</i>	0-2
<i>Aeromonas</i>	variable
<i>Giardia lamblia</i>	0-2
<i>Entamoeba histolytica</i>	0-2
<i>Cryptosporidium</i>	rara
Rotavirus	rara
Norwalk-virus	rara
Enterovirus	rara
No encontrado	10-35

lonas en dosis dividida cada 12 horas durante 3 días.

Las recomendaciones a proporcionar, a cualquier viajero que va a las zonas de endemia, son las siguientes:

- Reglas higiénico-dietéticas: evitar el agua de origen desconocido (beber agua mineral o embotellada) y alimentos crudos (comer frutas peladas). Evitar nadar en agua dulce o cerca de los puertos
- En viajes profesionales de corta duración no se aconseja la fluoroquinolona profiláctica; el subsalicilato de bismuto reduce el riesgo

Intoxicación alimentaria

En general, se considera que hay intoxicación alimentaria colectiva si al menos dos sujetos tienen síntomas digestivos debido a un mismo origen alimentario. Según la mayoría de las legislaciones las intoxicaciones alimentarias colectivas son enfermedades de declaración obligatoria. Se habla de intoxicación alimentaria si sólo un sujeto es el afectado. Dos factores son importantes para la aparición de una intoxicación alimentaria: la cantidad de gérmenes o de la toxina ingerida (en este último caso se habla de intoxicación). La frecuencia de las intoxicaciones alimentarias colectivas está en aumento debido al desarrollo de la alimentación colectiva y de las técnicas modernas de crianza (sobre todo de aves). Las bacterias responsables de las intoxicaciones alimentarias colectivas y las características de la infección que estas provocan están expuestas los **Cuadros 11.13 y 11.14**. Cuando la toxina está presente en el alimento (*S. aureus*, *B. cereus*, *C. botuli-*

- **La loperamida es un tratamiento sintomático eficaz de las diarreas hídricas de intensidades de ligera a moderada.**
- **El tratamiento con antibiótico (fluoroquinolona) no debe prescribirse más que en las formas severas y, de forma profiláctica, sólo si la afección representa un inconveniente mayor.**

num) la duración de la incubación es breve (inferior a 6-8 horas) y los primeros síntomas consisten en vómitos con poca fiebre o sin ella. Si se sospecha una intoxicación alimentaria colectiva es necesario pedir un coprocultivo e intentar recuperar el alimento sospechoso para identificar el germen o su toxina, lo que casi nunca es posible en la práctica.

Las salmonelas son una causa creciente y preocupante de intoxicación alimentaria y representan más de 80% de los casos de intoxicaciones alimentarias colectivas declaradas, seguidas con mucha distancia de *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae* y *Vibrio parahemolyticus*, que son los agentes más frecuentemente encontrados en el Tercer Mundo y en el Extremo Oriente. La intoxicación por algunos pescados, responsable de manifestaciones digestivas y neurológicas, amerita ser citada: la “ciguatera” consecutiva a la ingestión de la ciguatoxina es muy frecuente en las zonas tropicales y subtropicales (Pacífico Sur, Australia, Caribe, Hawái), donde el consumo de pescado crudo (barracuda) es común.

Enterocolitis infecciosa necrosante

La enterocolitis infecciosa necrosante (sinónimos: enfermedad de Hambourg, Darmbrandt, pig bel) es debida a *Clostridium perfringens* de tipo C; se observa después del consumo de conservas mal esterilizadas o de carne mal cocida que permaneció a temperatura ambiente (pig bel de Nueva Guinea). Algunos casos esporádicos han sido reportados en Francia y Estados Unidos.

Patogenia y anatomía patológica

Clostridium perfringens de tipo C, o raramente de tipo A, secreta una citotoxina que provoca necrosis de la pared intestinal. Esta citotoxina es muy sensible a las proteasas, de donde viene el rol favorecedor de la geografía, del consumo de papas dulces (pig bel) y de la desnutrición. Una sobreinfección secundaria es la regla.

Las lesiones predominan en el duodeno-yeyuno (73.5%) pero pueden también dañar el íleon, y en 5% de los casos el colon. El daño colónico puro es excepcional.

La necrosis, localizada inicialmente a nivel de las vellosidades, avanza a todo el espesor de la pared.

Diagnóstico y tratamiento

Sólo un diagnóstico muy temprano podría evitar la muerte.

- Dolores abdominales intensos de inicio brutal.
- Muy rápidamente aparecen:
 - Vómitos, algunas veces con sangre
 - Heces diarreicas y sangrantes
 - Fiebre moderada, alteración grave del estado general
 - Meteorismo doloroso sin contractura
 - Silencio abdominal

La proyección abdominal simple muestra aire en las paredes del intestino delgado, algunas veces niveles líquidos, una neumatosis del sistema porta. Rápidamente se instala un cuadro de oclusión febril con, algunas veces, peritonitis por perforación y un estado de choque infeccioso. La intervención hace el diagnóstico, pero la resección de las lesiones y la reanimación no impiden la muerte, excepto en las formas menos graves que evolucionan en una forma subaguda.

Enteropatías parasitarias

Son comunes en las regiones tropicales, los países subdesarrollados y en las zonas donde la situación sanitaria es precaria; pero su frecuencia está en aumento en los países templados debido a las migraciones masivas de poblaciones, al crecimiento del tráfico internacional y a la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Los parásitos que infestan el intestino del hombre pertenecen a dos grandes categorías, los protozoarios y los helmintos. Solo ciertas parasitosis serán detalladas y otras serán resumidas en los **Cuadros 11.20 y 11.21**.

Protozoarios

Las tres grandes enteropatías protozoarias son debidas a la *Giardia lamblia* (intestinalis), la *Entamoeba histolytica* y el *Cryptosporidium* sp. Representan algunas de las causas más frecuentes de diarrea en los países en vías de desarrollo y en algunos grupos de riesgo en los países desarrollados.

Giardiasis

Este protozoo flagelado infesta principalmente a los niños de condición socioeconómica desfavorable y con mala higiene, se adhiere a las vellosidades del intestino delgado proximal, principalmente en la zona topográfica del epigastrio, manifestándose con dolor en ese sitio. También puede ser responsable de diarrea en el adulto. En caso de déficit inmunitario primario, como la hipogammaglobulinemia común variable que puede provocar una atrofia vellositaria total.

Circunstancias del diagnóstico

La infestación es generalmente asintomática y descubierta de manera fortuita.

- Los diversos trastornos digestivos son algunas veces reveladores: diarrea crónica o intermitente, más frecuentemente hídrica, muy raramente con malabsorción o atrofia vellositaria total, náuseas y vómitos, dolor epigástrico.
- En caso de déficit común variable e inmunoglobulinas, la llegada de una diarrea, y sobre todo de una malabsorción, es muy probable que se deba a giardiasis. La atrofia vellositaria es entonces más frecuente.

Métodos de diagnóstico

Diagnóstico de certeza con la búsqueda del parásito en las heces.

- En caso de búsqueda negativa y fuerte sospecha diagnóstica el examen parasitológico de las heces debe ser efectuado en varias tomas y, si es necesario, el parásito puede ser buscado en líquido de aspiración yeyunal o en biopsias duodenales. Se puede, de igual manera, detectar el antígeno parasitario en las heces por el método de ELISA (sensibilidad 0.70, especificidad 0.50).
- En caso de fuerte sospecha diagnóstica, pero de búsqueda negativa, puede indicarse un tratamiento de prueba.

Tratamiento

El metronidazol, 250 a 750 mg 3 veces al día durante 10 días, o en caso de fracaso albendazol 400 mg/día durante 3 días, permiten la erradicación del parásito en casi 95% de los casos. Es recomendable una segunda dosis 10 a 20 días más tarde para evitar recidivas. **Cuadro 11.20** Si hay carencia de inmunoglobulinas el tratamiento debe ser seguido por varias semanas o meses. Algunos indican dosis de sostén periódicas.

Cuadro 11.20. Tratamiento de las diarreas parasitarias.

Parasitosis	Tratamiento	Dosis	Duración
Amibiasis	Metronidazol	30-50 mg/kg/día	10 días
Giardiasis	Metronidazol	3 comprimidos de 500 mg/día	7 días, segunda curación 10 días después
	Tinidazol	2 g/día	
Balantidiasis	Tetraciclinas	2 g/día	1 día
Paludismo (primoinfección)	Quinina IV (si no hay resistencia)	500 mg/día	10 días
Coccidiosis	Metronidazol	30-50 mg/kg/día	5 días
Oxyurosis	Albendazol	200 mg	3 semanas
Tricefalosis	Albendazol	200 mg dos veces/día	Toma única
Teniasis	Albendazol	5-10 mg/kg	3 días, segunda curación 10 días después
Esquistosomiasis	Praziquantel	200 mg dos veces al día	5 días, repetir el tratamiento 10 días después
Ascaridiosis	Albendazol	20 mg/kg en tres tomas	1 día
Anquilostomiasis	Ivermectina	200 mg dos veces al día	3 días
Anguilosis	Ivermectina	50 mg/kg/día	Toma única
Triquinosis	Ivermectina	50 mg/kg/día	Toma única
Distomatosis intestinal	Tredemine	2 g/día	5 a 10 días
Esquistosomiasis	Albendazol	40 mg/kg	1 día
Anisakioidosis	Extracción endoscópica, resección quirúrgica	200 mg dos veces al día	5 días, repetir el tratamiento 10 días después

Amibiasis intestinal

Afección aguda o crónica debida a la única amiba patógena para el hombre, *Entamoeba histolytica*.

Sólo los sujetos que albergan al parásito bajo su forma móvil, llamada trofozoito, pueden ser sintomáticos. La forma quística, muy resistente, explica la diseminación de la infección por la ingestión de quistes. La prevalencia de la infestación es de 50 a 80% en las regiones tropicales y subtropicales; esta es de 5% en los autóctonos en Estados Unidos.

Circunstancias del diagnóstico

Más de 90% de los sujetos infestados son y permanecen asintomáticos.

- Las expresiones clínicas son diversas:
 - Colitis no disintérica: forma más frecuente en las regiones templadas. El cuadro clínico evoca un síndrome de intestino irritable, de ahí que se debe de eliminar formalmente una amibiasis antes de dar este diagnóstico. A la inversa, no se debe confundir una amibiasis no patógena con *Entamoeba histolytica* en un paciente con manifestaciones colónicas, lo cual es un error frecuente.

- Colitis disintérica aguda: se encuentra generalmente en zonas de endemia y se manifiesta como un síndrome disintérico de evolución algunas veces fulminante, con riesgo de peritonitis, principalmente en caso de corticoterapia.
- Ameboma (rectosigmoideo, cecal o apendicular): los síntomas varían en función de la localización, frecuentemente hay fiebre.
- Complicaciones extraintestinales reveladoras como el absceso amibiano del hígado.
- La colonoscopia muestra lesiones no específicas, pero muy evocadoras en 25 a 50% de los casos, constituidas de microulceraciones múltiples reposando en una base elevada con bordes hiperémicos, con intervalos de mucosa sana. Las lesiones se localizan preferentemente en ciego, colon derecho y rectosigmoideos. La colonoscopia permite también encontrar lesiones del ameboma y tomarles una biopsia.

Métodos de diagnóstico

Entamoeba histolytica se pone en evidencia en el examen directo en fresco de las heces en cerca de

90% de los casos, con la condición de que el examen de las heces sea repetido 3 a 6 veces. El parásito puede igualmente ser buscado en el moco (amiba en fresco) o en las biopsias, obtenidas respectivamente por cepillado rectal y en la base de las úlceras. Las principales causas de error a recordar son:

- La ingestión previa de agentes antimicrobianos o de bario.
- La confusión de trofozoítos amibianos con:
 - Leucocitos o macrófagos fecales (la existencia de leucocitos fecales es de hecho rara en caso de amibiasis intestinal).
 - Huevos de *Blastocystis hominis* cuya patogenia es controvertida.
- La confusión de una forma minuta de *E. histolytica* con otras amibas no patógenas (*Entamoeba coli*).

La serología amibiana tiene importancia en caso de invasión tisular y los resultados son variables. La relevancia de la serología es guiar al clínico durante la discusión del diagnóstico diferencial entre un absceso del hígado, una lesión localizada (ameboma) o una primera manifestación severa de una colitis de carácter inflamatorio. La PCR en heces es extremadamente sensible; en la actualidad se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de amibiasis y cada vez se encuentra más disponible. En la práctica es muy importante eliminar el diagnóstico de una colitis inflamatoria como diagnóstico urgente, pero de igual manera se tiene que estar seguro de que no se trata de una amibiasis antes de comenzar otros medicamentos como los corticoides, pues en caso de utilizarlos en una amibiasis traerían consecuencias gravísimas.

Tratamiento

Amibiasis intestinal:

- En caso de infestación asintomática únicamente se utiliza un amebicida de contacto, como la diyodohidroxiquinoleína, 650 mg tres veces al día durante 20 días
- En caso de infestación moderada asociar un amebicida difusible como el metronidazol, 500 mg tres veces al día durante 10 días, asociado con o relevado por la diyodohidroxiquinoleína durante 20 días
- En caso de infestación severa se puede proponer, en un primer tiempo, el mismo tratamiento que para los brotes moderados. En caso de signos de gravedad se debe recurrir a la dehidroemetina a dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día (máximo 90 mg/día) por vía subcutánea

u oral, durante 5 a 10 días (muy pocas veces utilizada en la actualidad)

Amibiasis hepática asociada:

- El metronidazol es el tratamiento de elección. En caso de ineficacia la dehidroemetina es más eficaz, pero provoca más efectos secundarios. Se asocia sistemáticamente con un amebicida de contacto y en ocasiones es necesario efectuar un drenaje percutáneo.

Criptosporidiosis

Cryptosporidium sp es un protozooario del grupo de los coccidios, generalmente responsable de diarreas en el animal salvaje o doméstico. La infección por *Cryptosporidium* es una enfermedad diarreica severa deshidratante de alivio espontáneo en huéspedes inmunocompetentes. En huéspedes inmunocomprometidos puede tener un curso más prolongado y grave. Su frecuencia está en aumento a causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Circunstancias del diagnóstico

Es una causa importante de diarrea en niños y adultos en todo el mundo. En Estados Unidos es una de las causas parasitarias más comunes de diarrea aguda transmitida por contaminación de agua y alimentos; alrededor del 10% de las infecciones por *C. parvum* se consideran transmitidas por alimentos contaminados. La incubación dura 7 a 10 días.

- Los síntomas de infestación en un sujeto inmunodeprimido son: diarrea crónica secretora (98%) de aparición brutal, hídrica, abundante y, frecuentemente, asociada con pérdida de peso (86%) y dolor abdominal (61%); es frecuente que exista asociado un síndrome de malabsorción y que las grasas fecales estén aumentadas.
- Hay reportes de daño en el recto-colon, vías biliares y árbol respiratorio.

Métodos de diagnóstico

- En caso de situaciones de riesgo conocidas (VIH seropositivo, sida o inmunodepresión de otro origen, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres) se impone la búsqueda del parásito. Si la inmunodepresión no es conocida, es necesario discutir los diagnósticos diferenciales de las diarreas secretoras. La criptosporidiosis es una de las raras tripanosomiasis que pueden acompañarse de hipereosinofilia (cerca de 50% de los casos). En

la práctica se pide una serología del VIH ante cualquier diarrea secretora crónica.

- El diagnóstico de criptosporidiosis suele establecerse mediante la identificación microscópica de los ooquistes que se realiza mediante microscopía, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunoensayos enzimáticos (EIA). Los organismos pueden encontrarse en heces, aspirados duodenales, secreciones biliares, muestras de biopsia del tejido gastrointestinal afectado o secreciones respiratorias.

Tratamiento

Es puramente sintomático y puede necesitar rehidratación o alimentación parenteral a largo plazo. En los sujetos que tengan una función inmunitaria normal la curación se obtiene espontáneamente en aproximadamente dos semanas.

- Para pacientes con síntomas agudos severos o con duración mayor a 14 días se recomienda la nitaxozanida por espacio de tres días. El tratamiento con nitaxozanida conduce a una desaparición más rápida de los síntomas.
- Para pacientes con VIH avanzado y criptosporidiosis, el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) es la intervención primaria. La reconstitución inmune se ha asociado con la resolución de los síntomas.

Helmintiasis

Comprenden las infestaciones con nemátodos (gusanos redondos), céstodos (gusanos planos) y tremátodos. Estos causan generalmente una hipereosinofilia sanguínea. Las características de las principales infestaciones con nemátodos y céstodos se exponen en el **Cuadro 11.21**.

Estrongiloidosis

La infestación por *Strongyloides stercoralis* es endémica en las regiones tropicales y subtropicales, Antillas y en África Negra. Existen algunos focos en Europa. La infestación resulta de la penetración transcutánea de las larvas que, por vía sanguínea, son transportadas hasta los capilares pulmonares, donde invaden el árbol aéreo y luego el tubo digestivo. El daño predomina generalmente a nivel del intestino delgado proximal, pero este puede extenderse y abarcar desde el estómago hasta el ano. Este organismo es capaz de concluir su ciclo de vida completamente dentro del huésped humano. Por lo tanto, la infección asintomática crónica puede mantenerse durante décadas,

y las manifestaciones clínicas pueden ocurrir mucho después de la infección inicial.

Circunstancias del diagnóstico

La infestación es generalmente asintomática (50%).

- Los signos digestivos consisten en dolor abdominal atípico, asociado en 20% de los casos con diarrea. En caso de infestación severa se puede observar un síndrome de malabsorción y una enteropatía exudativa.
- La noción de una primo infección, compuesta de signos cutáneos y respiratorios, es útil para evocar el diagnóstico, pero ésta es generalmente muy antigua.
- Las formas severas (anguilulosis “maligna”) están ligadas a una diseminación de las larvas, favorecida por un tratamiento inmunodepresor. Son mortales en 50% de los casos, lo que hace indispensable buscar la anguilulosis antes de empezar un tratamiento inmunodepresor, principalmente corticoides, en todo sujeto originario de una región endémica, sobre todo si tiene hipereosinofilia sanguínea inexplicada.

Diagnóstico

La hipereosinofilia se observa en 8 a 10% de los casos. De igual manera se puede observar anemia ferropénica y leucocitosis.

- Solo en 25 a 50% de los casos es posible encontrar las larvas en las heces, a pesar de la técnica de extracción de Baerman.
- La búsqueda de las larvas en líquido de aspiración duodenal tiene la mejor sensibilidad diagnóstica. En las biopsias digestivas sólo se encuentra el parásito en 2% de los casos.

Tratamiento

El tratamiento de elección es con 200 mcg/kg al día ivermectina; un régimen de dosis única o dos dosis en un régimen más largo o albendazol, 200 mg dos veces al día durante tres días a renovar siete días más tarde. Este tratamiento puede prolongarse en caso de forma diseminada. En caso de intolerancia, el tiabendazol representa una alternativa terapéutica, pero los resultados no son tan buenos. **Cuadro 11.20**

Esquistosomiasis digestiva

La esquistosomiasis intestinal es principalmente causada por *Schistosoma mansoni* y *S. japonicum*,

Cuadro 11.21. Infestaciones con nemátodos y céstodos.

Parásito	Repartición geográfica	Reservorio	Modo de transmisión	Incubación	Clínica	Complicaciones	Exámenes
<i>Ascaris</i>	Cosmopolita (trópicos ++)	Alimentos y bebidas	Ingestión	4-16 días	DA, D	Obstrucción intestinal, hemorragia digestiva, perforación intestinal, obstrucción de vías biliares, desnutrición (niño)	CPS (2 o 3)
Anquilostomiasis							
<i>A. duodenal</i>	Trópicos +++		Penetración transcutánea de las larvas	2-4 semanas, varios meses-años	Duodenitis	Anemia ferropénica, hipoproteinemia	CPS, biopsias duodenales
<i>N. americanus</i>	Países templados						
<i>Trichuris trichiura</i>	Cosmopolita			1-5 meses	Asintomático +++ , D, DA ±	Anemia, apendicitis, prolapso rectal	CPS, biopsias rectales
Botriocéfalo	Finlandia (grandes lagos)	Pescado crudo	Ingestión	Años	Asintomático	Anemia perniciosa (carencia de B ₁₂)	CPS
<i>Taenia solium</i>	América Central y del Sur, Portugal	Puerco	Ingestión	Meses o años	Asintomático	Cisticercosis visceral, reacción granulomatosa, fibrosis-calcificaciones)	CPS, prueba de Scotch, hallazgo anal
<i>Taenia saginata</i>	Cosmopolita	Res	Ingestión		Prurito anal		Prueba de Scotch
<i>Hymenolepis nana</i>	Cosmopolita				Prurito anal, D, DA, cefaleas		CPS
<i>Oxiuros</i>	Cosmopolita (niños)				Prurito anal		Prueba de Scotch

D: diarrea; DA: dolor abdominal; EPS: examen parasitológico de las heces.

más raramente por *S. intercalatum*. El *S. mansoni* se encuentra en África, en la Península Arábiga, en Brasil, en Venezuela y en algunas islas del Caribe, mientras que el *S. japonicum* existe en el Lejano Oriente (China, Japón, Filipinas); *Schistosoma intercalatum* se observa en África.

Las larvas atraviesan los tegumentos y migran por vía sanguínea o linfática hasta el hígado. Su maduración se produce en los vasos porta, luego los gusanos adultos alcanzan a contracorriente las venas esplácnicas que representan su hábitat definitivo. Estas migraciones anatómicas explican la topografía lesional: intestino delgado, colon izquierdo y recto y el hígado.

Manifestaciones clínicas

- La primoinfección puede acompañarse de manifestaciones cutáneas evocadoras, pero es generalmente antigua.

- Esquistosomiasis aguda: la incubación dura alrededor de 6 semanas. En la fase de estado la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y, en función de la importancia de la infestación, se pueden observar signos digestivos no específicos (calambres abdominales, diarrea mucosanguinolenta) y reacciones alérgicas con fiebre y eosinofilia.
- Esquistosomiasis crónica: no presenta manifestaciones características. Los síntomas consisten en dolor abdominal, asociado en ocasiones con diarrea o estreñimiento. El signo más frecuente es la hepatoesplenomegalia con hiperesplenismo, asociada con hipertensión portal de tipo presinusoidal. Han sido descritas varias complicaciones asociadas al daño hepatoesplénico: hipertensión pulmonar, glomerulonefritis, pseudoautores digestivos ligados a reacción granulomatosa a nivel sigmoideo, retroperitoneal y del intestino delgado.

- Las lesiones endoscópicas rectocolónicas son algunas veces evocadoras del diagnóstico: pseudopólipos, mucosa granulosa, hemorragias puntiformes.

Diagnóstico

La hiperleucocitosis y la hipereosinofilia son inconstantes.

- El examen de tres muestras fecales, antes y después de concentración, permite descubrir los huevos característicos en 40 a 60% de los sujetos infestados por *S. mansoni*.
- Las biopsias rectales de las lesiones, de la mucosa sana o la biopsia hepática, en caso de sitio de atención clínico o biológico, tienen buena sensibilidad.
- Las reacciones inmunológicas, numerosas, tienen bajo valor debido a su falta de sensibilidad y especificidad.

Modalidades terapéuticas

El praziquantel es el tratamiento de elección cualquiera que sea la especie de esquistosoma causante. El tratamiento es de 40 mg/kg en una o dos dosis divididas. Se observan frecuentemente efectos secundarios.

- Para las infestaciones por *S. mansoni* la alternativa terapéutica es la oxamniquina a la dosis de 15 mg/kg en 1 o 2 tomas.

Diarrea por medicamentos

La diarrea representa cerca de 7% de los efectos indeseables de los medicamentos y los agentes responsables pertenecen a casi todas las familias. Por lo general se reconocen en el interrogatorio y es necesario distinguir debidamente, en este grupo, las diarreas sin consecuencias clínicas mayores, ligadas a la colchicina, a las biguanidas o a los antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, y las diarreas que representan un verdadero signo de alarma pues traducen una sobredosis (sales de oro, teofilina, digital o quinidinas). Se propone una clasificación de las diarreas medicamentosas que distingue las diarreas que traducen lesiones de la mucosa intestinal (**Cuadro 11.22**), diarreas “funcionales” (**Cuadro 11.23**), de mecanismo variado (osmótico, motor, secretor), desconocido o múltiple. Los datos de esta clasificación no tienen, sin embargo, más que un valor indicativo.

- **En todos los pacientes con diarrea deben buscarse amibiasis y giardiasis.**
- **Entamoeba coli es un comensal banal del colon.**

Cuadro 11.22. Medicamentos causantes de diarrea y lesiones intestinales (ileitis, ileocolitis o rectocolitis)

Vía oral

Antibióticos
 Cefalosporinas^{a,b}
 Penicilinas de amplio espectro^{a,b}
 Penicilinas de bajo espectro^{a,b,d}
 Macrólidos^{a,b}
 Rovamicina^d
 Glucósidos cardiotónicos
 Metildopa^d
 Sales de oro
 Flucitosa
 Ciclofosfamida^b
 5 FU^{a,b}, metotrexato^c
 Citosina arabinósido
 Antiinflamatorios no esteroideos
 Ácido 13-cis-retinoico^d
 Estrógenos y progesterona^e
 Vasopresina^e
 Tartrato de ergotamina^e

Enemas

Kayexalato
 Agua oxigenada
 Agentes rituales (coloquinta)

a: colitis pseudomembranosa; b: colitis hemorrágica; c: megacolon tóxico; d: colitis alérgica; e: colitis isquémica.

Y Bouhnik, JC Rambaud, En: JC Rambaud, P Rampal, Diarreas agudas infecciosas, Paris, Doin, 1993, 144. Publicado con autorización.

Diarreas funcionales

Es difícil evaluar con precisión la frecuencia de la diarrea funcional asociada con medicamentos por varias razones:

- Definición imprecisa del término “diarrea” .
- Frecuencia de la diarrea bajo placebo de 1 a 5%.
- Sujetos frecuentemente polimedicados.
- Afección inicial susceptible de provocar una diarrea.
- Coincidencia fortuita difícil de eliminar.

Cuadro 11.23. Diarreas medicamentosas sin lesiones a la mucosa intestinal (continúa en la siguiente página).

Medicamentos	Motriz u osmótica	Secretora	Observaciones
<i>Cardiovasculares</i>			
Glucósidos cardiotónicos		X	Isquemia mesentérica
Propranolol	X		
Quinidina			Signo de sobredosis
Alfa-metildopa			
Guanetidina ^b	X		
Captopril			
<i>Flavonoides (ciclo 3 fuerte)</i>			
Ticlopidina			
<i>Digestivos</i>			
<i>Omeprazol</i>			
<i>Anti-H2</i>			
Antiácidos ^a (sales de Mg)	X		Dosis dependiente
Prostaglandinas (análogos)	X	X	
Sulfazalacina			
<i>Mesalazina</i>			
Olsalazina ^a			Dosis dependiente
Ácido quenodesoxicólico ^b		X	Dosis dependiente
Ácido ursodesoxicólico		X	Dosis dependiente
Antraquinonas ^b		X	Dosis dependiente
Difenoles ^b		X	
Laxantes osmóticos ^b	X		Efecto dosis dependiente
- lactulosa, lactilol			
- azúcares-alcoholes			
<i>Poco o no absorbibles</i>			
- iones polivalentes (Mg, SO ₄ , PO ₄)			
<i>Diuréticos</i>			
Antialdosterona		X	
Hidroclorotiazida		X	
<i>Reumatológicos</i>			
AINE (indometacina ^a)		X	
Sales de oro ^a		X	Colitis gravísima
<i>Neuropsiquiátricos</i>			
Litio ^a		X	Dosis dependiente
Fenfloramina ^a			
Clorpromazina			
<i>Endocrinos</i>			
Biguanidas	X	X	
Colestiramina			Malabsorción a grandes dosis
Ácido nicotínico		X	
Colchicina ^b			
<i>Hormonas</i>			
Vasopresina y análogos ^a	X	X	Isquemia
Triyodotironina ^a	X		

Cuadro 11.23. Diarreas medicamentosas sin lesiones a la mucosa intestinal (continuación).

Medicamentos	Motriz u osmótica	Secretora	Observaciones
Tiroxina	X		
Flutamida ^a			
Quimioterapia			
5FU, metotrexato ^a		X	Colitis pseudomembranosa
Cisplastino ^a , vindesina ^a			Efecto dosis dependiente
Antibióticos y antiinfecciosos			
Todos, salvo aminoglucósidos inyectados			
Eritromicina			
Tiabendazol ^b	X		
Clofazimina			

AINE: antiinflamatorio no esteroide; a: frecuencia 10 a 20%; b: frecuencia \geq 20%. La ausencia de letra significa una prevalencia de 5 a 10%. Y Bouhnik, JC Rambaud, En: JC Rambaud, P Rampal. Diarreas agudas infecciosas. París: Dion, 1993;144. Publicado con autorización.

La desaparición de la diarrea cuando se suspende el medicamento es un buen signo a favor del origen iatrogénico. En la práctica, cuando no se trata de una causa clásica de diarrea y que el seguimiento del medicamento es necesario, una prueba de reintroducción es deseable, si es posible contra placebo, siempre y cuando la importancia de la diarrea o su mecanismo no hagan correr riesgo al paciente.

Colitis por medicamentos

Son más raras y pueden simular una colitis inflamatoria o infecciosa. La búsqueda del agente responsable, algunas veces no declarado si se trata de un enema "ritual", por ejemplo, debe ser sistemática. La utilización del colonoscopio mal enjuagado después de la desinfección con glutaraldehído al 2% puede provocar una diarrea algunas veces sanguinolenta.

Enfermedad por laxantes

Enfermedad grave, responsable de una diarrea frecuentemente importante, ligada a la toma intensiva, prolongada y casi siempre negada de laxantes. Puede conducir a múltiples exploraciones iterativas. La toma clandestina asociada de diuréticos es posible, lo que aumenta las pérdidas hidroelectrolíticas. Se trata, en 90% de los casos, de mujeres jóvenes con problemas de personalidad. También tienen una mayor incidencia de anorexia nerviosa, lo que sugiere una base psiquiátrica subyacente común.

Circunstancias del diagnóstico

Diarrea crónica de tipo secretor u osmótico, algunas veces asociada con náuseas, vómitos, dolor ab-

El inventario de la toma de medicamentos, en curso o reciente, forma parte de la investigación etiológica de toda diarrea aguda.

Un grupo farmacológico importante a tener en cuenta son los antiinflamatorios no esteroideos, especialmente luego del consumo crónico.

Ante la duda del causante se impone una ventana terapéutica cada vez que sea posible.

dominal y, generalmente, astenia, algunas veces con pigmentación cutánea o un hipocratismos digital. Es frecuente la pérdida de peso (estructura de anorexia nerviosa).

- Hipocalcemia biológica, electrocardiográfica, algunas veces clínica. Melanosis coli (antraquinosis) descubierta de manera fortuita.

Métodos de diagnóstico

Ver conducta a seguir ante una diarrea crónica.

El diagnóstico se sospecha ante:

- Diarrea secretora.
- Diarrea osmótica con pH fecal normal (sulfato, citrato o cloruro de magnesio) o disminuido (sorbitol, manitol, lactitol, lactulosa).
- Aspecto endoscópico de colon tubulado, de válvula ileocecal forzada, de coloración melánica de la mucosa, algunas veces, ulceraciones mucosas.
- El diagnóstico se establece mediante:

- Diagnóstico histológico de la melanosia coli.
- Encontrar laxantes en las heces (fosfato, sulfato, magnesio, sorbitol, manitol, lactitol, lactulosa) o en la orina (antraquinona, bisacodilo).
- Hallazgo de laxantes en los objetos personales del paciente mediante una búsqueda discreta
- Buscar una toma asociada de diuréticos (registro, dosificación urinaria).

Tratamiento

Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y nutricionales.

- Tratamiento del estreñimiento si es necesario.
- Tratamiento psiquiátrico, frecuentemente rechazado y con resultados aleatorios. Con frecuencia, la enfermedad desaparece en cuanto se revela el diagnóstico.

Colitis pseudomembranosa

Afección caracterizada por pseudomembranas repartidas en todo o parte del colon y recto, que aparecen después de un desequilibrio del ecosistema bacteriano digestivo, permitiendo el crecimiento de *Clostridioides difficile* y la liberación de sus toxinas A y B, de las que la primera tiene el papel principal en la génesis de las lesiones anatómicas. En 2016 Lawson y colaboradores propusieron la reclasificación del *Clostridium difficile* (Hall y O'Toole, 1935) como *Clostridioides difficile* por diferencias filogenéticas. Ambos nombres han permanecido en la nomenclatura filogenética y pueden usarse correctamente para fines científicos, clínicos y comerciales. La colitis pseudomembranosa es un espectro de manifestación de la infección por *C. difficile*; se observa, sobre todo, en epidemias hospitalarias y en la infección nosocomial. Las poblaciones de mayor riesgo son ancianos, usuarios recientes de antibióticos (asociación bien establecida: OR penicilinas 2.71, fluoroquinolonas 5.5, clindamicina 16.8) y quienes han estado en contacto con cuidadores de la salud.

Manifestación

La afección se manifiesta algunos días después del comienzo de un tratamiento con antibiótico y hasta seis meses después de su suspensión. Debe sospecharse en pacientes con síndrome diarreico y ante factores de riesgo.

- Diarrea, a veces severa, acuosa, algunas veces mucosa, y raramente hemorrágica asociada con gravedad (5%).

La enfermedad de los laxantes es una afección psiquiátrica de pronóstico grave.

Cuando una diarrea hídrica de tipo osmótico o secretor no tiene una causa evidente buscar, como prioridad, la toma clandestina de laxantes.

- Dolor abdominal de tipo cólico.
- Fiebre.
- Algunas veces cuadro de íleo, generalmente posquirúrgico.
- Edad mayor de 65 años.
- Hospitalización reciente.
- Uso de inhibidores de la bomba de protones.

Elementos de diagnóstico

Síndrome infeccioso, algunas veces grave pero inespecífico, con leucocitosis en ocasiones considerables.

- Colectasia (excepcional) encontrada en la radiografía simple de abdomen.
- Idealmente, el primer paso diagnóstico confirmatorio es el inmunoensayo de glutamato deshidrogenasa (GDH) en un paciente con cuadro clínico compatible, siempre con diarrea:
 - Si resulta negativo, es poco probable la infección por *C. difficile*.
 - Si resulta positivo, debe solicitarse el inmunoensayo de toxinas A/B: se considera infección activa si es positivo. Si es negativo se plantean dos escenarios: el paciente solo es portador, o bien, solicitar la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) como último examen, si la sospecha clínica aún es amplia. Si es positiva la amplificación entonces es indicativa de infección activa
 - El diagnóstico se confirma cuando se encuentra en las heces el *Clostridium difficile* y las toxinas A y B (ELISA) o su efecto citotóxico en los cultivos celulares.
- La rectosigmoidoscopia es preferible a la colonoscopia, muestra placas frecuentemente redondeadas, blanco amarillentas, múltiples, elevadas, confluentes, cuyo diámetro varía de algunos milímetros a varios centímetros (2/3 de los casos). Son muy evocadoras del diagnóstico. La colonoscopia es indispensable para el diagnóstico de formas derechas (10% de los casos).

- Las biopsias múltiples son fundamentales, sobre todo en las formas iniciales sin falsas membranas macroscópicas. El estudio anatómopatológico permite orientar el diagnóstico y establecer el diferencial con colitis inflamatorias, infecciosas e isquémicas.

Modalidades terapéuticas

La principal medida terapéutica que se impone es la suspensión del antibiótico, que puede ser suficiente en las formas moderadas.

- El tratamiento de los trastornos hidroelectrolíticos y ácido básicos por perfusión intravenosa.
- El tratamiento antibiótico contra *C. difficile* dependerá de la gravedad de la enfermedad.
- La fidaxomicina es un antibiótico útil, establecido en las guías estadounidenses para tratamiento de pacientes con *C. difficile*; sin embargo, no está disponible en México.

Colitis aguda hemorrágica postantibiótica

Descrita inicialmente con penicilinas de amplio espectro, también ha sido observada con penicilina G, cefalosporinas y macrólidos. Se debe a la contaminación colónica por *Klebsiella oxytoca*.

Circunstancias del diagnóstico

Aparece generalmente 1 a 7 días, o más, después del comienzo del tratamiento con antibiótico.

Todos los antibióticos pueden ser responsables de una colitis pseudomembranosa, excepto los aminoglucósidos por vía parenteral; las causantes más frecuentes son las cefalosporinas y las penicilinas de amplio espectro.

La colitis pseudomembranosa puede no afectar el recto en 10% de los casos.

El tratamiento de elección de la colitis pseudomembranosa es el metronidazol, eficaz y barato. Una recaída, frecuentemente iterativa, sobreviene en 10 a 20% de los casos.

- Traducida por una diarrea sanguinolenta (91%) y dolor abdominal (88%) a veces intenso.

Métodos de diagnóstico

La curación rápida después de la suspensión del tratamiento antibiótico basta para el diagnóstico.

En los casos de duda:

- Coprocultivo en la búsqueda *Klebsiella oxytoca*, raramente positiva; se elimina además la *Escherichia coli* 0.157H7 y *Clostridium difficile* y sus toxinas.
- Colonoscopia temprana que muestra una mucosa hiperémica, edematosa, frágil, algunas veces ulcerada; el daño tiene límites netos y predomina a la derecha (daño rectal muy raro). El cultivo de las biopsias es casi siempre positivo.

Cuadro 11.24. Tratamiento de las diarreas parasitarias.

Gravedad	Criterios	Tratamiento
Leve-moderado	Diarrea sin criterios de enfermedad grave o complicada	Metronidazol 500 mg orales cada 8 horas por 10 días, o vancomicina 125 mg orales cada 6 horas por 10 días
Grave	Albúmina <3 g/dl más uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • leucocitos $\geq 15,000 / \text{mm}^3$, rigidez abdominal 	Vancomicina 125 mg orales cada 6 horas por 10 días
Grave y complicada	Alguno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • admisión a unidad de cuidados intensivos • hipotensión que requiera o no vasopresores, fiebre $\geq 38.5^\circ\text{C}$ • íleo o distensión abdominal significativa, alteración del estado mental • leucocitos $\geq 35,000 / \text{mm}^3$ o $\leq 2,000 / \text{mm}^3$ falla orgánica 	Vancomicina 500 mg orales cada 6 horas (por vía nasogástrica si es necesario) + metronidazol 500 mg intravenosos cada 8 horas, y vancomicina vía rectal (500 mg en 500 mL de solución salina como enema) cada 6 horas
Recurrencia	Recurrencia dentro de las primeras 8 semanas de terminar el tratamiento	Repetir metronidazol o vancomicina

Colitis microscópica

La colitis microscópica es una enfermedad inflamatoria crónica del colon que se caracteriza por diarrea acuosa crónica, no sanguinolenta, que puede acompañarse de dolor abdominal, diarrea nocturna, urgencia e incontinencia fecal. Estos síntomas conducen a una mala calidad de vida y a un aumento de los costos de atención de la salud. La mucosa del colon es de aspecto macroscópico normal, pero tiene características anormales en la histología; se describen dos formas: colitis colágena (con una banda de colágena subepitelial engrosada) o colitis linfocítica (con infiltrado linfocitario en la lámina propia). De los pacientes con diarrea crónica acuosa, 10 a 20% podrían tener esta afección. La incidencia estimada de colitis colágena y colitis linfocítica es de 2,0 a 10,8 y de 2,3 a 16 por 100.000 por año, respectivamente, con una mayor incidencia en el norte de Europa y el norte de América del Norte.

Circunstancias del diagnóstico

Predomina en mujeres (proporción entre sexos 4:1), con edad media al diagnóstico de 60 a 65 años.

- Factores de riesgo: aumento de la edad, sexo femenino, coexistencia de otras enfermedades autoinmunes y, quizá, consumo de ciertos medicamentos, como los inhibidores de la bomba de protones, los antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los receptores de angiotensina II, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y las estatinas.
- Diarrea crónica acuosa, no sanguinolenta, continua o intermitente, de tipo secretor, con evacuaciones cotidianas numerosas y un peso de las heces elevado.
- Algunas veces hay dolor abdominal de tipo cólico.
- Pérdida de peso frecuente pero contrastante con un estado general conservado.
- Posible asociación con una afección autoinmune (tiroiditis, artritis), con una enfermedad celíaca o con una atrofia vellositaria ileal.
- Las pruebas bioquímicas son normales o poco perturbadas (velocidad de sedimentación globular discretamente elevada, esteatorrea por daño ileal).

Establecimiento del diagnóstico

La colonoscopia muestra una mucosa de aspecto normal o, raramente, congestiva o friable, por esto es necesaria la toma de biopsias a pesar de observar el colon macroscópicamente normal.

*La aparición de diarrea sanguinolenta durante el curso del tratamiento con betalactámicos, macrólidos o sinérgicos está ligada a una colitis aguda por *Klebsiella oxytoca* que desaparece espontáneamente al suspender el antibiótico.*

- Sólo las biopsias rectocolónicas sistemáticas, múltiples y seriadas (lesiones difusas o en placas) permiten establecer el diagnóstico:
 - En la colitis linfocitaria, infiltrado linfocitario del epitelio
 - En la colitis colágena banda de colágena tipo III, de localización subepitelial y cuyo espesor varía de 10 a 100 μ (normal < 7 μ). No existe daño críptico ni granulomas. Aumento de las células inflamatorias de la lámina propia e infiltrado linfoplasmocitario del epitelio de revestimiento.

Tratamiento

Hasta el momento, el único fármaco que ha demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, tanto en la inducción como en la remisión, es la budesonida oral. Tras la inducción con 9 mg, se recomiendan 4.5 a 6 mg como dosis de mantenimiento, teniendo presente usar la dosis más baja que conserve el beneficio clínico.

- Otros fármacos empleados, sin evidencia clínica clara, son: salazosulfapiridina 4 g al día, la mesalazina 2 a 4 g al día y budesonida en enemas.
- Loperamida y colestiramina pueden ser usadas como tratamiento sintomático.

Colitis quística profunda

Enfermedad rara, caracterizada por quistes más o menos voluminosos, en y bajo la *muscularis mucosae*, que contienen material gelatinoso (moco). Los quistes tienen o no una pared propia. Han sido descritas localizaciones en el intestino delgado. Frecuentemente asociada y sin duda secundaria a las enfermedades ulcerosas intestinales (Crohn, úlcera solitaria del recto).

Circunstancias del diagnóstico

En el examen endoscópico tiene forma de úlcera(s) o de masa(s) en tres formas distintas:

La colitis linfocitaria y la colitis colágena son diagnósticos de biopsias transendoscópicas seriadas practicadas ante una diarrea crónica.

La banda de colágena evita el rectosigmoide en 40% de los casos.

- Forma localizada en el recto, la más frecuente, y complicada con una úlcera solitaria del recto en 54% de los casos.
 - Forma segmentaria, sobre todo sigmoidea.
 - Forma difusa, frecuentemente asociada con una enfermedad inflamatoria intestinal.

Establecimiento del diagnóstico

El diagnóstico es histológico, en las biopsias endoscópicas y sobre todo quirúrgicas.

Tratamiento

Exéresis quirúrgica de la lesión.

Pólipos colorrectales no neoplásicos

Un pólipo del colon se refiere a una protuberancia en la luz sobre la mucosa colónica circundante. Los pólipos de colon suelen ser asintomáticos, pero pueden ulcerarse y sangrar, causar tenesmo si se encuentran en el recto y, cuando son muy grandes, producir obstrucción intestinal. Los pólipos de colon pueden ser neoplásicos (adenomas) o no neoplásicos (pólipos inflamatorios).

Pólipos hiperplásicos

Pequeños, habitualmente sésiles, son hallazgo frecuente en colonoscopias; algunas veces mezclados de estructuras adenomatosas.

- Aumentan de frecuencia con la edad y la evidencia previa y actual sugiere que los pólipos hiperplásicos menores de 10 mm son benignos y no neoplásicos, que no representan un marcador de riesgo acrecentado de adenoma o cáncer colorrectal, por lo que su seguimiento es como con el riesgo promedio de cada 10 años.
- La polipectomía es siempre necesaria para el diagnóstico etiológico.

Pólipos juveniles

Se admite que su naturaleza es más inflamatoria que hamartomatosa.

- Es más frecuente que sean únicos a que sean múltiples, pediculados y de 3 a 20 mm de diámetro.
- Descubiertos en la infancia, pero algunas veces en el adulto, por hematoquecia o un prolapso al momento de la defecación.
- El tratamiento es la polipectomía; tienen tendencia a la eliminación espontánea por necrosis del pedículo.

Lesiones serradas sésiles

Las lesiones serradas sésiles son un grupo heterogéneo de pólipos con potencial maligno variable. Incluyen pólipos hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales y pólipos serrados sésiles (SSP, con y sin displasia citológica).

- La clasificación de las lesiones serradas está evolucionando y existe una variabilidad significativa en la clasificación histológica de estas lesiones entre los patólogos.

Pólipos serrados sésiles (PSS) y adenomas serrados tradicionales

Las lesiones serradas son un grupo heterogéneo de pólipos con potencial maligno variable. Incluyen pólipos hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales y pólipos serrados sésiles (PSS).

- Los pólipos serrados sésiles, incluyendo el adenoma serrado sésil (ASS), son más frecuentes en el colon proximal. Tienen una superficie lisa a veces con una "aparición de nube", a menudo son planos o sésiles y pueden estar cubiertos de moco. Histológicamente, los SSP contienen anomalías arquitectónicas, proliferativas y de maduración, significativas y pueden adquirir evidencia morfológica de displasia.
- Los adenomas serrados tradicionales (TSA) son más frecuentes en el colon rectosigmoideo y pueden ser pediculados o sésiles. Los adenomas serrados tradicionales tienen displasia citológica difusa, pero a menudo leve.
- Los adenomas serrados sésiles, particularmente aquellos con focos de displasia histológica clásica, se consideran posibles lesiones precursoras del cáncer de colon esporádico por la vía serrada, con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) a través de una vía molecular caracterizada por una alta frecuencia de metilación de algunas islas CpG (fenotipo de hipermetilación de la isla CpG) positivos.
- Los factores de riesgo para un adenoma avanzado sincrónico en pacientes con pólipos serrados sésiles incluyen el tamaño ≥ 10 mm, la ubicación en el colon proximal y displasia.

El pólipo hiperplásico es benigno, no neoplásico y no requiere vigilancia.

- Existe evidencia molecular y clínica de que estas lesiones, ya sea por pasarlas por alto, eliminarlas de forma incompleta o por una progresión más rápida de adenoma a cáncer, contribuyen de manera desproporcionada a los denominados cáncer colorrectal de intervalo.
- En la atención médica de estos pacientes, las recomendaciones de consenso de expertos han sugerido un seguimiento colonoscópico más temprano (intervalo de uno a tres años) en individuos con dos o más pólipos serrados sésiles mayores de 10 mm y en aquellos con cualquier de estos con displasia; sin embargo, faltan datos prospectivos para respaldar los intervalos de vigilancia y estas recomendaciones se basan en la opinión de expertos.
- La *Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*, un panel que reúne expertos del Colegio Americano de Gastroenterología, la Asociación Americana de Gastroenterología y la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, propone los siguientes intervalos de vigilancia:
 - 10 años: colonoscopia normal.
 - 7 a 10 años: 1-2 adenomas menores de 10 mm.
 - 5 a 10 años: 1-2 pólipos sésiles serrados menores de 10 mm.
 - 3 a 5 años: 3-4 adenomas menores de 10 mm, 3-4 pólipos serrados sésiles menores de 10 mm, pólipo hiperplásico ≥ 10 mm.
 - 3 años: 5-10 adenomas, 5-10 pólipos serrado sésil, adenoma o pólipo serrado sésil ≥ 10 mm, adenoma con histología vellosa o túbulovellosa o displasia de alto grado, pólipo serrado sésil con displasia, adenoma serrado tradicional.
 - 1 año: más de 10 adenomas.

Pólipos adenomatosos colorrectales

Bajo el mismo término de pólipo se designa a un tumor saliente de la mucosa digestiva. Los adenomas, los más frecuentes, son una lesión precursora bien establecida del cáncer colorrectal, a través de la secuencia adenoma-carcinoma, son culpables de 70% de los cánceres colorrectales.

Epidemiología y factores de riesgo

Alrededor de dos tercios de todos los pólipos de colon son adenomas. El 35% de los sujetos con un adenoma tendrá al menos otro adenoma sincrónico. El aumento de la edad es un factor de riesgo de adenomas de colon y se asocia con displasia de alto grado dentro de un adenoma, independientemente del tamaño y la histología. En los estudios de detección de cáncer colorrectal, la prevalencia de adenomas es de alrededor del 25 al 30% a los 50 años. Los estudios de autopsia han encontrado tasas tan altas como el 50% a la edad de 70 años, pero solo del 1 al 4% en las personas de 20 o 30 años. La edad avanzada también es un factor de riesgo para pólipos del lado derecho. Un mayor índice de masa corporal se asocia con mayor riesgo de adenomas colorrectales y la falta de actividad física también es un factor de riesgo. Los pólipos adenomatosos son más comunes en los hombres, y los adenomas grandes pueden ser más comunes en los afroamericanos en comparación con otros grupos étnicos.

Circunstancias del diagnóstico

Rectorragia que rodea a las heces traducen un gran pólipo.

- La mayor parte del tiempo los adenomas son asintomáticos y descubiertos por afección asociada o por un estudio sistemático que debe iniciarse a la edad de 45 a 50 años, excepto cuando existen factores de riesgo particulares.

Métodos de diagnóstico

La detección de sangre oculta en las heces por cualquiera de las técnicas actuales, incluyendo la más utilizada, la prueba inmunoquímica fecal (FIT por sus siglas en inglés) detecta sangre oculta humana en la materia fecal y se utiliza para rastreos masivos, objeto de un plan estratégico riguroso de escrutinio del cáncer colorrectal y sus lesiones precursoras (pólipos). Esta prueba tiene sensibilidad de alrededor de 30% para detectar adenomas avanzados y de 79% para cáncer colorrectal; si se utiliza en rastreos masivos debe efectuarse cada año.

- La colonoscopia total es el examen de referencia, su sensibilidad es superior a 90%. El tamaño de los pólipos varía de 2 mm. a varios centímetros. 60% de los pólipos adenomatosos miden menos de 10 mm, 20% miden entre 10 y 20 mm y 20% más de 20 mm. Alrededor de 41% de los pólipos, están localizados en el rectosigmoides; 40% de los portadores de pólipos, tienen al menos dos pólipos, de los cuales

20% tienen dos, 15% tienen de 3 a 5 y 5% tienen más de 5 pólipos.

- La prueba inmunoquímica fecal (FIT) es confiable para el diagnóstico, si se efectúa con la técnica y periodicidad adecuadas; otras pruebas como la asociación de medición de anomalías en el ADN fecal, los métodos de imagen radiológica del colon y los endoscópicos, como la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia de primera intención, debe llevar finalmente a la extirpación de adenomas a través de la polipectomía transendoscópica.
- Es indispensable realizar un examen histológico a todo pólipo que pudo ser recuperado después de la resección. Se distinguen histológicamente tres tipos de adenomas, los adenomas tubulares (70%), vellosos (5-10%), tubuloveillosos (20-25%). Los adenomas vellosos son muy frecuentemente de gran tamaño y sésiles.
- El enema baritado con doble contraste tiene sensibilidad y especificidad inferiores para el diagnóstico, por lo que ha sido sustituido por otras técnicas radiológicas como la colonografía por tomografía axial computada que obliga a una colonoscopia en caso de resultado positivo, incluyendo los falsos positivos. Su única justificación es la colonoscopia imposible, incompleta, y que el enfermo no acepte el procedimiento endoscópico.
- Otro método diagnóstico en investigación actual, con sensibilidad y especificidad creciente, es la ámpula endoscópica de colon.

Complicaciones

La secuencia adenoma-carcinoma se basa en una serie de argumentos indirectos convincentes: 75% de los cánceres colorrectales tendrían su origen en un adenoma y se admite que de 5 a 10% de los adenomas degeneran. El riesgo de degeneración depende de ciertos caracteres. Pasan entre 5 y 10 años entre el nacimiento del adenoma y su transformación maligna.

- Los adenomas vellosos con extensión lateral tienen una tasa de degeneración de alrededor de 40%. Pueden ser responsables de una secreción abundante, rica en moco y electrólitos, causando deshidratación e hipocalcemia.

Tratamiento, vigilancia

El tratamiento habitual de los pólipos colorrectales es la polipectomía endoscópica. Los pequeños pólipos son extraídos preferentemente con asa fría. Los

En general, para el rastreo sistemático propuesto a la población se recomienda, en ausencia de factores de alto riesgo de adenoma o de cáncer rectocolónico: practicar colonoscopia a partir de los 50 años, una alternativa es la prueba de sangre oculta en heces, de preferencia inmunológica en forma anual y practicar la colonoscopia si esta prueba es positiva.

La sensibilidad y especificidad del enema baritado con doble contraste, para el diagnóstico de pólipos y cánceres rectocolónicos, es inferior a la de la colonoscopia.

pólipos pediculados son extraídos con asa diatérmica. De esta manera deben researse todos los pólipos cuyo tamaño no sea mayor de 3 cm.

- En el caso de pólipos voluminosos y sésiles, con extensión lateral, deben ser reseados con técnica de resección mucosa fraccionada o disección submucosa total de la pieza, dejando a la extirpación quirúrgica como el recurso final en caso de no poder efectuarse una técnica endoscópica.
- En 2020 la Preventive Services Task Force de EUA actualizó las recomendaciones de seguimiento y vigilancia luego del primer estudio colonoscópico, con y sin, el hallazgo de adenomas. Si bien, a detalle se revisarán los hallazgos con alto potencial maligno en el apartado de cáncer colorrectal, se enumeran aquí algunas recomendaciones:
 - Las personas con colonoscopia normal, o con menos de 20 pólipos hiperplásicos menores de 10 mm, deben permanecer en vigilancia durante 10 años.
 - Individuos con 1-2 adenomas menores de 10 mm deben practicarse una colonoscopia de vigilancia en 7-10 años. Quienes tienen de 3-4 adenomas menores de 10 mm la vigilancia debe ocurrir en 3-5 años.
 - Individuos con 5-10 adenomas, un adenoma \geq a 10 mm, o adenomas con componente velloso o displasia de alto grado deben someterse a vigilancia en 3 años.
 - En caso de resección incompleta de un adenoma \geq de 20 mm., la colonoscopia de vigilancia debe realizarse en 6 meses, luego 1 año después, y luego 3 años después del segundo examen.

Pólipos malignos

La degeneración de un pólipo se define por la coexistencia de adenocarcinoma, en todo o parte del pólipo. El carcinoma llamado *in situ* se confunde con la displasia severa. La **Figura 11.3** expone el camino a seguir ante un pólipo maligno después de su resección endoscópica.

Poliposis juvenil

Afección muy rara (1/100 000 nacimientos en Europa y Estado Unidos), frecuentemente hereditaria por transmisión autosómica dominante, con pólipos hamartomatosos o inflamatorios. Puede estar limitada al colon, al estómago, o diseminada a todo el aparato digestivo según las familias. Existe la posibilidad de pólipos adenomatosos o mixtos sincrónicos y por lo tanto de cánceres de colon o de intestino delgado. Se define por la coexistencia de al menos 5 pólipos en el colon y recto, pólipos juveniles en otra parte del tubo digestivo o cualquier cantidad de pólipos juveniles en una familia afectada. El diagnóstico se establece a la edad de 18.5 años, en promedio.

Circunstancias del diagnóstico

Se manifiesta en la infancia, raramente en el adulto (**Cuadro 11.24**).

- Hemorragia digestiva, invaginación u oclusión.
- Rastreo familiar sistemático.
- Asociación frecuente con malformaciones: malrotación, malformación cardíaca o genitourinaria.

Métodos de diagnóstico

Ileocolonoscopia.

- Endoscopia gastroduodenal.
- Tránsito baritado del intestino delgado y enteroscopia según la localización de las lesiones en la familia.
- Cápsula endoscópica
- El examen histológico preciso de los pólipos determina el diagnóstico diferencial con las otras poliposis hamartomatosas: lámina propia con abundantes células mononucleares (macrófagos o linfocitos) sin arborización importante del músculo liso y glándulas quísticas rellenas de moco; mientras que el epitelio es normal, raramente displásico.

Tratamiento

Resección endoscópica del máximo de pólipos, sobre todo los colónicos.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Poliposis hamartomatosa de transmisión autosómica dominante, de penetrancia variable e incompleta. Síndrome raro, 1/200,000 habitantes en Europa y Estados Unidos. Los pólipos se localizan en estómago, intestino delgado, colon y recto; predominan en el intestino delgado proximal.

Circunstancias del diagnóstico

Pigmentación mucocutánea clásica en el borde de los labios que aparece desde la infancia, puede apa-

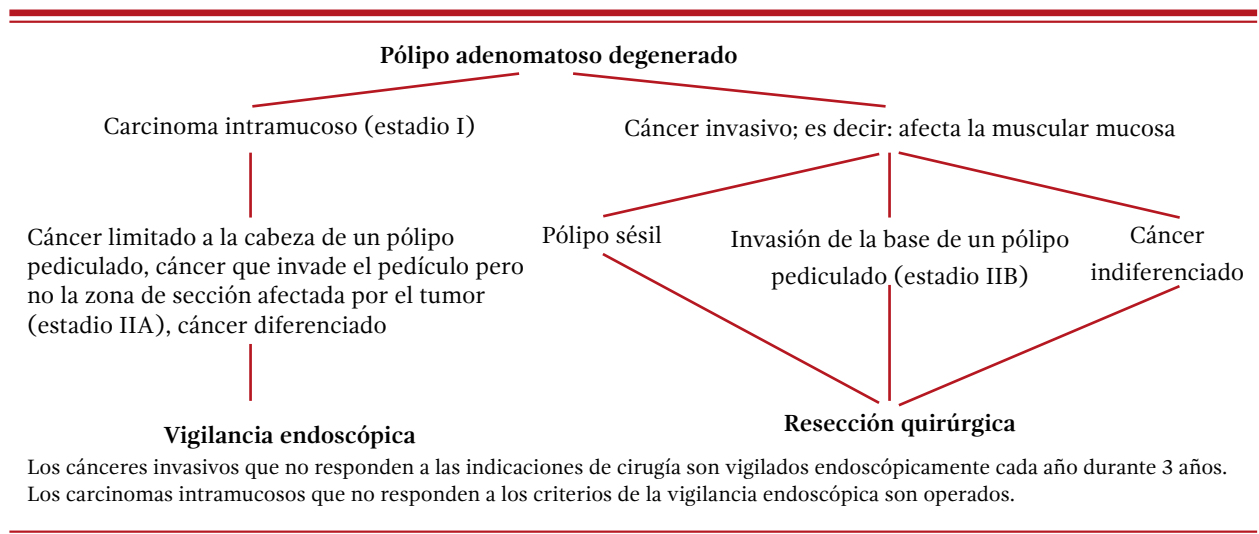


Figura 11.3. Conducta a seguir ante un pólipo maligno.

Cuadro 11.24. Poliposis rectocólicas familiares.

	Poliposis adenomatosa familiar	Síndrome de Gardner	Síndrome de Peutz-Jeghers	Poliposis juvenil familiar
Trasmisión	Autosómica dominante	Idem PAF	Idem PAF	Idem PAF
Histología de los pólipos	Adenoma	Idem PAF	Hamartoma	Juvenil
Distribución de los pólipos	Colon 100% Estómago 30-50% Duodeno >90% Yeyuno 40% Íleon 20%	Idem PAF	Intestino delgado 64-96% Estómago 24-49% Colon 60%	Colon Intestino delgado Estómago
Edad a la aparición de los pólipos	22 años (11-48 años)	Idem PAF	Primer decenio	Primer decenio
Edad a la aparición del síndrome gastroenterológico	33 años	Idem PAF	23-26 años	10 años
Riesgo de cáncer de colon	100%	Idem PAF	Aumentado	>9%
Otros cánceres	Periampular y duodenal: 10% Sistema nervioso central (raro) Tiroides, suprarrenales, hepatoblastoma (raro)	Idem PAF	Estómago y duodeno 2-13%* Seno, ovario, testículo, páncreas	Estómago* Duodeno* Páncreas*
Lesiones asociadas	Osteomas, anomalías dentarias, HEPR	Tumor desmoide, osteomas, tumores benignos de tejidos blandos, anomalías dentales, HEPR	Pigmentación mucocutánea periorifical	Malformaciones congénitas

*Si existe(n) adenoma(s) asociado(s).

HEPR: hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

recer también en las manos y los pies; es inconstante y puede ser heredada separadamente de las lesiones digestivas. El 94% está compuesta de manchas marrón sepia (acumulación de pigmentos melánicos en la membrana basal de la epidermis), de 1-5 mm de diámetro, de aparición temprana en la infancia y que desaparecen frecuentemente en la adolescencia tardía.

- Pólipos hamartomatosos digestivos compuestos de tejido conjuntivo, con una arborización característica de la capa muscular lisa, rodeados por un epitelio normal. La poliposis predomina a nivel del intestino delgado.
- Síntomas por invaginación intestinal aguda de repetición, hemorragia digestiva aguda y anemia por sangrado crónico.
- Edad promedio del diagnóstico: 11 años.
- El inicio ocurre frecuentemente en la infancia por una complicación que requiere tratamiento quirúrgico.

Métodos de diagnóstico

Ileocolonoscopia con biopsias de varios pólipos.

- Endoscopia gastroduodenal y enteroscopia.
- Cápsula endoscópica.
- Tránsito baritado del intestino delgado.

Evolución, complicaciones

Los hamartomas son lesiones benignas, pero con focos adenomatosos en los pólipos que pueden ser el origen de un cáncer (2-3% de los cánceres colónicos y del intestino delgado).

- Morbilidad y mortalidad a causa de complicaciones de los pólipos del intestino delgado (invaginación, obstrucción).
- Quistes y tumores ováricos en 5 a 12% de las mujeres.
- La vigilancia debe iniciarse a los 8 años. En caso de no haber pólipos se dará seguimiento

en 10 años, pero si se encuentran pólipos, el intervalo debe ser de 1 a 3 años.

- Se asocia con otros cánceres: tumores ginecológicos, carcinoma de ovario, tumores de seno, tumores de las células de Sertoli, adenocarcinoma o cistadenocarcinoma del páncreas, cáncer de pulmón.

Tratamiento

Resección y ablación endoscópica de los pólipos colónicos cuando su cantidad y tamaño lo permiten.

- Intervención quirúrgica en caso de invaginación intestinal aguda, con enteroscopia transoperatoria para extraer el máximo de pólipos.

Poliposis adenomatosa familiar

Síndrome autosómico dominante caracterizado por la coexistencia de al menos cien pólipos sincrónicos en el colon que resultan de mutaciones en el gen APC. Se transmite de forma autosómica dominante, con una penetrancia cercana a 80% y la degeneración de los pólipos es fatal, aunque más o menos precoz, con prácticamente 100% de riesgo de por vida para cáncer colorrectal. Los clásicos síndromes de Gardner y de Turcot tienen todas las características de la poliposis adenomatosa familiar, además de rasgos más específicos, aunque la frontera entre estas afecciones no sea muy clara. Estos datos se explican después de que una delección más o menos extensa ha sido descubierta en las tres enfermedades en el brazo largo del cromosoma 5, afectando al gen APC. Existe una variante llamada poliposis adenomatosa familiar atenuada, que cumple con pólipos en colon asociados a mutación del gen APC, numerosos, aunque sin llegar al corte de cien. Esta última variante tiene 70% de riesgo de por vida para cáncer colorrectal.

Circunstancias del diagnóstico

Investigación familiar después de hallar una poliposis adenomatosa con o sin cáncer en un paciente.

- Síntomas que traducen casi siempre cáncer: rectorragia (70%), diarrea (50%), dolor abdominal (30%).

Métodos de diagnóstico

La colonoscopia con resección de pólipos pone en evidencia la poliposis adenomatosa, con un cáncer colorrectal que puede estar asociado en 40% de los casos. La edad media de aparición del cáncer en la poliposis adenomatosa familiar es de alrededor de los 40 años.

- La endoscopia gastroduodenal permite observar, en más del 70% de los casos, pólipos gástricos, glandulo-quisticos o más frecuentemente hiperplásicos; pólipos adenomatosos múltiples en duodeno en 50 a 90% de los casos, localizados particularmente en la papila y la región periampular, donde pueden degenerar. Igualmente se han descrito microcarcinoides gástricos.
- El riesgo relativo de cáncer gástrico, de cáncer duodenal y de ampuloma Vateriano es más alto en el curso de la PAF que en la población general. El riesgo relativo de deceso temprano es de 3.3.
- El tránsito del intestino delgado busca pólipos adenomatosos y una hiperplasia folicular linfoide, esencialmente ileal (50%).
- Lesiones extradigestivas:
 - Lesiones oculares: hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (sensibilidad 78%, especificidad 95%); interés por la detección.
 - Tumores óseos: osteomas mandibulares y malformaciones dentales (dientes incluidos y supernumerarios) confirmados por ortopantomografía, en más de 90% de los casos en los tres síndromes.
 - Tumores epidermoides (quistes epidermoides).
 - Tumores desmoides y fibromatosos de localización abdominal mesentérica y retroperitoneal. Aparecen en promedio tres años después de colectomía, son más frecuentes en el sexo femenino. Histológicamente benignos tienen malignidad local por invasión de órganos vecinos; frecuentemente inextirpables o que necesitan de una enterectomía subtotal.
 - Tumores del sistema nervioso central (síndrome de Turcot) de muy mal pronóstico.
 - Tumores endocrinos (tiroides, suprarrenales).

Detección

Colonoscopia. En la poliposis adenomatosa familiar tradicional se recomienda iniciar a los 10 a 15 años de acuerdo con el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG), y a los 12 a 14 años de acuerdo con la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE). Para la variante atenuada, el ACG recomienda iniciar a los 18 a 20 años, y la ESGE mantiene la recomendación de iniciar a los 12 a 14 años. El seguimiento debe realizarse cada año o dos años.

Endoscopia alta. Tanto el ACG como la ESGE recomiendan practicarlas a partir de los 25 a 30 años, debido al riesgo en estos pacientes de padecer cáncer gástrico y duodenal. La recomendación es para las variantes tradicional y atenuada. El seguimiento debe efectuarse entre cada año y tres años.

Tratamiento

Hallazgo de poliposis: coloproctectomía total con anastomosis íleo-anal.

- En los pacientes inicialmente tratados por colectomía total con anastomosis íleo-rectal se puede proponer completar la resección mediante una anastomosis íleo-anal, o ejerciendo una vigilancia rectal muy rigurosa cada 6 meses con polipectomía(s) endoscópica(s), sabiendo que el riesgo de cáncer aumenta con el seguimiento (25% a 20 años) y que es difícil de diagnosticar un cáncer en estadio temprano; en estos pacientes se han indicado antiinflamatorios de tipo sulindac (400 mg/día), el celecoxib y la aspirina pueden disminuir la tasa de recidiva de pólipos rectales. Recientemente fue reportado un caso de poliposis colorrectal familiar no colectomizada y “limpiada” de pólipos por el sulindac.
- En todos los casos, se debe efectuar una búsqueda periódica de lesiones gastroduodenales con ecoendoscopia y biopsias (región ampular).
- Cuando existen adenomas duodenales o yuxtavaterianos solamente, se aconseja una endoscopia anual con destrucción por electrocoagulación o fotocoagulación. Un tumor maligno ampular necesita una duodenopancreatectomía cefálica. El pronóstico es, en efecto, que el cáncer ampular llega aproximadamente 15 años después del diagnóstico de poliposis.
- Tumor desmoide mesentérico: los antiinflamatorios no esteroideos, el tamoxifeno y la progesterona, han sido aconsejados. La resección puede tener por consecuencia un intestino delgado muy corto con necesidad de asistencia nutricional de por vida.

Poliposis gastrointestinales no familiares

Se han descrito diversos síndromes raros no hereditarios de poliposis múltiple no familiar:

- Síndrome de Cronkhite-Canadá.
- Poliposis hiperplásica.
- Poliposis conjuntiva (lipomatosa).

- Poliposis linfomatosa digestiva.

Síndrome de Cronkhite-Canadá

Circunstancias del diagnóstico

Afecta a sujetos de edad media, se caracteriza por:

- Poliposis gastrointestinal difusa de tipo juvenil.
- Modificaciones distróficas de las uñas, alopecia, hiperpigmentación.
- Diarrea crónica (síntoma gastrointestinal cardinal, se manifiesta en 80% de los casos).
- Dolor abdominal.
- Pérdida de peso y complicaciones de desnutrición.
- Signos clínicos y biológicos de pérdidas digestivas de proteínas plasmáticas y de malabsorción intestinal.

Métodos de diagnóstico

Colonoscopia y endoscopia alta con biopsias de varios pólipos.

- Cápsula endoscópica.
- Enteroscopia asistida por dispositivos.
- Tránsito baritado del intestino delgado.

Tratamiento

El pronóstico es malo a pesar del tratamiento. Tiene mortalidad de 55% a cinco años del diagnóstico. Se han empleado corticoides y antibióticos. El tratamiento óptimo aún se desconoce.

- Un trabajo reciente señaló remisión completa con la combinación de corticoides y mesalazina.
- La nutrición artificial enteral o parenteral con corrección de las carencias puede dar remisiones clínicas completas.

Tumores malignos del intestino delgado

Representan el 1% de los tumores malignos gastrointestinales.

Adenocarcinoma

Representa la mitad de los tumores malignos del intestino delgado.

- Disminuye en frecuencia del duodeno al íleon.
- La poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner y la enfermedad celíaca son condiciones precancerosas.

Síntomas

Dolor epigástrico, ictericia (duodeno).

- Síndrome de estenosis del intestino delgado alto o bajo.
- Anemia ferropénica, astenia, metástasis en todas las localizaciones.

Diagnóstico

Endoscopia alta y baja, pero puede ignorar una lesión duodenal distal o yeyunal alta.

- Tránsito baritado del intestino delgado.
- Enteroscopia asistida con dispositivos.
- Cápsula endoscópica.

Tratamiento

Resección quirúrgica. La tasa de supervivencia a 5 años es de 10 a 12%.

Tumores carcinoides

Predominan fuertemente en el íleon, son frecuentemente múltiples, metastatizan al hígado y provocan síndrome carcinoide en 40% de los casos.

- Fuera de éste y de las metástasis hepáticas se manifiestan por:
 - Episodios obstructivos iterativos.
 - Hemorragia digestiva o anemia ferropénica.
- El tratamiento del tumor sin metástasis es la resección amplia de la lesión y de su drenaje linfático, la supervivencia a 5 años es de 50 a 60%.

Linfomas primarios

El linfoma puede surgir como una neoplasia primaria en el tracto intestinal o como un componente de enfermedad sistémica con afectación gastrointestinal (GI). El diagnóstico de un linfoma gastrointestinal primario requiere lo siguiente:

- Ausencia de linfadenopatía periférica o mediastínica.
- Un recuento normal de leucocitos y la diferencial en el frotis de sangre periférica.
- La afectación tumoral debe ser predominantemente en el tracto gastrointestinal
- No haber evidencia de afectación hepática o del bazo.
- El linfoma primario del tracto gastrointestinal es la forma extranodal más común de linfoma.
- El intestino delgado, el íleon rico en linfoides es la localización más común.

Sarcomas

Incluyen leiomiomas, fibrosarcomas, liposarcomas, angiosarcomas y neurofibrosarcomas. Los leiomiomas son los más frecuentes (20%) y aparecen entre los 50 y 70 años de edad. Aumentan de frecuencia en el sentido proximal. Incrementan de tamaño lentamente y se ulceran. Se manifiestan por:

- Dolor abdominal.
- Hemorragia digestiva frecuente.
- Náuseas, vómitos.
- Pérdida de peso.
- El diagnóstico descansa en el tránsito intestinal, la ileoscopia, la enteroscopia asistida con dispositivos, la cápsula endoscópica y la arteriografía selectiva mesentérica superior.
- El tratamiento es la resección quirúrgica con una supervivencia a 5 años de 20 a 50%.
- Se cree que los GIST o tumores del estroma gastrointestinal surgen de las células intersticiales de Cajal. Estos tumores se consideran sarcomas de tejidos blandos.

Tumores malignos de colon y recto

El cáncer colorrectal es el tercer diagnóstico más frecuente en Estados Unidos y la segunda neoplasia maligna más mortal para ambos sexos combinados. La incidencia de nuevos casos y la mortalidad han disminuido de forma constante en los últimos años, excepto en los adultos más jóvenes (menores de 50 años), quizá debido a un aumento del cribado del cáncer y a la mejora de las modalidades terapéuticas. Se localiza, predominantemente, en el rectosigmoides (**Cuadro 11.25**). El riesgo se inicia

Cuadro 11.25. Topografía de los cánceres rectocólicos. Registro de la Costa de Oro (1976-1981).

	Localización	n	Porcentaje
Recto	Ámpula rectal	365	28.2
	Unión recto sigmoidea	222	17.1
	Total	587	45.3
Colon	Sigmoide	351	27.1
	Descendente	40	3.1
	Transverso	126	9.7
	Ascendente	70	5.4
	Ciego	121	9.1
	Total	708	54.7

Los cánceres de recto y sigmoides representaban 72.4% de los adenocarcinomas rectocolónicos; sin embargo, actualmente representan solo 50%.

a partir de los 45 años para las formas esporádicas y aumenta regularmente con la edad. La relación hombre:mujer es de 3:1 para el cáncer de recto y de 1:1 para el cáncer de colon. El cáncer colorrectal tiene tanto fuertes asociaciones ambientales como factores de riesgo genéticos.

- Gran parte de los tumores de colon y recto surgen de un pólipo. Este proceso se inicia con una cripta aberrante que evoluciona a una lesión precursora neoplásica (pólipo) y, eventualmente, evoluciona al cáncer colorrectal durante un periodo estimado de 10 a 15 años. En la actualidad se propone que la célula de origen de la mayoría de los tumores colorrectales es una célula madre o una célula similar a una célula madre. Estas células son el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan genes supresores tumorales y activan oncogenes. Las células madre oncogénicas residen en la base de las criptas colónicas y son esenciales para el inicio y mantenimiento de un tumor. Hay dos vías principales distintas de la lesión precursora: la vía tradicional adenoma-carcinoma (también conocida como la secuencia de inestabilidad cromosómica) que conduce al 70-90% de los cánceres colorrectales, y la vía de neoplasia serrada (10-20% de los cánceres colorrectales). Estas vías representan eventos genéticos y epigenéticos múltiples, distintos en un orden bastante secuencial.

Circunstancias del diagnóstico

Prevención y detección

Factores de riesgo:

- Poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Gardner.
- Cánceres familiares sin poliposis (Lynch) de 2 tipos, puramente colónicos o en múltiples órganos (**Cuadro 11.26**).
- Parientes de primer o segundo grado de un sujeto afectado de cáncer colorrectal: riesgo relativo mal conocido (2 a 3).
- Transformación de un adenoma: la tasa anual de conversión es de 25% en Noruega, pero aumenta respectivamente a 3, 17 y 37% en caso de que su tamaño sea mayor a 1 cm, que tenga componente vellosa, displasia severa, o que sean múltiples adenomas.
- Cáncer colorrectal: riesgo relativo aumentado de padecer cáncer sincrónico (0.7-7.6%) o metacrónico (1.1 a 4.7%).

Cuadro 11.26. Cánceres colónicos familiares sin poliposis.

- Forma de transmisión cerca de un carácter autonómico dominante.
 - Frecuencia elevada de adenocarcinomas de colon (Lynch I y II), de endometrio, de ovario, de estómago (Lynch II).
 - Pocos pólipos intestinales habituales, pero son frecuentes los adenomas planos.
 - Predominio de localización derecha del cáncer colónico: frecuencia de los cánceres sincrónicos y metacrónicos.
 - Edad de aparición temprana (edad media de 45 años *versus* 62 años en la población general).
 - Inicio del rastreo por colonoscopia a los 25 años o más temprano si el cáncer rectocolónico apareció antes de los 30 años en algún familiar.
- Antecedente de cáncer de endometrio, ovario o mama (para este último, ocurrido antes de los 45 años y después de más de 10 años de haberlo padecido): riesgo relativo de 2.
 - Colitis ulcerosa crónica inespecífica: riesgo relativo aumentado, sobre todo en caso de pancolitis, presentación a edad temprana y más de 8 años de enfermedad.
 - Enfermedad de Crohn colónica: riesgo relativo levemente aumentado, con mayor duración y extensión de la enfermedad.
 - Edad mayor o igual a 45 años en ausencia de factores de riesgo previos.

Prueba inmunoquímica para la detección de sangre en heces

Podría ser la prueba para la detección masiva de los cánceres o de los adenomas a partir de la edad de 45 años en ausencia de otros factores de riesgo particulares, con sensibilidad del 79% y especificidad de 94% para CRR. Tiene como ventajas ser un método no invasivo y sin complicaciones. Sin embargo, los resultados positivos requieren la realización de colonoscopia. Además, debe repetirse anualmente, tiene baja sensibilidad para adenomas avanzados y no detecta lesiones serradas.

Colonoscopia

Las recomendaciones actuales de cribado asumen una colonoscopia basal de alta calidad, definida como un examen completo del ciego, con preparación intestinal adecuada practicada por un endoscopista con una tasa de detección de adenoma adecuada y especial atención a la resección completa del pólipo(s).

- La Fuerza de Tarea de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos comparó modelos para examinar diferentes edades a las que debería iniciarse el cribado y actualizó sus recomendaciones. Comenzar a los 45 años en lugar de 50 años podría aumentar los años de vida y reducir la mortalidad por cáncer, pero también podría aumentar los posibles daños debido a la mayor carga de colonoscopias; por esta razón, las recomendaciones son comenzar la detección a los 50 años en pacientes con riesgo promedio de cáncer colorrectal
- Los pacientes con colonoscopia normal, o con menos de 20 pólipos hiperplásicos menores de 10 mm deben regresar a vigilancia en 10 años.
- Individuos con 1-2 adenomas menores de 10 mm deben recibir una colonoscopia de vigilancia en 7-10 años. En quienes tienen de 3 a 4 adenomas menores de 10 mm, la vigilancia debe ocurrir en 3-5 años.
- Pacientes con 5-10 adenomas \geq a 10 mm, o con componente vellosa o displasia de alto grado deben someterse a vigilancia en 3 años.
- Los pacientes con más de 10 adenomas deben regresar para la vigilancia en 1 año, con consideración para pruebas genéticas basadas en la carga del adenoma, la edad y los antecedentes familiares.
- En caso de resección incompleta de un adenoma \geq de 20 mm la colonoscopia de vigilancia debe realizarse en 6 meses, luego 1 año después, y luego 3 años después del segundo examen.
- Individuos con 1 a 2 pólipos serrados sésiles (PSS) menores de 10 mm deben ser objeto de colonoscopia de vigilancia en 5-10 años. En quienes tienen de 3 a 4 pólipos serrados sésiles menores de 10 mm o pólipo hiperplásico de 10 mm, la vigilancia deberá ocurrir en 3-5 años.
- Las personas con 5 a 10 pólipos serrados sésiles o con uno de 10 mm., o con displasia o adenoma serrado tradicional deben regresar para vigilancia en 3 años
- Cinco años después de un cáncer ginecológico y en caso de cáncer colorrectal en algún familiar (a partir de los 40 años si hay antecedente de un cáncer colorrectal en parientes de primer grado).
- En la colitis ulcerosa crónica inespecífica 8 a 10 años después del comienzo de una pancolitis hemorrágica, sobre todo en el sujeto joven, más tarde en los otros casos: ritmo anual o bianual.

- De entrada, en caso de sangre oculta en heces por reacción inmunoquímica fecal positiva o de signos clínicos de orientación; para algunos en caso de detección individual.

Colonografía por tomografía computada

En caso de características incompletas, rechazo a la colonoscopia o síndrome oclusivo, una buena alternativa es la colonografía por tomografía axial computada. Su sensibilidad y especificidad para pólipos de al menos 1 cm de diámetro varía entre 66.7 a 93.5% y 86 a 97.9%, respectivamente. Debido a que los pólipos serrados son planos, el rendimiento de su búsqueda mediante colonografía por tomografía computada es inferior a la colonoscopia. Su disponibilidad aún es limitada.

Cánceres sintomáticos

Signos de alarma

La frecuencia de los signos de alarma de los cánceres sintomáticos está expuesta en el **Cuadro 11.27**.

Los cánceres del colon derecho, tardíamente estenosantes, se manifiestan habitualmente por anemia ferropénica y algunas veces fiebre de larga evolución o una masa abdominal.

Métodos de diagnóstico

Examen físico: masa abdominal o rectal, metástasis, adenopatía supraclavicular izquierda.

- Colonoscopia de primera intención.
- Colonografía por tomografía axial computada.
- Otro método diagnóstico en investigación en la actualidad con sensibilidad y especificidad creciente es la cápsula endoscópica de colon.
- Enema baritado como complemento de una colonoscopia incompleta.

Cuadro 11.27. Frecuencia de los signos de alarma en los cánceres colorrectales no complicados.

	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
Trastornos del tránsito	±	++	++
Hematoquecia	±	+	++
Síndrome doloroso abdominal o rectal	+	++	+
Alteración del estado general	++	+	±
Síndrome oclusivo	±	++	-
Fiebre	+	±	-

Complicaciones

Oclusión intestinal aguda.

- Perforación diastática (75%) o tumoral (25%).
- Hematoquecia abundante, rara.
- Metástasis ganglionares, hepáticas, peritoneales, pleuropulmonares.

Estudio preterapéutico fuera de las complicaciones agudas

Exámenes de laboratorio

- En busca de: anemia ferropriva, síndrome inflamatorio, alteraciones biológicas hepáticas (metástasis), alteración (con los datos clínicos) del estado nutricional, anergia cutánea, elevación del antígeno carcinoembrionario o del CA 19-9, traducción de un tumor voluminoso o metastásico y como punto de partida para el seguimiento.

Exámenes morfológicos

- Enema baritado con radiografías de perfil para apreciar mejor la distancia al canal anal del polo inferior de un cáncer rectal; poco efectuado en la actualidad y sustituido por otras técnicas.
- Ultrasonido abdominal, tomografía abdominal y radiografía torácica para descartar metástasis, tomografía pélvica, muy útil en los tumores rectales voluminosos, donde se aprecian adherencias a órganos vecinos con una sensibilidad de 90%.
- Ultrasonido endorrectal que aprecia mejor la extensión en los tumores rectales: penetración de la pared rectal (sensibilidad 100%, especificidad 89%); extensión ganglionar (sensibilidad 71%, especificidad 76%), confirmación o hallazgo de un adenoma prostático.
- La detección transoperatoria radioinmuno guiada permite encontrar las localizaciones secundarias no detectables de otra forma.

Factores de pronóstico

Clínicos y de laboratorio

- Datos del tacto rectal minucioso en los tumores accesibles al dedo.
- Hematoquecia reveladora es de mejor pronóstico.
- La oclusión y la perforación son factores peyorativos.

- La edad mayor de 30 años es peyorativa.
- Los factores de riesgo quirúrgico.
- El antígeno carcinoembrionario y el CA 19-9 elevados agravan el pronóstico.

Factores anatomopatológicos y citogenéticos

La extensión tumoral tiene la mayor importancia. Esto se expresa habitualmente mediante la clasificación de Dukes (**Cuadro 11.28**) o sus variantes; más recientemente se utiliza mejor la clasificación TNM.

Los tumores que hayan afectado o sobrepasado la serosa (Dukes B) tienen una extensión ganglionar igual y un peor pronóstico que aquellos que la respetan (Dukes A). Con extensión transparietal igual, las afectaciones ganglionares paratumorales (Dukes modificado C1) tienen un mejor pronóstico que las afecciones ganglionares de los pedículos vasculares (Dukes modificado C2) que implican una resección incompleta y comparten el futuro de los tumores metastásicos (Dukes D). De hecho, existe una estrecha correlación entre infiltración parietal, adenopatías y metástasis. Los tumores detectados en estadio asintomático están más frecuentemente en estadio A, pero puede ser solamente porque su crecimiento es más lento.

Son variables independientes de supervivencia: las características histológicas, la invasión perineural y la infiltración linfática que son de mal pronóstico.

Factores genotípicos

Factores independientes del pronóstico:

- El análisis cuantitativo (citometría de flujo): la aneuploidia es un factor peyorativo, sobre todo en los Dukes B y C.

El análisis cualitativo:

- Citogenética: delección del brazo corto del cromosoma 17, factor peyorativo.
- Biología molecular: mutación de antioncogenes (proteína p53) y del oncogen (Kras) aumentan el riesgo de metástasis.

Cuadro 11.28. Clasificación de Dukes, modificada, de los cánceres colorrectales.

- Estadio A: tumor sin daño a la serosa.
- Estadio B: tumor con daño o que sobrepasa la serosa.
- Estadio C1: invasión a ganglios paratumorales.
- Estadio C2: invasión a ganglios distantes (pediculares).
- Estadio D: metástasis viscerales, extensión locoregional masiva, o ambas.

Formas clínicas

Un pólipo colorrectal extraído con asa diatérmica o biopsiado, si es sésil, se puede revelar como maligno.

Tratamiento

Cánceres colónicos

Cáncer de colon localizado

Aproximadamente el 80% de los cánceres se localizan en la pared del colon o en los ganglios regionales. La cirugía es la única modalidad curativa para el cáncer de colon localizado. Su objetivo es la extirpación completa del tumor, el pedículo vascular principal y el drenaje linfático del segmento afectado.

- Los metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados demuestran una recuperación más rápida sin efecto perjudicial en la recurrencia o supervivencia del procedimiento laparoscópico en la colectomía abierta. Los márgenes de resección proximal y distal deben estar, al menos, a 5 a 7 cm del tumor.
- Por lo general, se practica una hemicolectomía derecha para el cáncer de ciego y de colon ascendente, y para algunos cánceres del ángulo hepático.
- La colectomía transversa es un procedimiento que se practica con poca frecuencia porque los cánceres suelen encontrarse a la derecha o a la izquierda de la línea media y, por lo tanto, debe practicarse una hemicolectomía (extendida a la derecha o a la izquierda) para lograr una linfadenectomía adecuada.
- Los cánceres de colon en el ángulo esplénico suelen dar metástasis en los ganglios linfáticos a lo largo del pedículo del cólico izquierdo pero, ocasionalmente, también a lo largo de la arteria mesentérica superior y sus afluentes. Por lo tanto, el alcance óptimo de la resección quirúrgica es controvertido. Pueden researse mediante una hemicolectomía izquierda, una colectomía izquierda prolongada o una hemicolectomía derecha prolongada.
- Una hemicolectomía izquierda es apropiada para tumores en el colon transversal o descendente distal y para pacientes seleccionados con cáncer de colon sigmoide proximal.
- Para los cánceres de colon sigmoides, la sigmoidectomía es apropiada.
- Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer de colon tienen invasión de órga-

nos contiguos o adherencias inflamatorias que involucran estructuras vecinas. La resección en bloque de estructuras contiguas se indica si hay unión o infiltración del tumor en cualquier órgano o estructura.

- A diferencia de la radioterapia posoperatoria, varios estudios han demostrado el beneficio de la radioterapia preoperatoria en la reducción del riesgo de recurrencia local. La quimiorradioterapia es la más utilizada, con una dosis de 45 a 50 gray en 25 a 28 sesiones.
- No hay consenso en cuanto a qué pacientes con cáncer de colon son adecuados para tratamiento neoadyuvante. Los pacientes con enfermedad potencialmente resecable que se prevé que tengan márgenes negativos deben ser objeto de resección, en lugar de quimioterapia inicial o quimiorradioterapia, si son aptos para la cirugía.
- Los pacientes que son apropiados para la quimioterapia inicial incluyen a los de cáncer de colon localmente no resecable, quienes tienen márgenes de resección se consideran potencialmente afectados, o los que son médicamente inoperables.
- Como tratamiento adyuvante, la quimioterapia basada en fluoropirimidina mejora la supervivencia en la etapa III resecada y en un subconjunto de cánceres de colon en estadio II (por ejemplo, T4 de alto riesgo, mal diferenciado). Varios estudios establecieron la adición de oxaliplatino a una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) como el nuevo estándar.

Tratamiento del cáncer de colon metastásico

La terapia sistémica para el cáncer colorrectal metastásico suele incluir una columna vertebral de quimioterapia combinada con un biológico. Las fluoropirimidinas, oxaliplatino y las quimioterapias de irinotecan forman la columna vertebral de la quimioterapia en varios regímenes de dos o tres fármacos. Se añade un biológico (anticuerpo anti-VEGF o anti-EGFR) en función de factores específicos del tumor y específicos del paciente

Cánceres del recto

Las intervenciones radicales son la resección abdominoperineal para los cánceres que no dejan más de 2 cm entre su polo inferior y el límite de la resección; y la cirugía conservadora (sin afectar el esfínter) para los cánceres situados por debajo: resección anterior del recto, con anastomosis colorrectal o colo-anal.

La extensión tumoral (Dukes y variantes) y la tasa del antígeno carcinoembrionario son los factores independientes clásicos del pronóstico de los cánceres colorrectales. El daño de los ganglios pediculares (estadio C2 y Dukes modificado) es signo de resección incompleta y da un pronóstico idéntico al de un tumor con metástasis.

- En la serie de la Costa de Oro la mortalidad quirúrgica después de la resección con fines curativos fue de 10%; y de 25% después de la resección paliativa. Después de la resección con fines curativos las tasas de supervivencia a 5 años fueron, para los cánceres de Dukes A, B y C de 72, 53 y 15%, respectivamente (excluyendo la mortalidad quirúrgica). Las tasas de supervivencia en una serie universitaria fueron de 60% y de 0 a 5 años según si la resección fue juzgada completa o incompleta (metástasis o adenopatías pediculares).
- La radioterapia preoperatoria reduce el volumen tumoral, vuelve extirpables los tumores fijos. Sea pre o posoperatoria disminuye la tasa de recidiva local en los cánceres Dukes B y C; la radioterapia preoperatoria, prescrita en función de los resultados del ultrasonido endoscópico endoluminal es preferible. La combinación radioterapia-quimioterapia podría aumentar la tasa de respuesta.
- Algunos cánceres rectales de pequeño tamaño, accesibles por vía baja en los sujetos de edad, con alto riesgo quirúrgico, pueden ser tratados por resección según la técnica de paracaídas, radioterapia de contacto o láser. Estos métodos pueden también discutirse en casos seleccionados a una edad más joven, en caso de necesidad de amputación contra la cirugía clásica.
- En los pacientes inoperables la foto destrucción por láser es eficaz para disminuir los síntomas (rectorragias, tenesmo, síndrome diarreico, estado oclusivo). Ésta disminuye el recurso de la resección de limpieza y la colostomía, para no practicarse más que como último recurso.

Pólipos malignos

La conducta a seguir cuando hay un adenoma maligno se trata por separado.

Metástasis hepáticas

La resección de las metástasis, en algunos casos seleccionados (metástasis únicas o pocas), puede dar una supervivencia prolongada.

- El trasplante hepático es una medida que en la actualidad se estudia a profundidad. Si bien su práctica se limita a ensayos clínicos, ha mostrado resultados alentadores en pacientes con resección satisfactoria del CRR con márgenes libres y enfermedad metastásica exclusivamente al hígado. Aún está pendiente definir el perfil del candidato ideal, y no debe recomendarse de manera generalizada.
- La quimioterapia intraarterial hepática es un tratamiento costoso, con una tasa elevada de complicaciones (hepatitis tóxica, colangitis esclerosante) y no debe ser propuesta más que en caso de estudios controlados, al igual que la quimioterapia por vía portal, ya que no se ha probado su eficacia.

Seguimiento de los cánceres colorrectales resecados

La estrategia de vigilancia posquirúrgica está codificada de manera diferente según los equipos; se basa en la clínica, los exámenes de laboratorio (antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 cada 3 meses durante dos años y después más espaciados), en la colonoscopia anual, la ecoendoscopia si es necesaria, el ultrasonido abdominal, la tomografía y la radiografía del tórax.

- El antígeno carcinoembrionario no se eleva más que en 20% de las recidivas accesibles a un tratamiento curativo y el retraso promedio que separa el hallazgo de su elevación y la recidiva clínica es de 4 meses. Existe además 6 a 25% de falsos positivos. No ha sido probado que la vigilancia posoperatoria del antígeno carcinoembrionario aumente la supervivencia.
- En caso de resección abdominoperineal la resonancia magnética puede permitir diferenciar una recidiva tumoral de una fibrosis posquirúrgica, pero la tomografía permite realizar una punción guiada.
- En caso de recidiva es necesario reoperar a los pacientes cuantas veces sea posible e intentar hacer una resección completa. La detección radioinmunológica transoperatoria permite descubrir 97% de las recidivas, incluso las infraclínicas. Sin embargo, la incidencia de la reintervención sobre la supervivencia no es bien conocida.

Una distancia de 2 cm, al menos, entre el polo inferior del tumor y el límite de la resección permite la conservación del ano en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto.

La radioterapia disminuye el riesgo de recidiva local en el cáncer de recto, la quimioterapia prolonga la vida en el cáncer de colon en estadio C.

- En la actualidad, la Fuerza de Tarea Multisociedades de Estados Unidos en Cáncer Colorectal solo recomienda el seguimiento mediante colonoscopia: un año después de la cirugía (o un año después de la colonoscopia perioperatoria de limpieza). El intervalo a la siguiente colonoscopia debe ser de tres años y luego de cinco años. Si se detectan pólipos neoplásicos, los intervalos entre colonoscopias deben ser más cortos y de acuerdo con las directrices publicadas para los intervalos de vigilancia de pólipos. Estos intervalos no se aplican a pacientes con síndrome de Lynch. Para el cáncer rectal, sigmoidoscopia flexible o ultrasonido endoscópico cada 3 a 6 meses durante los primeros 2 a 3 años después de la cirugía para pacientes con alto riesgo de recurrencia local.

Otros tumores malignos

Linfomas

Se describen con los otros tumores linfomatosos de localización digestiva.

Tumores carcinoides

Los tumores desarrollados a partir del intestino posterior dan raramente un síndrome carcinoide, incluso si metastatizan al hígado.

- La localización de los tumores carcinoides en el tubo digestivo es: en el apéndice en 30-40%, colon derecho e izquierdo menos de 10% y el recto 10-15%. Las metástasis, muy raras en las localizaciones apendiculares, ocurren en 15% de las localizaciones rectales y son frecuentes para el resto del colon. Otras neoplasias malignas, sobre todo un adenocarcinoma, se asocian frecuentemente (hasta un 45%), principalmente en el recto.
- El tratamiento quirúrgico sigue las reglas oncológicas usuales. La apendicectomía simple basta para los tumores carcinoides apendicu-

lares no invasivos, sin adenopatía ni daño del meso y de menos de 2 cm de diámetro. Si no, deben ser practicadas una hemicolectomía derecha y una resección ileal (en función de las adenopatías eventuales). El tratamiento de las metástasis y del síndrome carcinoide se describen aparte.

Bibliografía

1. Basile G., Marchi M., Coletta M. Chronic intestinal pseudoobstruction in adults: a practical guide to identify patient subgroups that are suitable for more specific treatments. *Neurogastroenterology & Motility* 2024; 36 (1): e14715. <https://doi.org/10.1111/nmo.14715>
2. Arnold MW, Schneebaum S, Berens A et al. Intraoperative detection of colorectal cancer with radioimmunoguided surgery and CC49, a 2nd generation monoclonal antibody. *Ann Surg* 1992;216:627-632.
3. Benoit R, Danquechin Dorval E, Loulergue J et al. Diarrhé postantibiotique : role de Klebsiella oxytoca. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992;26:860-864.
4. Bernardi MP, Warrier S, Lynch AC, Heriot AG. Acute and chronic pseudo-obstruction: a current update. *ANZ J Surg*. 2015;85(10):709-14.
5. Bianchi A, Pariente A. Colite aigue hémorragique après prise d'amoxicilline. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992;16:1012-1014.
6. Blacklow CR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med*, 1991;321:252-264.
7. Shussman, Noam, and Steven D. Wexner. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterology report* 2014; 2.1: 1-15.
8. Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Revista de Gastroenterología de México* 2011;76(1):34-38.
9. Bouhnik Y, Benamouzig R, Rybojad M et al. Manifestations systémiques associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993;17:121-129.
10. Bouhnik Y, Rambaud JC. Diarrhées et syndromes dysentériques aigus de l'adulte. Demarche diagnostique et étimologique. In : JC Rambaud, P Rampal. *Diarrhées aigues infectieuses*. París, Doin, 1993, 137-156.
11. Burdick D, Priori JT, Peutz Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow up. *Cancer* 1982;50:2139-2146.
12. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M et al. Colonoscopy of acute colitis : a safe and reliable tool for the assesment of severity. *Dig Dis Sci* 1994.
13. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP et al. Segmental histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci*, 1992;37:1903-1909.
14. Case records of the Massachussets General Hospital. *N Engl J Med*, 1990;322:1067-1075.
15. Christl SU, Gibson GR, Murgatroyd PR et al. Impaired hydrogen metabolism in pneumatosis cystoides intestinalis. *Gastroenterology*, 1993;104:392-397.
16. Funayama, Yohei, et al. Advancements in endoscopic management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome and familial adenomatous polyposis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2024; 17: 17562848231218561.
17. Clause RE, Alpers DH, Hockenberry DM et al. Pericryptic eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea. *Gastroenterology*, 1992;103:168-176.

18. Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ et al. The Cronkhite-Canada syndrome. An analysis of the pathological features and therapy in patients. *Medicine*, 1982;61:293-309.
19. Dautzenberg B. Les aspects hépatogastroentérologiques de la tuberculose en 1993. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993;17:623-625.
20. Dupont HLL, Ericksson C. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993;328:1821-1827.
21. ECCO Guideline/Consensus Paper Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 649-670.
22. ECCO Guideline/Consensus Paper Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 769-78.
23. ECCO Guideline/Consensus Paper Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 3-25.
24. ECCO Guideline/Consensus Paper Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 135-149.
25. ECCO Guideline/Consensus Paper Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 107-12.
26. Ellis CN, Booggs HW, Slage GW et al. Clinical significance of diminutive polyps of the rectum and sigmoid colon. *Dis Col Rect*, 1993;36:8-9.
27. Farthing MJG, Katelaris PH, Dias J et al. Bacterial and parasitic intestinal infections in Europe. *Gastroenterol Int* 1993;6:149-166.
28. Finne KD, Santa Anna CA, Fordtran JS. Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med*, 1991, 324 : 1012-1017.
29. Gebarski KS, Byrne WJ, Gebarski SS et al. Hematochezia and the false negative Meckel's scan : a continued need for barium studies. *Am J Gastroenterol*, 1985;80:781-786.
30. Giardiello FM, Trimbath. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:108-115.
31. Groden J, Thlivers A, Samowitz W. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 1991;66:589-600.
32. Guerrant RL, Bobak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med*, 1991;325:327-340.
33. Guivarch M, Kabbej M, Roullet-Audy JC et al. Adenocarcinome du duodenum. Dix-sept observations. *Presse Med* 1990;19:1351-1354.
34. Hachigian R. Computed tomography in the initial management of acute left sided diverticulitis. *Dis Col Rect* 1992;35:1123-1129.
35. Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in coeliac disease. Effect of a gluten free diet. *Gut*, 1989;30:333-338.
36. Hood AB, Krush AJ. Clinical and dermatologic aspects of the hereditary intestinal polyposis. *Dis Col Rect* 1983;26:546-548.
37. Jarvinen H, Franssila O. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer. *Gut*, 1984;25:792-800.
38. Jetmore AB. Ogilvie's syndrome: colonoscopic decompression and analysis of predisposing factors. *Dis Col Rect*, 1992;35:1135-1142.
39. Johnson RA. Adverse reactions in ten year's general practice, computer analysed. *J Roy Soc Med*, 1986;79:143-146.
40. Kamm MA. Motility and functional disease of the large intestine. *Curr Op Gastroenterol*, 1993;9:11-18.
41. Keinath RD, Merrell R, Vlietstra R et al. Antibiotic treatment of relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology*, 1985;88:1896-1873.
42. Kennedy Rh, Thompson MH. Are duodenal diverticula associated with cholelithiasis? *Gut* 1988;29:1003-1006.
43. Lemann M. Traitement des maladies inflammatoires: état actuel et perspectives. *Med Sci*, 1993;9:875-883.
44. Lien GS, Mori M, Enjoji M. Primary carcinoma of the small intestine. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer*, 1988;61:316-323.
45. Luk GD. Epidemiology, etiology and diagnosis of colorectal neoplasia. *Curr Op Gastroenterol*, 1993;9:19-27.
46. Mandel JS, Bond JH, Timothy R et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl Med*, 1993;328:1365-1371.
47. Marcsch MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology*, 1992;102:330-354.
48. Marteau P, Lavergne A. Clostridium difficile. In JC Rambaud, P Rampal. Diarrhées aiguës infectieuses. *PARIS, dION*, 1993, 113-122.
49. McClure J. Malakoplakia. *J Pathol* 1983;140:275-330.
50. Mc Farland RJ, Becciolini C, Lallemand RC et al. The value of colonoscopic surveillance following a diagnosis of colorectal cancer or adenomatous polyp. *Eur J Surg Oncol*, 1991;17:514-518.
51. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1992;10:79-84.
52. Modigliani R. Maladies inflammatoires de l'intestin. *Paris. Dion*, 1988.
53. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology*, 1990;98:811-818.
54. Moertel CG. An Odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*, 1987;5:1503-1522.
55. Morson PC, Dawson IMP. *Gastrointestinal pathology*. Oxford, Blackwell, 1979, 542-559.
56. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RKS. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Col Rect* 1993;36:1059-1062.
57. Olschwang S, Laurent-Puig P, Melot T et al. Polyposis adénomateuse familiale : diagnostic précoce par typage génétique. *Gastroenterol clin Biol* 1992;16:205-209.
58. Podolsky KD. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;325:928-937 et 1008-1016.
59. Rambaud JC. Physiopathologie de l'intolérance aux disaccharides. In : L'intestin grele. Physiologie, physiopathologie, pathologie. Amsterdam. Excerpta Médica, 1988, 70-80.
60. Rambaud JC, Bouhnik Y. Maladie coeliaque : données récentes. *Cah. Nut Diet* 1992;27:201-206.
61. Rambaud JC, Ngo Y. Traitement des infections bactériennes chroniques de l'intestin grele. Pullulations bactériennes chroniques, Sprue tropicale. *Ann Gastroenterol Hepatol*, 1993;29:189-197.
62. Rambaud JC, Rampal P. Diarrhées aiguës infectieuses. *Paris. Doin* 1993.
63. Rams H, Rogers AI, Gandhur-Mnaymmeh L. Collagenous colitis. *Ann Intern Med* 1987;106:108-113.
64. Reichert MC, Lammert F. The genetic epidemiology of diverticulosis and diverticular disease: Emerging evidence. *United European Gastroenterology Journal* 2015;3(5):409-418.
65. Relman DA, Schmidt TM, Mc Dermott RP et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple disease. *N Engl J Med* 1992;327:293-301.

66. Rex RK, Lehman GA, Haves RH et al. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology*, 1991;100:64-67.
67. Richard C. Salmonelles et toxi-infections alimentaires. In JC Rambaud, P Rampal. *Diarrhées aiguës infectieuses*. Paris; Doin 1992, 77-90.
68. Robertson DAF, Dixon MF, Scott BB et al. Small intestine ulcerations : diagnosis difficulties in relation to coeliac disease. *Gut* 1983;24:565-574.
69. Salmeron M, Bories C, Rambaud JC. Malabsorptions tropicales. *Gastroenterol Clin Biol* 1982;6:892-900
70. Salmeron M, Debure A, Rambaud JC. Colonisation bactérienne chronique de l'intestin grele et malabsorption. *Gastroenterol Clin Biol* 1982;6:788-799.
71. Schreibman Jr et al. The hamartomatous polyposis syndromes : a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
72. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP et al. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *New Engl J Med* 1992;326:653-657.
73. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1609-1613.
74. Shah S, Thomas V, Mathan M et al. Colonoscopy study of 50 patients with colonic tuberculosis. *Gut* 1992;33:347-351.
75. Simon LT, Horoupian DS, Dorfman LJ et al. Polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy, and intestinal pseudobstruction: POLIP syndrome. *Ann Neurol*, 1990;28:349-360.
76. Smith K, Johnson K, Bryan R et al. The APC gene product in normal and tumor cells. *Proc Acad Sci*, 1993;90:28-46.
77. Triadafilopoulos G, Hallstone AE. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1991;101:685-691.
78. Talha A, Malik Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology and Risk Factors. *Surg Clin N Am* (2015).
79. Van Furth R, Van't Wout JW, Wertheimer PA et al. Ciprofloxacin for treatment of Malakoplakia. *Lancet* 1992;339:148-149.
80. Watne AL. The syndrome of intestinal polyposis. *Curr Probl Surg*, 1987;24:275-340.
81. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomised comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-906.
82. Wrenn K. Fecal impaction. *N Engl J Med* 1989;321:658-662.
83. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:225-250.
84. Zidi S, Marteau P, Lavergne A et al. Enterocolitis cystica profunda lesions in a patient with unclassified ulcerative enterocolitis. *Dig Dis Sci* 1993.
85. Zigelboim J, Talley NJ, What are functional disorders? *Gastroenterology*, 1993;104:1196-1201.
86. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin N Am* 2019; 99: 1051-1062
87. Yamamoto J K, Bosques F, de Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Méx* 2017; 82(1): 46-84.
88. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Complicaciones a largo plazo, manifestaciones extraintestinales y mortalidad en la enfermedad de Crohn en adultos en cohortes poblacionales. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 47
89. Sairenji T, Collins K L, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Office Pract* 2017; 44: 673-692
90. Acute Infectious Diarrhea in Immunocompetent Adults. *N Engl J Med* 2014; 370 (16): 1532-1540
91. Shirley D T, Farr L, Watanabe K, et al. A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5 (7): <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy161>.
92. Guery B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. *BMJ* 2019; 366:14609. doi: 10.1136/bmj.l4609
93. Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498
94. Miehleke S, Verhaegh B, Tontini G E, et al. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 305-14
95. Kidambi T D, Kohli D R, Samadder N J, et al. Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastro* 2019; doi 10.1007/s11938-019-00251-4
96. Schulte S, Kütting F, Mertes J, et al. Case report of patient with a Cronkhite-Canada syndrome: sustained remission after treatment with corticosteroids and mesalazine. *BCM Gastroenterology* 2019; 19: doi.org/10.1186/s12876-019-0944-x)
97. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315.
98. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:380.
99. Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467 - 1480
100. Inadomi J M. Screening for Colorectal Neoplasia. *N Engl J Med* 2017; 376: 149-156
101. Gupta S, Lieberman D, Anderson J C. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 158:1 131-1153
102. Kahi C J, Boland C R, Dominiz J A, et al. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 758-768.
103. Lamb R, Kahlon A, Sukumar S, et al. Small bowel diverticulosis: imaging appearances, complications, and pitfalls. *Clin Radiol* 2022;77(4):264-273
104. Raña-Garibay R, Salgado-Nesme N, Carmona-Sánchez R, et al. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of diverticular disease of the colon. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2019;84(2):220-240
105. Garbuzenko DV, Belov DV, Arefyev NO. A rare complication of cardiac surgery: Ogilvie syndrome. *J Postgrad Med* 2019;65(1):56-57
106. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA* 2021;325(9):865877
107. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z
108. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83(4):434-450
109. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z

110. Melas N, Amin R, Gyllemark P, et al. Whipple's disease: the great masquerader-a high level of suspicion is the key to diagnosis. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):128. doi: 10.1186/s12876-021-01664-1
111. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;159(4):1526-1532
112. Louis-Auguste J, Kelly P. Tropical Enteropathies. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(7):29. doi: 10.1007/s11894-017-0570-0
113. Juliao-Baños F, Grillo-Ardila CF, Alfaro I, et al. Actualización de la guía de práctica clínica PANCCO para el tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. *Rev Gastroenterol Mex* 2022;87(3):342-361
114. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):74. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x
115. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):22. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2
116. Abad CLR, Safdar N. A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2021;50(2):323-340
117. Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2021;96(5):1302-1308
118. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(1):144-154
119. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers* 2022;14(7):1732. doi: 10.3390/cancers14071732
120. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021;116(3):458-479
121. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet. Gastroenterol Hepatol* 2021;6(11):933-946

Capítulo 12

Patología proctológica

RICARDO SÁNCHEZ OBREGÓN

Hemorroides

Las hemorroides son el prolapso de las estructuras vasculoelásticas que almohadillan el canal anal, están constituidas por arteriolas y venas con cuatro comunicaciones arteriovenosas, músculo liso y tejido conectivo. Se trata de tres estructuras que existen de forma fisiológica desde la etapa embrionaria denominadas “cojincillos anales”. Lo normal es encontrarlas en tres áreas constantes: lateral izquierda, anterolateral y posterolateral derecha, es decir: a la 3, 7 y 11 horarias, en posición de litotomía. Se trata, pues, del deslizamiento hacia abajo de estos cojinetes que funcionan de forma fisiológica para asegurar un cierre más efectivo del conducto anal. El deslizamiento provoca el engrosamiento, prolapso y, en ocasiones, sangrado.

- Hemorroides externas: situadas por debajo de la línea dentada, cubierta por anodermo y con epitelio escamoso.
- Hemorroides internas: situadas por encima de la línea pectínea, cubierta con mucosa rectal y con epitelio de transición y columnar.

Clasificación

Hemorroides internas

Primer grado: dilatadas y sangran o duelen, pero no se exteriorizan por el ano.

Segundo grado: salen por el ano, duelen o sangran y se reintroducen solas.

Tercer grado: salen durante la deposición y precisan de ayuda manual para su reintroducción.

Cuarto grado: aunque se reintroduzcan vuelven a salir o están continuamente exteriorizadas (25 a 40% de los adultos); se manifiestan, sobre todo, por sus complicaciones; no debe menospreciarse o ignorarse alguna patología asociada.

Hemorroides externas

Grado I: sobresalen únicamente a la luz del canal anal.

Grado II: sobresalen durante la defecación, por fuera del canal anal y se reducen espontáneamente.

Grado III: sobresalen durante la defecación por fuera del canal anal pero requieren de maniobras manuales para su reducción.

Grado IV: permanecen prolapsadas por fuera del canal anal y son irreductibles.

Se desconoce porqué se forman las hemorroides. Pero sabemos algunas cosas que parecen contribuir a su aparición.

- Esfuerzo durante una evacuación intestinal.
- Levantar peso (especialmente si es frecuente).
- Obesidad.
- Una dieta baja en fibra.
- Diarrea o estreñimiento crónico.
- Tabaquismo.
- Envejecimiento.
- Genética (algunas personas heredan una tendencia a las hemorroides).
- Sexo anal.
- Periodos prolongados de pie o sentado.
- Embarazo.

Diagnóstico

Se inician a partir del plexo arteriovenoso interno, con tres manifestaciones clínicas; se confirman con la inspección del margen anal y la anoscopia. Puede haber hemorragia arteriolar con o después de las evacuaciones. No debe menospreciarse o ignorar algún tipo de cáncer colorrectal o rectocolitis hemorrágica.

Tratamiento

Médico. Dirigido a las hemorroides internas hemorrágicas o prolapsadas con manifestaciones funcionales poco frecuentes:

- Higiene local sin exceso (jabones neutros).
- Higiene alimentaria (evitar especias, alcohol, irritantes), acciones contra el sedentarismo.
- Regularización del tránsito, tanto de la diarrea como del estreñimiento.
- Vasculotrópicos múltiples, de eficacia discutida, prescritos a dosis altas en las complicaciones dolorosas.

Tópicos hemorroidarios en pomada, sin anestésicos de contacto, corticoides ni antibióticos.

Ambulatorio instrumental. Dirigido a las hemorroides internas hemorrágicas o prolapsadas con manifestaciones funcionales frecuentes y molestas. No se trata de destruir el tejido hemorroidario, sino de fijarlo al canal anal (anopexia).

- Esclerosis submucosa en la zona suprahemorroidaria, pero subrectal.

- Fotocoagulación con rayos infrarrojos.
- Ligadura elástica que origina el esfacelo del paquete hemorroidario con formación de un punto de esclerosis que fija la mucosa al esfínter anal interno.
- Crioterapia: no tiene ventajas sobre los métodos precedentes.
- Los dos últimos métodos, contrariamente a los primeros, pueden tener complicaciones, son tardados, con recidivas frecuentes y complican el acto quirúrgico que los sucederá. Algunos los reservan a las incontinencias fecales asociadas y a las recidivas posquirúrgicas.

Quirúrgico

El método de base es la intervención de Milligan y Morgan, que tiene múltiples variantes. Sus resultados dependen del adiestramiento del cirujano y de la calidad de los cuidados posquirúrgicos.

Indicaciones:

- Trombosis circulares prolapsadas, irreductibles o frecuentemente la trombosis de un prolapso hemorroidal, que es una indicación de urgencia.
- Hemorroides voluminosas y molestas, en estadio IV o III difícilmente reductibles.
- Hemorroides responsables de hemorragias abundantes y repetidas.
- Fracasos confirmados o las contraindicaciones formales de los tratamientos ambulatorios instrumentales (trombosis, criptitis, papilitis recidivante).
- Algunos grandes cordones hemorroidales aislados.
- Lesiones asociadas que justifican, por ellas solas, la intervención: fisura anal, condilomas acuminados fuera o dentro del canal anal.

Se ha descrito una novedosa técnica denominada anopexia con engrapadora o técnica de Longo. Se basa en el hecho de que las hemorroides son estructuras anatómicas normales, solo que desplazadas hacia abajo. Al realizar la resección circunferencial de una banda de mucosa rectal por encima de las hemorroides (a unos 4-5 cm por encima de la línea pectínea), con una endoengrapadora circular de sutura término-terminal, conseguiremos que, sin necesidad de extirpar las hemorroides, éstas ocupen su posición original. Esto mejorará el flujo venoso, no lesionará estructuras sensitivas, preservará mejor la continencia y no condicionará estenosis para un posoperatorio más cómodo. Los resultados preliminares de esta técnica son prometedores pero hay

que esperar para ver su evolución a largo plazo. Las contraindicaciones relativas o absolutas son:

- Sujeto de edad avanzada.
- Incontinencia fecal.
- Los dolores anorrectales esenciales rebeldes.

Complicaciones

En general, las complicaciones de las hemorroides son poco frecuentes, pero pueden incluir:

Infección

Anemia. Debida a la pérdida crónica de sangre.

Hemorroides estranguladas. Cuando parte de una hemorroide interna se prolapsa (una parte de ella sale por el ano) y los músculos del ano cortan el suministro de sangre. Pueden ser muy dolorosas.

Hemorroides trombosadas. Cuando se forma un coágulo de sangre dentro de una hemorroide interna o externa. A veces provocan dolor extremo.

Acrocordones. La piel que queda después de que se reabsorbe un coágulo de sangre dentro de una hemorroide.

Fisuras anales

Fisuras verdaderas

La fisura anal es una ulceración de la parte inferior del canal anal, distal a la línea dentada. Es de las condiciones anorrectales benignas más comunes y se clasifican en primarias o secundarias, y en agudas o crónicas. Se refiere a una fisura primaria cuando no tiene asociación con otra afección y secundaria cuando proviene de afecciones de fondo, por ejemplo: enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Se denominan agudas cuando tienen menos de 6 semanas de evolución.

Causas

Las causas frecuentes de las fisuras anales incluyen las siguientes:

- Heces grandes o duras.
- Estreñimiento y esfuerzo para defecar.
- Diarrea persistente.
- Coito anal.
- Parto.

Las causas menos frecuentes de las fisuras anales incluyen las siguientes:

- Enfermedad de Crohn u otra enfermedad inflamatoria intestinal.
- Cáncer de ano.
- VIH.
- Tuberculosis.
- Sífilis.

Diagnóstico

Dolor durante y después de la evacuación; algunas veces una pequeña hemorragia al momento de evacuar.

En el examen se observan:

- Ulceración en raqueta, más frecuentemente en la comisura posterior, algunas veces anterior (mujer); puede taparse por el capuchón del cordón hemorroidal espeso (hemorroide centinela).
- Contractura anal: puede requerirse anestesia esfinteriana para continuar con el examen.
- En un estadio antiguo la fisura es apenas dolorosa, pero con exudado, y la ulceración de fondo más o menos epidermizada, situada entre la hemorroide centinela y la papila hipertrófica; la sobreinfección es frecuente.
- El estado prefisurario corresponde a un revestimiento anal frágil que se desgarr superficialmente a la menor tracción (heces duras, desplegamiento).
- La ecografía endoanal es, sin lugar a duda, uno de los mayores avances de la última década en la evaluación de la enfermedad anorrectal y del piso de la pelvis. Las indicaciones principales de la ecografía endoanal son el estudio morfológico del aparato esfinteriano en la incontinencia fecal, de la localización de abscesos y fístulas perianales, la estadificación del cáncer de ano así como el estudio de la evolución postratamiento conservador del cáncer epidermoide, y el estudio del aparato esfinteriano en pacientes con fisura de ano, así como la confirmación morfológica de la esfinterotomía interna en esta misma enfermedad y otras.

Tratamiento

Las tasas de curación en el estudio de los autores para la nitroglicerina tópica y nifedipina fueron 32% y 12%, respectivamente.

- La toxina botulínica es un potente inhibidor de liberación de acetilcolina desde las termi-

naciones nerviosas presinápticas. Brisinda y asociados encontraron que es más efectiva que el trinitrato de glicerina tópica (tasas de curación 96 vs 60%). Aunque la dosis óptima de toxina botulínica no se ha establecido, se sugiere que las dosis más altas generan tasas mayores de éxito, con mínimos aumentos en los efectos secundarios.

- Las dosis de 100 unidades, incluso hasta tres veces al día, fueron efectivas y seguras en su estudio.
- Similares a las tasas en la bibliografía, los pacientes de los autores que recibieron toxina botulínica tuvieron una tasa de incontinencia de 6% (3 de 50 pacientes); todos manifestaron moderada incontinencia para gases, que se resolvió en los 2-3 meses posteriores.
- En relación con otros estudios, los autores no encontraron asociación de incontinencia con la dosis de las inyecciones de toxina botulínica.
- No hubo efectos secundarios adicionales ni complicaciones a partir de las inyecciones. Incluso, los autores no notaron diferencia estadística entre la cantidad de dilataciones o inyecciones necesarias para alcanzar la curación. Desde la perspectiva del paciente, el tiempo mínimo de aplicación de una sola inyección de toxina botulínica puede reducir el dolor y la hipertonia esfinteriana incluso por 4 meses y es bien tolerada con el uso exclusivo de anestesia tópica.
- Los autores recomiendan que la esfinterotomía lateral se reserve para la minoría de pacientes con fisuras o fisuras recidivantes resistentes al tratamiento médico actual.

Complicaciones de una fisura anal

Incapacidad para cicatrizar. Las fisuras anales que no cicatrizan en un plazo de ocho semanas se consideran crónicas y pueden necesitar tratamiento adicional.

Recurrencia. El hecho de tener una fisura anal aumenta las posibilidades de recurrencia.

Un desgarro que se extiende a los músculos circundantes. Una fisura anal puede extenderse hasta el anillo del músculo que mantiene el ano cerrado (esfínter anal interno). Si esto sucede, es más difícil que la fisura anal se cure. Una fisura que no se cura puede desencadenar un ciclo de malestar que, quizá, requiera medicamentos o cirugía para reducir el dolor y reparar o eliminar la fisura.

La semiología y el examen físico permiten diferenciar entre fisura anal convencional y fisuración específica (Crohn, cáncer, chancro sífilítico).

El descubrimiento de una fisura del anodermo debe conducir al examen de las áreas inguinales.

Adenopatías inguinales constantes.

Tratamiento con penicilina G (2.4 millones de UI en 1 inyección intramuscular).

Estados pseudofisurarios

Los signos funcionales y el examen físico permiten diferenciar una fisura verdadera de un estado pseudofisurario. Toda "fisura", sin características semiológicas típicas de la fisura anal, debe considerarse sospechosa.

Eccema fisurado

Diagnóstico

Ardor y prurito después de evacuar.

- Al examen, fisuras múltiples sobre un fondo de eccema liquenificado.

Tratamiento

Normalizar las heces.

- Limpieza; corticoides locales sin exceso.

Formaciones venéreas

Herpes

Con frecuencia decapitado, algunas veces extenso y mutilante.

- La indicación de antivirales resulta benéfica en la mayoría de los pacientes con síntomas de infección herpética. Con estos medicamentos se consigue una curación más rápida de las lesiones y atenuación de los síntomas, pero no se consigue erradicar el virus latente y las recidivas, aunque sí disminuyen en tiempo e intensidad. En el tratamiento de la primoinfección puede indicarse: aciclovir, valaciclovir y famciclovir por vía oral.

Sífilis

El chancro casi siempre es indoloro, sin espasmo esfinteriano, rosado, lateral, con base indurada. Cuan-

do aparece en la comisura, la ulceración da el aspecto clásico en hoja de libro.

Enfermedad de Nicolas-Favre

Condilomas espesos, suaves, rodeados de múltiples fisuras y, sobre todo, de tejido engrosado profundo del polo posterior; confirmación sexológica.

- En la actualidad, el tratamiento se clasifica en: 1) quirúrgico, 2) farmacológico y 3) inmunoterapia. El tratamiento quirúrgico se prefiere en lesiones de mayor tamaño; entre las técnicas más utilizadas se encuentran: escisión quirúrgica, electrofulguración con electrocauterio y, en las últimas décadas, vaporización con láser de CO₂.

Chancro blando

Se manifiesta como una ulceración profunda, dolorosa, recubierta de un exudado purulento; bordes netos, elevados y despegados, con frecuencia necrosados (doble ribete de Petges). La mayor parte de las veces se trata de una adenopatía única. El diagnóstico se establece mediante la búsqueda del bacilo de Ducrey en la ulceración.

- Se recomiendan diversos esquemas de antibióticos. La Guía Europea de Tratamiento del Chancroide de 2011 propone como primera línea: 250 mg de ceftriaxona, dosis única, por vía intramuscular. La reacción suele ser satisfactoria; otra alternativa es 1 g de azitromicina, en dosis única, que es igual de eficiente. El tratamiento de segunda línea incluye: 500 mg de ciprofloxacina cada 12 horas durante tres días, o 500 mg eritromicina cada 6 a 8 horas durante siete días.

Fisuraciones no venéreas

Tuberculosis anal

Muy rara y algunas veces difícil de diferenciar de la enfermedad de Crohn.

Abscesos y fístulas anales

Supuraciones agudas o crónicas del ano, cuyo punto de partida se sitúa en la línea de las criptas anales, en alguna glándula de Hermann y Desfosses, infectada por un germen entérico. Por lo tanto, puede haber:

- Un orificio primario (o interno) situado en una cripta.

- Un trayecto hacia a la piel o al ámpula rectal.
- En caso de fistulización un orificio secundario (externo si es cutáneo).

Clasificación

Fístulas transefinterianas

Inferiores (61%): solo atraviesan el haz subcutáneo y una pequeña parte del haz superficial del esfínter externo.

- Superiores (19.1%): la mayor parte del haz profundo está atravesado o contorneado.

Fístulas supraesfinterianas

Afectan todo el aparato muscular, incluido todo o parte del puborrectal (5.5%).

Fístulas interesfinterianas e intramurales

Formadas en el espacio interesfinteriano y remonando a lo largo del ámpula rectal. Aisladas (13.5%) o asociadas con alguna de las variedades precedentes.

Trayectos diverticulares

Se trasplantan en los precedentes:

- Al lado contrario, realizando por completo la fístula en herradura, la comunicación se hace casi siempre por detrás.
- Por encima del elevador del ano, sin efracción de la aponeurosis superior de la pelvis, más frecuente cuando la fístula es alta.
- En el espacio pelvirrectal superior (multiopeados).
- Por delante, debajo de los músculos transversos (rara).
- Múltiples divertículos (resultado de errores terapéuticos).

Clínica

Fase aguda o de absceso

Dolor vivo, permanente.

- Síndrome infeccioso, variable.

A la inspección, en posición genopectoral:

- Algunas veces el absceso es evidente.
- Otras (situación alta del absceso): absceso no visible, pero con posibilidad de apertura anal.
- A la palpación: tensión de los tejidos, difusión de la supuración, algunas veces poco escurrimiento de pus al desdoblarse el ano.

Al tacto rectal suave:

- Eliminar otra lesión.
- Búsqueda de alguna extensión intramural.
- Intentar localizar el orificio primario, raramente encontrado en este estadio.
- Mediante endoscopia, cuando es posible realizarla, es necesario buscar alguna lesión asociada.

Fase crónica o de fístula

Sucede a la precedente o se forma desde el inicio.

- A la inspección: orificio externo evidente, algunas veces doble o más, pero casi siempre corresponde a un solo orificio primario (96.7%).
- Durante la palpación puede encontrarse el trayecto subcutáneo de la fístula o algún divertículo.

Es esencial buscar el orificio primario por:

- Tacto rectal, a altura de la tercera falange del índice, ayudándose si es necesario de la inyección de aire por el orificio externo.
- Ecoendoscopia o resonancia magnética en caso de fracaso quirúrgico repetido.

En general pueden distinguirse:

- Fístulas relativamente simples, donde el trayecto y el orificio interno se localizan fácilmente, sin divertículos ni modificaciones quirúrgicas anteriores importantes.
- Fístulas más complejas, ya sea por sus divertículos más o menos complejos o por grandes modificaciones anatómicas posquirúrgicas anteriores.
- Fístulas complicadas por la combinación de ambos factores precedentes.

La utilidad de la ecografía endoanal en el diagnóstico de las fístulas del ano está muy discutida, y los resultados, en cuanto a la precisión diagnóstica, también son muy distintos según los grupos. Choen y colaboradores definieron los criterios ecográficos para la identificación del orificio interno de las fístulas perianales: una rotura hipoecoica de la capa subepitelial anorrectal, un defecto en el músculo circular del EAI y una lesión hipoecoica del músculo liso longitudinal, casi siempre hiperecoico, que protruye sobre el músculo liso circular, normalmente hipoecoico. En este estudio prospectivo se comparó el examen clínico mediante tacto rectal con la exploración ecográfica sin encontrar diferencias significativas entre la evaluación de un cirujano experto y la ecografía.

La ecografía fue, asimismo, incapaz de visualizar trayectos supra y extraesfinterianos o trayectos secundarios supra o infraelevadores. Éste podría explicarse por un desacoplamiento ultrasonográfico entre el cono plástico que cubre el transductor y la pared rectal o por una corta penetrancia acústica del transductor. Cho y su grupo, mediante la modificación de los criterios anteriores, encontraron que, con una combinación de tres criterios, la sensibilidad y la especificidad de la ecografía endoanal, en la identificación de orificios internos en las fístulas anales era del 94 y el 87%, respectivamente. Otro grupo encontró que la fiabilidad de la ecografía endoanal era del 94%, aunque con escasa utilidad en la identificación de los orificios internos.

La instilación de agua oxigenada a través del orificio fistuloso externo ha demostrado mejorar la identificación de tramos fistulosos y orificios internos. Ratto y colaboradores describieron que la utilización de agua oxigenada mejoraba la visualización y la identificación de trayectos fistulosos perianales cuando se comparaba con el examen clínico convencional o con la ecografía endoanal, sin la utilización de agua oxigenada, lo que es de especial utilidad para la identificación y la extensión de trayectos inter y transesfinterianos y las prolongaciones en herradura.

Otro estudio demostró la identificación del 100% de los trayectos fistulosos y del 95.83% de los orificios internos cuando se utilizaba la instilación de agua oxigenada. Poen y coautores encontraron que la aplicación de agua oxigenada incrementaba la tasa de detección de tramos fistulosos del 62 al 95% y del 5 al 48% en la identificación de orificios internos. En ese mismo estudio se demostró que la exploración clínica es capaz de identificar el 71% de los orificios internos sin otro método diagnóstico añadido. En un estudio más reciente, Navarro-Luna y colaboradores compararon, de forma prospectiva, la identificación ecográfica del orificio interno luego de la utilización de agua oxigenada, con su posterior identificación quirúrgica, lo que dio como resultado una correcta identificación en el 94% de los casos y de la dirección del trayecto en un 95%.

Tratamiento

Siempre quirúrgico, obedece a dos imperativos:

- Detener (secar) la supuración y evitar la recidiva tratando el orificio primario.
- Respetar la continencia.
- Consiste en abrir el trayecto entre la cavidad supurada y la criptitis original.

El origen de las supuraciones anales es la infección de alguna glándula de Hermann y Desfosses por gérmenes entéricos.

El tratamiento de las supuraciones anales siempre es quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico de las fistulas anales supone el perfecto conocimiento de las lesiones anatómicas.

En la fase de absceso

Operar lo más rápido posible:

- Hacer una incisión amplia.
- Con anestesia general, si el orificio primario ha sido localizado, abrir el trayecto del absceso si este es transesfinteriano inferior, colocar un hilo de drenaje sin tracción.

En la fase de fístula

Fístulas transesfinterianas inferiores:

- Localizar en el orificio primario (azul de metileno).
- Abrir el trayecto en un tiempo.

Fístulas transesfinterianas superiores: cura quirúrgica en dos tiempos:

- Disección del trayecto hasta el músculo, abrir los eventuales divertículos, colocar un asa de drenaje blanda sin tracción por cateterismo retrógrado del orificio primario.
- Dos meses después abrir, por sección esfinteriana quirúrgica directa o, a la mínima duda, hacer tracción elástica que seccione progresivamente el músculo.
- Fístulas supraesfinterianas: difíciles de tratar con tracción lenta, bien dosificada.
- Fístulas interesfinterianas (divertículo intramural):
- Abrir el trayecto en un tiempo.
- Si se asocia con una fístula transesfinteriana tratarla por separado.

Fístulas en herradura: tratadas en dos o tres tiempos:

- Resección de los trayectos hasta el músculo, abrir los divertículos, colocar un hilo de drenaje entre las dos fosas isquioanales y en el trayecto principal.
- Supresión de la comunicación entre ambos lados.

- Tratamiento del trayecto principal.

Cuidados posoperatorios, complicaciones, recidivas

Los cuidados posoperatorios son decisivos:

- Asepsia.
- Corrección de los eventuales defectos de cicatrización.
- La única complicación es la hemorragia entre el quinto y decimoquinto día.
- La cicatrización total ocurre en dos meses.
- Las recidivas son excepcionales (menos de 2%).
- Siempre se conserva la función esfinteriana.

Lesiones anoperineales de la enfermedad de Crohn

Se observan en 20 a 30% de las enfermedades de Crohn ileales o ileocólicas, 50% de las enfermedades de Crohn puramente cólicas y casi siempre en los casos de daño rectal. Pueden preceder a lesiones intestinales (8-30%), ser concomitantes o afectar su evolución.

Descripción anatomoclínica

Ulceraciones, fisuras

Se localizan en el margen anal, en el canal anal o el bajo recto.

Fisura crohniana:

- Frecuentemente lateral y múltiple.
- Larga, con fondo granular y bordes espesos y despegados.
- Contiene un capuchón edematoso de gran tamaño.
- Espontáneamente indolora, pero dolorosa a la palpación, sin contractura.

Pseudomarrisco ulcerado:

- Tumefacción marginal inflamatoria exuberante.
- Ulcerada en su cara interna (examen doloroso), lesiones excavadas de bordes espesos

Úlcera excavada:

- Ulceración profunda que desgasta los tejidos subyacentes (esfínter anal interno, musculosa rectal).

- Dolorosa espontáneamente y a la exploración (anestesia general).

Absceso

Localizado en diferentes espacios anatómicos perianorrectales.

- Suele aparecer en el trayecto de una fístula anterior, cuyo orificio secundario ha cicatrizado, asentándose entonces, silenciosamente, en el espacio periesfinteriano, en una superficie espesa, indurada y violácea.

Fístulas crónicas

Fístulas anoperineales:

- Se exteriorizan por múltiples orificios al seno de una superficie indurada marginal, perianal, o en medio de un tejido cutáneo fibroso con pseudomarriscos.
- Su orificio primario puede ser subpectíneo (cicatrización de una fisura), cóptico (lo más frecuente), suprapectíneo o rectal bajo, a partir de alguna ulceración excavada y al origen de lesiones extensas y deterioradas.
- Su trayecto está descrito según los tipos usuales de las fístulas comunes

Fístulas anorrectovulvares y vaginales:

- Fístulas anovulvares de origen cóptico.
- Fístulas rectovaginales nacidas de una úlcera excavada.
- Fístulas rectourinarias (raras).

Gran parte de las fístulas rectovaginales se localizan en la zona anterior del ano o en el recto inferior y son consecuencia de iatrogenia obstétrica, abscesos o fístulas de origen criptoglandular o enfermedad de Crohn. Estas lesiones suelen estar relacionadas con una alta incidencia de incontinencia anal. La ultrasonografía endoanal puede ayudar a la descripción anatómica de la lesión esfinteriana y a la identificación y confirmación de las fístulas rectovaginales. En un estudio retrospectivo Yee y colaboradores encontraron que la ecografía endoanal identifica el 28% de fístulas rectovaginales y el 92% de los defectos anteriores esfinterianos. Así, este estudio recomienda la utilización de la ecografía para la localización de defectos ocultos del esfínter, pero no para la identificación de fístulas rectovaginales. Sin embargo, Baig y coautores reportan una fiabilidad del 73% con la ultrasonografía endoanal en la identificación de fístulas rectovaginales.

Estenosis anorrectal

Estenosis anal distal, de la unión anorrectal, rectal baja por retracción esclerosa cicatricial de una supuración pericanalicular o perirrectal.

- Casi siempre acompañadas de rectitis u otras lesiones anoperineales.

Clasificación patogénica

La distinción entre lesiones primarias y secundarias es importante para el tratamiento.

Lesiones primarias: fisuras, pseudomarrisco inflamatorio ulcerado, ulceración excavada; reflejan la actividad de la enfermedad de Crohn y son habitualmente sincrónicas con las lesiones intestinales.

Lesiones secundarias: mecánicas e infecciosas (marriscos esclerosos, estenosis, absceso y fístulas).

Estudio clínico

El dolor permanente, con o sin fiebre, supone retención supurada con tensión y requiere exploración con anestesia general para liberar el pus.

- El examen proctológico habitual explora cuidadosamente la región perianal, vulvar o escrotal y vaginal.
- Si es necesario: prueba con azul de metileno, endosonografía anal y rectal, resonancia magnética.
- Las biopsias (formas iniciales) son raramente diagnósticas.
- Los estudios de la enfermedad intestinal, del estado general y nutricional son decisivos.

Tratamiento

Es primordial el tratamiento de las lesiones intestinales suprayacentes.

- Tratamiento de las lesiones anoperineales.

La indicación del tratamiento está en función de la naturaleza primaria o secundaria de las lesiones: las lesiones primarias responden al tratamiento general de la enfermedad, las supuraciones de retención aguda (absceso) o crónico intermitente (fístulas) imponen un drenaje quirúrgico para evitar la progresión destructiva o cicatrización estenosante, sin tomar en cuenta el grado de actividad de la enfermedad intestinal. Las probabilidades de éxito varían según la descripción anatomoclínica y la comprensión patogénica perfectas.

Ulceraciones, fisuras

La cirugía directa local está contraindicada, pues el tratamiento médico suele ser efectivo.

Si el control de la enfermedad de Crohn intestinal es difícil:

- Corticoides locales.
- Eventualmente tratamiento quirúrgico.

Absceso

Es imperativo el drenaje quirúrgico local.

Fístulas crónicas (indoloras)

Según sea el tratamiento conservador: incisión, drenaje solo si existe retención.

- Tratamiento agresivo: abrir el trayecto.

Algunos actos quirúrgicos están o no permitidos:

- Sin escisiones cutáneas largas, de sección alta del esfínter.
- Posibilidad sin riesgo de abrir las fístulas bajas subcutáneas, interesfinterianas o anovulvares.
- Posibilidad de fistulotomía parcial y sección elástica lenta de las fístulas transesfinterianas por debajo del elevador del ano si el recto está sano, enfermedad de Crohn extensa, orificio primario críptico, fístula aislada. Mismas restricciones para el colgajo de avance, intentando ocluir el orificio primario.
- Posibilidad de drenaje elástico prolongado sin sección para las fístulas altas y complejas.
- La resección quirúrgica de las lesiones proximales puede curar cierto tipo de fístulas, pero puede haber recidiva (ésta es la regla después de la derivación fecal).

Hasta la fecha no se ha evaluado el tratamiento médico *versus* quirúrgico, que frecuentemente se asocian con:

- Metronidazol (1 a 1.5 g al día) o ciprofloxacina (1.5 g al día).
- Clofazimina.
- Azatioprina.
- Infliximab.

Daños perineales

Intentar oxigenoterapia hiperbárica antes de la proctectomía.

Estenosis anorrectales asintomáticas

La dilatación es seguida de 40% de las recidivas.

De cada dos pacientes con enfermedad de Crohn uno tuvo, tiene o tendrá lesiones anoperineales.

Las lesiones anoperineales primarias de la enfermedad de Crohn reaccionan al tratamiento médico-quirúrgico de la enfermedad intestinal asociada; las supuraciones de retención aguda (abscesos) o crónica intermitente (fístulas) imponen, en todos los casos, un drenaje quirúrgico autónomo.

- En algunos casos está justificada la proctectomía de entrada o secundaria.

Indicaciones de la colostomía y proctectomía

La derivación proximal se impone:

- Antes de la proctectomía si las lesiones anoperineales son graves.
- Por incontinencia.
- Por fístula extraesfinteriana de alto gasto o rectovaginal.

La proctectomía (9-17% de los casos) es necesaria en:

- Lesiones anoperineales graves, extensas, evolutivas.
- Incontinencia fecal.
- Injerto de un adenocarcinoma.
- Es precedida de una colostomía; algunas veces el procedimiento de Hartmann distal permite diferirla, incluso evitarla.

Prolapso rectal y alteraciones de la estática rectal

El prolapso rectal, el rectocele, el síndrome de periné descendente y la úlcera solitaria del recto están reunidos en un punto de partida común: la debilidad de los músculos perineales y deficiencia de los medios de fijación del recto. Las lesiones perineales de origen obstétrico o quirúrgico y el estreñimiento (anismo) obligan a esfuerzos defecatorios repetidos y son los causantes; la incontinencia fecal es la consecuencia final. **Figura 12.1**

Diagnóstico

El examen clínico pone en evidencia anomalías anatómicas (estructurales) y evalúa la dinámica pélvi-

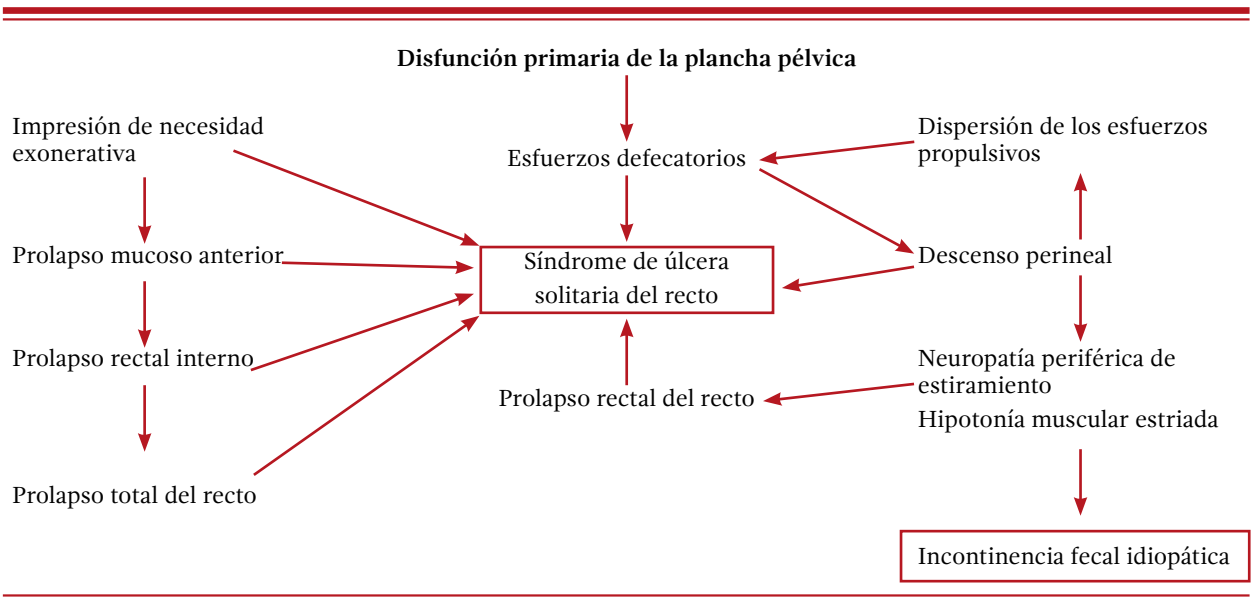


Figura 12.1. Fisiopatología de los trastornos de la estática rectal.

ca. La contribución de los exámenes complementarios es valorada de forma diversa.

Interrogatorio:

- Antecedente de estreñimiento (anismo) y eventuales antecedentes pélvicos.
- A favor de un rectocele: evacuación fragmentada de las heces, bola vaginal al momento de pujar, maniobras digitales intravaginales.
- A favor de un prolapso interno del recto: sensación de evacuación incompleta, evacuación en dos tiempos, maniobras digitales intraanales.
- A favor de un prolapso total del recto: exteriorización al ano permanentemente o al momento de pujar, exudado anal.
- A favor de una úlcera solitaria del recto: síndrome rectal.
- Trastornos asociados: dolores anorrectales atípicos, incontinencia fecal, manifestaciones urológicas y ginecológicas resultado de anomalías del piso pélvico anterior.

Examen físico:

- Evacuaciones en posición de cuclillas:
- Prolapso rectal total exteriorizado.

Margen anal: cicatriz, exudado, continencia anal, desaparición de los pliegues radiados, balonamiento y descenso perineal excesivo al pujar.

Tacto rectal: tono esfinteriano espontáneo y al momento de la contracción voluntaria, úlcera en la cara anterior del recto, entre 6 y 10 cm de la margen anal, de base indurada.

En pacientes con trastornos de la estática rectal, los exámenes complementarios ayudan a la decisión diagnóstica y terapéutica, pero lo más importante son los datos del examen clínico.

- Búsqueda de un prolapso uterino y vesical.

Estudios de apoyo:

Electromiografía anal: determina si es el daño a los nervios es la razón por la que el esfínter anal no funciona de manera adecuada. También examina la coordinación entre el recto y los músculos anales.

Manometría anal: estudia la longitud de los músculos del esfínter anal. Para medir la estrechez del esfínter se inserta un tubo corto y fino por el ano y el recto.

Ultrasonido anal: ayuda a evaluar la forma y la estructura de los músculos del esfínter anal y los tejidos del entorno. Para esta prueba se introduce un pequeño catéter por el ano y el recto para obtener imágenes del esfínter.

Prueba de latencia motora terminal del nervio pudendo: mide la función de los nervios pudendos, que se utilizan para el control de la defecación.

Proctograma de defecación (defecografía): se lleva a cabo en el departamento de Radiología. En esta prueba se toma un video por rayos X, que muestra cómo funciona el recto. Este video muestra cuántas heces puede retener el recto, qué tan bien las retiene y qué tan bien las deja salir.

Las dos indicaciones formales de la cirugía, al curso de los trastornos de la estática rectal, son el prolapso rectal total y las incontinencias severas o resistentes al tratamiento médico.

Los otros trastornos rara vez son una indicación quirúrgica.

Colonoscopia: es una prueba del colon y el intestino grueso. Para esta prueba se pasa un tubo flexible con una cámara por el ano y hacia arriba, donde el intestino grueso se une al delgado. Esto ayuda a dar pistas visuales del origen del problema.

Proctosigmoidoscopia: ayuda a visualizar el recubrimiento de la parte inferior del colon, buscando anomalías como: inflamación, tumores o tejido cicatrizante. Para hacer esta prueba se inserta, por el recto y hasta el colon sigmoideo, un tubo flexible con una cámara en su extremo.

- **Resonancia magnética:** se hace en el departamento de Radiología. A veces se usa para evaluar los órganos pélvicos.

Tratamiento

Las indicaciones terapéuticas resultan de la confrontación de los datos clínicos y paraclínicos, los primeros son, en general, el paso para los segundos.

Tratamiento médico

Tratamiento del estreñimiento terminal con reducción muscular, generalmente suficiente para suprimir los síntomas secundarios a prolapso interno, prolapso mucoso, rectocele, úlcera solitaria del recto y para sanar la incontinencia fecal relacionada con fecaloma.

Tratamiento quirúrgico

Prolapso rectal total y úlcera solitaria del recto resistente al tratamiento médico: rectopexia posterior por vía abierta o laparoscópica, generalmente con malla.

- La curación del prolapso puede sanar la incontinencia anterior (60%) o, al contrario, desmascararla.
- Es frecuente el estreñimiento severo después de la rectopexia, algunas veces tratada por resección sigmoidea de entrada o ulterior. Algunos cirujanos prefieren, en lugar de la rectopexia, la operación de Delorme (muco-

sectomía por vía perineal); los fracasos son frecuentes.

- Prolapso rectal interno resistente al tratamiento médico: operación de Delorme interna (mucosectomía interna).
- Rectocele voluminoso y sintomático, aún con tratamiento médico bien conducido.
- Incontinencia fecal con daño esfinteriano mayor o después del fracaso al tratamiento médico.

Otras infecciones de transmisión sexual. Tener llagas en la zona genital aumenta el riesgo de contraer o contagiar otra infección de transmisión sexual, como el VIH o el SIDA.

Infección de recién nacidos. Durante el parto, los bebés pueden infectarse con el virus del herpes simple. Con menos frecuencia, el virus se transmite durante el embarazo o por contacto estrecho después del parto. Los recién nacidos con virus del herpes simple suelen tener infecciones de los órganos internos o del sistema nervioso. Incluso con tratamiento, estos recién nacidos tienen un alto riesgo de cursar con problemas de desarrollo o físicos, y de morir.

Enfermedad inflamatoria interna. La infección por el virus del herpes simple puede causar hinchazón e inflamación dentro de los órganos que intervienen en las relaciones sexuales y la micción. Entre estos se incluyen el uréter, el recto, la vagina, el cuello del útero y el útero.

Infección en los dedos de las manos. La infección por el virus del herpes simple se puede extender a los dedos de las manos por medio de una rotura en la piel, lo que causa decoloración, hinchazón y llagas. Estas infecciones se conocen como panadizo herpético.

Infección ocular. La infección ocular por el virus del herpes simple puede causar dolor, llagas, visión borrosa and ceguera.

Hinchazón del cerebro. Rara vez, la infección por el virus del herpes simple deriva en la inflamación e hinchazón del cerebro (encefalitis).

Infección de los órganos internos. Rara vez, el virus del herpes simple en el torrente sanguíneo puede causar infecciones en los órganos internos.

Prevención

La prevención del herpes genital es la misma que la de otras infecciones de transmisión sexual.

- Ten una pareja sexual estable que se haya sometido a pruebas para detectar una infección de transmisión sexual y que no esté infectada.

- Usa un preservativo o una barrera bucal durante la actividad sexual. Estos reducen el riesgo de enfermedades, pero no evitan el contacto piel con piel durante las relaciones sexuales.
- No tengas relaciones sexuales cuando una pareja con herpes genital presente síntomas.

Precauciones durante el embarazo

Ante una paciente con diagnóstico de herpes genital es pertinente informarlo a todo el equipo de salud para la toma de las precauciones pertinentes.

- En caso de sospecha de herpes genital, lo conducente es su comprobación mediante una prueba.
- Si la prueba es positiva deben indicarse antivirales para el herpes en la última etapa del embarazo. Su finalidad: prevenir un brote cerca del parto. Si hay un brote al momento de entrar en trabajo de parto, lo indicado es la cesárea.

Dolores anoperineales crónicos

Excluyen al dolor de los trastornos de la estática rectal y al síndrome del canal de Alcock, verdadera neuralgia por compresión del nervio pudiendo interno por fibrosis del canal. El 5% de las consultas de proctología son en mujeres. Su diagnóstico se basa en las características del dolor y la negatividad (o trivialidad) de los exámenes clínico y proctológico. Son tres los síndromes que deben individualizarse si se conoce la frecuencia de las formas intermedias o de clasificación difícil.

Proctalgia fugaz

El cuadro clínico mejor individualizado ocurre entre los 40 y 60 años, dos tercios son mujeres, suelen manifestar síndrome de intestino irritable, trastornos de la personalidad, o ambos.

Características del dolor evidentes, evolución por crisis de:

- Inicio abrupto, confrecuencia nocturno.
- De localización supra-anal, profundo, con irradiaciones raras y variables.
- Fuerte intensidad, tipo calambres, angustiantes.
- Duración breve, de segundos a minutos.
- Reproducción variable, casi siempre espaciada.

El tratamiento es poco satisfactorio. La presión fuerte, hacia arriba en el ano, proporciona cierto alivio. Otras medidas son los baños calientes de asiento, pro-

No atribuir a hemorroides triviales dolores anoperineales crónicos e, inversamente, no despreciar un trastorno de la estática rectal.

Las algias anorrectales crónicas esenciales son de mal pronóstico, por lo que, además, deben tratarse con psicoterapia.

vocar la evacuación intestinal, insertar un dedo en el ano o administrar un enema. Estas maniobras quizá sirven solo por cierto tiempo, hasta desaparecer el dolor espontáneamente. También se ha implementado la inhalación de nitrato de amilo o nitroglicerina sublingual. En pacientes que sufren crisis nocturnas repetidas la quinina puede ser de alivio.

Síndrome de los elevadores

Dolor debido al espasmo del elevador del ano, que ocurre sobre todo en mujeres de edad media.

Factores asociados:

- Permanecer sentado por mucho tiempo (trabajo, televisión).
- Microtraumatismos repetidos.
- Afección obstétrica o cirugía pélvica.
- Afección vertebral.
- Afección coccígea o pericoccígea de origen traumático; coccigodínias-factores psicológicos.

Diagnóstico clínico

Dolores de localización anal o rectal, frecuentemente en el lado izquierdo, con irradiación variable imprecisa (pesantez, quemaduras, bola, cuerpo extraño), moderados, frecuentemente intermitentes más que permanentes, diurnos y exacerbados sobre todo por permanecer sentados largo tiempo, desaparece con la marcha y en posición de decúbito.

- Estreñimiento asociado.
- El dedo intrarrectal posterior reproduce el dolor movilizándolo el cóccix (sobre todo en caso de coccigodínias) y comprimiendo lateralmente el elevador hipertónico, más frecuentemente izquierdo.

Exámenes complementarios y diagnóstico diferencial:

- Alguna lesión prostática o un trastorno de la estática pélvica no provocan hipertonia del elevador.

- La afección ósea o neurológica debe excluirse sistemáticamente mediante tomografía del raquis y de la pelvis.

Tratamiento

Prescripciones posturales y baño caliente de 20 minutos antes de acostarse.

- Analgésicos y relajantes musculares.
- Tratamientos físicos, donde la estimulación electrogalvánica por sonda intrarrectal es el más eficaz, sobrepasando 80% de éxito.
- Psicoterapia, lo que modera la afirmación precedente.

Algias anorrectales crónicas esenciales

Con predominio en la mujer.

Características de dolor remarcable por su imprecisión, variabilidad de un paciente a otro:

- Superficial o profundo.
- Irradiaciones múltiples.
- Continuo o intermitente, y en este caso influido por múltiples factores.
- Los pacientes tienen las mismas características de personalidad que quienes sufren dolores abdominales crónicos esenciales.
- Los antecedentes proctológicos, prostáticos, urinarios, de intestino irritable, de patología vertebral son frecuentes.

Tratamiento

Debe evitarse todo acto proctológico inútil.

- Apoyarse en los mismos principios que el tratamiento del dolor abdominal crónico idiopático.

Cáncer del ano

Representa 4 a 6% de las lesiones malignas anorrectales. Se observa, principalmente, entre los 60 y 70 años, es 2 a 4 veces más frecuente en la mujer. Después de algunos años se ha incrementado la incidencia de cáncer del canal anal entre la población más joven de homosexuales y bisexuales, incluso más en quienes tienen SIDA. Algunos subtipos del virus del papiloma transmitidos sexualmente son, quizá, la causa primaria (VPH-16).

Descripción anatomopatológica

La variedad de los tumores malignos del ano refleja la complejidad anatómica de ese órgano, zona de transición entre la piel y la mucosa rectal. **Cuadro 12.1**

- El drenaje linfático de los tumores del margen anal y del canal subpectíneo se hace hacia las cadenas inguinales, luego las ilíacas externas; la de los tumores suprapectíneos hacia las cadenas pélvicas, luego los ganglios pararrectales, hemorroidarios superiores, hipogástricos e ilíacos internos.
- Las metástasis viscerales son raras (10% síncronas y 10% metacronas).

Carcinoma epidermoide (espinocelular) del margen del ano

Entre las variantes del carcinoma epidermoide del ano se incluyen el carcinoma epidermoide propiamente dicho, carcinomas cloacógeno, de células transicionales y el basaloide. La conducta clínica y la evolución de estos tumores son similares. El carcinoma epidermoide es un tumor de crecimiento lento y suele aparecer una masa anal o perianal.

Cuadro 12.1. Clasificación de los cánceres del ano (OMS).

Carcinoma del margen anal*
Carcinoma espinocelular (epidermoide)
Carcinoma basocelular (raro)
Enfermedad de Bowen (rara)
Enfermedad de Paget (rara)
Carcinoma verrugoso (raro)
Sarcoma de Kaposi (raro)
Otros
Carcinoma del canal anal**
Carcinomas epidermoides
• Carcinoma espinocelular (70-80%)
• Carcinoma basaloide (cloacogénico) (20-30%)
• Carcinoma mucoepidermoide (1-5%)
Adenocarcinomas (raros)
• De tipo rectal
• De las glándulas y de los canales rectales
• De las fístulas anorrectales
Melanomas (raros)
Sarcomas (raros)

*La zona cutánea se extiende en un margen de 5 cm alrededor de la línea anocutánea.

**La zona comprendida entre la línea anocutánea y la unión anorrectal. El epitelio subpectíneo es epidermoide, el epitelio suprapectíneo glandular de tipo rectal, con una zona de transición suprapectínea de 6-12 mm bordeados por epitelio cloacogénico o de unión.

Si el prurito es idiopático y resistente a los dermocorticoides debe tomarse una biopsia cutánea.

El prurito idiopático es la causa principal de la dermatosis anal y perianal.

Puede haber dolor y hemorragia. El carcinoma epidermoide del margen anal puede tratarse en forma semejante al carcinoma de células escamosas de la piel en otros sitios, porque a menudo es posible obtener márgenes quirúrgicos adecuados sin resecar el esfínter anal.

La escisión local amplia es un tratamiento adecuado para estas anomalías. El carcinoma epidermoide que aparece en el conducto anal o invade el esfínter no puede extirparse de manera local y el tratamiento de primera línea se basa en quimioterapia, radiación (protocolo de Nigro: 5-fluorouracilo, mitomicina C y 3000 cGy de radiación con haz externo). Con este régimen remiten más de 80% de estas tumoraciones. En las recurrencias se necesita extirpación radical (resección abdominoperineal). Las metástasis a los ganglios linfáticos inguinales son un signo de pronóstico malo.

Prurito anal

El prurito anal puede ser secundario (y revelado por causas diversas y algunas veces intrincadas) o idiopático (70%).

Tratamiento

Tratamiento específico cuando sea posible. En caso de prurito idiopático, la meta es romper el círculo vicioso de comezón-rascado-lesiones cutáneas-comezón.

- Tranquilizar al paciente (no es cáncer).
- Suprimir el frotamiento con papel sanitario (algodón, aceite de almendras dulces), los factores de relajación esfinteriana (café, alcohol).
- Verificar la higiene local (ni demasiada, ni ausente).
- Agentes astringentes.
- La dermatosis del rascado será tratada con agua (pulverización), antisépticos locales (permanganato de potasio, amonio cuaternario) diluidos en agua y enjuagar con abundante con agua clara.

- El tratamiento tópico con corticosteroides (Betneval®, Diprosone®) sigue siendo el más eficaz, sobre todo en crema o loción *versus* pomada. Una sola aplicación diaria en la piel desinfectada y seca. Suspender si regresan los signos clínicos progresivos, pero de corta duración, alternando con la aplicación de corticoides con excipiente inactivo.
- El factor psicógeno algunas veces evidente puede tratarse con algún relajante.
- El desenlace es, con frecuencia, decepcionante, de ahí la importancia de la psicoterapia de sostén para tranquilizar al enfermo.

Síndrome de Gay Bowel

El síndrome de Gay Bowel reagrupa todas las infecciones anorrectales e intestinales ligadas a la homosexualidad y no entran en el cuadro del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Esta práctica es de alto riesgo de infecciones microbianas anorrectales e intestinales, del hecho de las múltiples parejas sexuales, de relaciones genitorrectales, genitobucales y bucoanales; de la fragilidad de la mucosa rectal. La prevalencia de infecciones rectocólicas es de 12 a 39% en sujetos asintomáticos y afecta 62 a 80% de los sintomáticos. En este último grupo las poliinfecciones son frecuentes (17-22%) y muchas veces plurifocales. La pertenencia del enfermo a este grupo de riesgo necesita, de parte del médico, un estudio particularmente riguroso.

Diagnóstico

El examen de pacientes homosexuales con síntomas anorrectales o intestinales debe incluir, como mínimo:

- Anoscopia y estudio citobacteriológico de las secreciones anorrectales (frotis con coloración o inmunomarcaje, examen microscópico con fondo negro, cultivos).
- Serología: VIH (59 a 68%), sífilis (6%), citomegalovirus, *Chlamydia*, virus herpes simple.
- Estudio de las heces (cultivo, examen parasitológico).
- Biopsia de la mucosa anorrectal (sobre todo para eliminar alguna infección no venérea).
- Identificación del agente causal en otras localizaciones: faringe, canal anal y uretra.
- Puesto que los síntomas evocan una afección intestinal (dolores abdominales, distensión, náuseas, con o sin diarrea) y que la anoscopia es normal, debe buscarse la infestación parasitaria, generalmente lamblisis.

- Si los síntomas evocan un daño anorrectal (estreñimiento, escurrimiento purulento, dolores anorrectales, tenesmo) y en la anoscopia solo se encuentran lesiones mínimas, es necesario buscar una infección por *Chlamydia trachomatis* no LGV (10 a 14%) y virus herpes simple (23-30%).
- La rectitis ligada al virus del herpes es generalmente característica, puesto que se asocia con síndrome rectal y manifiesta lesiones perianales evidentes (ramo de vesículas raramente encontradas por el prurito, ulceraciones y costras) y signos neurológicos característicos (disuria, dolores y parestesias sacras), lo que sugiere radiculitis sacra.
- Si en la anoscopia se encuentran lesiones más importantes es necesario, además de las muestras precedentes, practicar sigmoidoscopia o, mejor aún, colonoscopia, para distinguir entre rectitis y rectocolitis.

Las principales causas de rectocolitis son las infecciones bacterianas (*Shigella* sp. *Campylobacter* sp y *Campylobacter-like organism* [CLO] 10%) y parasitarias (*Entamoeba histolytica* 29%). Esta población suele ser portadora asintomática de *E. histolytica* (25%), pero el serotipo no es patógeno.

La linfogranulomatosis venérea es generalmente responsable del síndrome rectocólico severo compuesto de diarrea sanguinolenta, ulceraciones vastas y abscesos perianales, fístulas y, tardíamente, estenosis; en conjunto puede simular la enfermedad de Crohn. En todos los casos se requiere el seguimiento regular de los pacientes, al igual que el examen y tratamiento sistemático de las parejas sexuales.

Tratamiento

Las modalidades terapéuticas de estas infecciones están descritas en el **Cuadro 12.2**. En caso de infección gonocócica es necesario prescribir ciclinas (minociclina 100 mg dos veces al día durante 7 días), con la finalidad de tratar una eventual clamidiasis asociada, frecuente y casi siempre asintomática.

Anorrectitis iatrógenas

Pueden ser la consecuencia de cierto tipo de procedimientos instrumentados (inyecciones esclerosantes, ligaduras elásticas), cirugía anorrectal o tratamiento con radiación. Se deben principal-

mente a las complicaciones proctológicas de tratamientos médicos. Se asocian frecuentemente con anodermitis.

Circunstancias del diagnóstico

Son las de cualquier daño anorrectal:

- Quemaduras, molestias dolorosas.
- Exudados.
- Emisiones mucosas o hemorrágicas.
- Síndrome fisurario. ▀ Pujo y tenesmo.

El examen del ano y del recto puede revelar:

- Edema, congestión, hemorragia.
- Pigmentación (melanosis, sobre todo).
- Ulceraciones.
- Pseudomembranas.

La evolución es variable:

- Curación después de la suspensión del agente responsable.
- Algunas veces complicaciones locales, ulceronecroticas graves, estenosantes.

Etiología

Anorrectitis primarias

Consecutivas a la agresión local de un agente terapéutico; anorrectitis de contacto:

- Pomadas: anestésicos de contacto, antihistamínicos, antibióticos, corticoides.
- Cremas antihemorroidarias (procaína y derivados, antibióticos).
- Pomadas y cremas que originan dermatitis asociadas.
- Supositorios analgésicos y antirreumáticos (antiinflamatorios no esteroideos), antiespasmódicos (aminofilina), antigripales a base de esencias balsámicas, antimigrañosos (tartrato de ergotamina), contra el estreñimiento (jabón, glicerina, sales biliares, bisacodyl).
- El excipiente, principalmente a base de glicéridos semisintéticos, puede ser el causante.
- Enemas terapéuticos o evacuadores: prohibir el uso de agua oxigenada.
- El tratamiento consiste en supresión del agente causal. Se adjunta el tratamiento eventual de dermatitis asociada (baño local con agua o con aceite de almendras dulces, colorante o amonio cuaternario).

Cuadro 12.2. Tratamiento de las principales infecciones del síndrome de Gay Bowel.

Germen	Medicamento	Dosis y vía de administración	Duración del tratamiento	Alternativa terapéutica
<i>T. pallidum</i>	Bencilpenicilina benzatínica	2.4 M UI-IM	Inyección única	Minociclina 100 mg dos veces al día por 15 días
<i>N. gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona	250 a 500 mg IM profunda	Inyección única	Espectinomocina 2 a 4 g en una inyección IM
Herpes simple	Aciclovir	400 mg VO 5 veces al día	10 días	
<i>Chlamydia</i> serotipo LGV	Doxiciclina	200 mg 1 vez al día	7 días	
<i>Citomegalovirus</i>	Ganciclovir	5 mg/kg IV dos veces al día	3 semanas	Foscarnet 100 mg/kg dos veces al día IV durante 2-3 semanas
<i>Shigella</i> sp <i>Campylobacter</i> sp <i>Salmonella</i> sp	Norfloxacina	400 mg dos veces al día VO	1 a 3 semanas	Eritromicina 2 g/día VO durante 2-3 semanas
<i>E. histolytica</i>	Metronidazol	750 mg tres veces/día VO	5-10 días	
	Diyodohidroxiquinoleína	650 mg tres veces/día VO	20 días	

Anorrectitis secundarias

Consecuencias del tratamiento por vía general.

Antibióticos

Las anitis erosivas aparecen durante el periodo de tratamiento, incluso después de su suspensión.

Permanecen frecuentemente aisladas:

- Reveladas por quemaduras anales y prurito.
- Margen anal eritematoso, con ulceraciones superficiales en corte rayado, frecuentemente confluentes.
- Casi siempre originadas por *Candida albicans*.
- Tratamiento mediante la suspensión del antibiótico, colorantes, antifúngicos locales, vitamina A.
- La anitis erosiva puede asociarse con diarrea simple o rectocolitis pseudomembranosa.

Otras causas de anorrectitis secundaria

Antimicóticos.

- Agranulocitosis medicamentosa.
- Herpes en los inmunodeprimidos.
- Metildopa, sales de oro, antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos de tipo 2, neurolépticos.
- Melanosis rectal de los laxantes antraquinónicos.

Cuerpos extraños anorrectales

No es raro que quede atrapado un cuerpo extraño en el recto. Según sea el lugar, puede dañar el rec-

Las lesiones anorrectales iatrógenas no son específicas y el diagnóstico se asocia con la anamnesis, frecuentemente oculta.

El tratamiento de las anorrectitis medicamentosas consiste en la suspensión del agente agresivo, no siempre fácil de obtener.

to, rectosigmoide o colon descendente. El dolor en la totalidad del abdomen sugiere perforación intraperitoneal. La valoración del enfermo incluye: exploración del perineo y del abdomen para detectar cualquier prueba de perforación.

- Son imprescindibles las radiografías abdominales simples para detectar aire intraabdominal libre.
- Los cuerpos extraños alojados en la parte inferior del recto pueden extraerse con sedación (con el paciente consciente), bloqueo anestésico local o sin él.
- Con objetos impactados en un punto más alto del recto tal vez se requiera anestesia regional o general para extraerlos; es raro que se requiera laparotomía. Después de extraer el objeto es importante evaluar el recto y el colon sigmoides en busca de alguna lesión. Deben efectuarse proctoscopia, sigmoidoscopia flexible, o ambas. Un hematoma sin prueba de perforación no requiere tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

1. Amarenco G, et al. Névrálgies périnéales et syndromes d'Alcock. Ann Urol. 1989; 23: 488-98.

2. Bartolo DCC. Anorectal disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 1993; 9: 66-74.
3. Berman JR. Mechanism, diagnosis and management of anal irritation and itching. *Perspect Colon Rectum Surg.* 1990; 3: 82-100.
4. Church JM. Surgical treatment of colonic disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 1993; 9: 55-65.
5. Contou JF, et al. Le chirurgien face aux lésions anoperineales de la maladie de Crohn. *Ann Gastroenterol Hepatol.* 1990; 26: 263-70.
6. Contou JF, et al. Les troubles de la statique rectale. *Concours Med* 1990; 112: 2307-13.
7. Corman ML. Hemorrhoids. In: ML Corman. *Colon and rectal surgery.* Philadelphia: Lippincott, 1993; 54-115.
8. Dennison AR, et al. The management of hemorrhoids. *Am J Gastroenterology.* 1986; 91: 1123-27.
9. Eckardt VF, et al. Anorectalergotism: another cause of solitary rectal ulcers. *Gastroenterology* 1986; 91: 1123-27.
10. Ger GC, et al. Evaluation and treatment of chronic intractable rectal pain -a frustrating endeavor. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36: 139-45.
11. Gordon PH. Current status-perineal and canal neoplasms. *Dis Colon Rectum.* 1990; 33: 799-808.
12. Gordon PH. Fisura in ano. In: PH Gordon, S Vinatvongs. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus.* St Louis: Quality Medical Publishing, 1992; 199-219.
13. Hicks TC, Opelka FG. Pruritus ani: diagnosis and treatment. En: DE Beck, SD Wexner. *Fundamentals of anorectal surgery.* New York: Mc Graw Hill, 1992; 157-69
14. Hugués LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J Roy Soc Med.* 1978; 71: 644-51.
15. Klewansky M. Les anorectitis medicamenteuses. *J Pathol Dig.* 1992; 2: 48-50.
16. Lyons MF, Tsuchida AM. Foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Med Clin North Am.* 1993; 77: 1101-14.
17. Lam TCF, et al. Solitary rectal ulcer syndrome. *Baillere's. Clin Gastroenterol* 1992; 6: 129-43.
18. Langhon BE, et al. Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with and without acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 984-93.
19. Marti MC, et al. Les cancers de l'anus. *Lyon Chir.* 1991; 87: 49-88.
20. Pearl RK, et al. Role of the seton in the management of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36: 573-79.
21. Seow-Choen F, Nicholls RJ. Anal fistula. *Br J Surg* 1992;79:197-205.
22. Sohn N, Robiletti JG. The gay bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 478-84.
23. Suduca P, Suduca JM. Les anorectites medicamenteuses. *Concours Med,* 1985; 107: 1351-58.
24. Thompson JPS, et al. Anal fissure. En: IAD Bouchier, RN Allan , HJF Hodgson, MRB Keighley. *Gastroenterology. Clinical science and practice.* London: WB Saunders, 1993; 922-41.
25. Verdon R, et al. Diarrhées infectieuses du patient homosexuel. In: JC Rambaud, P Rampal. *Diarrhées aigües infectieuses.* Paris, Doin, 1993; 179-86.
26. Whitehead WE, et al. Functional disorders of the anorectum. *Gastroenterol Int.* 1992; 5: 92-108.
27. American Gastroenterology Association (AGA) (2003) American gastroenterological association.
28. Collins EE, Lund JN. A review of chronic anal fissures management. *Techniques in Coloproctology* 2007; 209. <https://doi.org/10.1007/s10151-007-0355-9>
29. Carapeti AE, et al. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut* 1999; 45: 719-22.
30. Corman ML. *Colon and Rectal Surgery.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 295-346. Brunicaudi-Seymour I. Schwartz. *Schwartz' principles of surgery.* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
31. Garg P, et al. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and metaanalysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: e104-17. <https://doi.org/10.1111/codi.12108>
32. Lindsey I, et al. Chronic anal fissure. *Br J Surg* 2004; 91: 270-79. <https://doi.org/10.1002/bjs.4531>
33. Mulholland MW, et al. *Greenfield's surgery: scientific principles and practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
34. Sajid MS, et al. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryl trinitrate for the non-operative management of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2013; 15: 19-26. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03042.x>
35. Shao WJ, et al. Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin with injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 995-1000. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0683-5>.
36. Shawki S, Sands DR. Anorectal physiology. In: Sands LR, Sands DR, editors. *Ambulatory colorectal surgery.* 1st ed. New York: Informa Healthcare, 2008; 21-44.
37. Arroyo A, et al. Tratamiento de la proctalgia en el síndrome fisurario anal. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007; 3: 204-210.
38. Fletcher JG, Busse RF, Riederer SJ, Hough D, Gluecker T, Harper CM, et al. Magnetic resonance imaging of anatomic and dynamic defects of the pelvic floor in defecatory disorders. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 : 399-411. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07235.x>
39. Gold DM, Bartram CI, Halligan S, Humphries KN, Kamm MA, Kmiot WA. Three-dimensional endoanal sonography in assessing anal canal injury. *Br J Surg* 1999; 86: 365-70
40. Cataldo PA, Senagore A, Luchtefeld MA. Intrarectal ultrasound in the evaluation of perirectal abscesses. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 554-58.
41. Williams JG. Anal ultrasonography en the diagnosis and management of abscess and fistula disease of the anorectum. *Semin Colon Rect Surg* 1995; 2: 105-13.
42. Choen S, Burnett S, Bartram CI, Nicholls RJ. A comparison between endoanal ultrasound and digital examination in the evaluation of anal fistulae. *Br J Surg* 1991; 78: 445-7
43. Cho DY. Endosonographic criteria for an internal opening of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 515-8.
44. Deen KI, Williams JG, Hutchinson R, Keighley MR, Kumar D. Fistulas in ano: endoanal ultrasonographic assessment assists decision making for surgery. *Gut* 1994; 35: 391-94
45. Cheong DM.O, Nogueras JJ, Wexner SD, Wexner SD, Jagelman DG. Anal endosonography for recurrent anal fistulas: Image enhancement with Hydrogen Peroxide. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1158-60.
46. Ratto C, Gentile E, Merico M, Spinazzola C, Mangini G, Soffo L, et al. Anorectal function and endosonographic image. A prospective clinical study. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 878-8.

Capítulo 13

Patología vascular digestiva

JESÚS TAPIA JURADO, PAMELA SOLTERO ROSAS

Isquemia intestinal crónica

Epidemiología

En la actualidad, la isquemia intestinal crónica sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada, la mayoría de los pacientes son mujeres en la séptima u octava décadas de la vida con dolor abdominal posprandial, fobia a comer y, por lo tanto, pérdida de peso.

Etiología

La estenosis u obstrucción de los vasos mesentéricos puede deberse a diferentes causas: aterosclerosis (95% de los casos), fibrodisplasia, compresión de pilares diafragmáticos y otras causas más raras como vasculitis, enfermedad de Takayasu, arteritis por radiación y arteritis autoinmune.

Clínica

Las dos características clínicas más frecuentes son el dolor abdominal posprandial y la pérdida de peso no intencionada.

El dolor se localiza en el epigastrio con o sin irradiación a la espalda, se asocia con la ingestión de comida, comienza clásicamente 15 a 30 minutos después de ingerir los alimentos y persiste durante 5 a 6 horas después.

Los pacientes modifican sus hábitos alimenticios ingieren pequeñas cantidades de manera frecuente con el fin de minimizar las molestias produciendo una pérdida de peso de 10 a 15 kg.

Un soplo abdominal es un signo frecuente pero poco específico, ya que también se observa en 10 a 30% de la población general.

Diagnóstico

Las nuevas tecnologías de imagen han ayudado a diagnosticar esta enfermedad en estadios más tempranos.

Eco-Doppler: estudio inicial de elección, tiene sensibilidad y especificidad superiores a 80%. Las limitaciones de este método son: operador dependiente, técnicamente laborioso por los movimientos respiratorios, obesidad y aire abdominal.

Arteriografía: estudio definitivo para detallar las lesiones y planificar la cirugía; cuantifica fielmente las lesiones de las arterias digestivas y proporciona información sobre las vías de circulación colateral.

Es una expresión clínica típica: ángor abdominal y adelgazamiento, el diagnóstico de isquemia intestinal crónica debe ser el primer diagnóstico que estudiar.

Los cuadros clínicos atípicos de la isquemia intestinal crónica son frecuentes y el diagnóstico, cuando se sospecha, se debe hacer después de la exclusión de las causas frecuentes principalmente neoplasias.

Angiotomografía computada: proporciona información detallada de la vascularización abdominal, del estado clínico del intestino y de la perfusión de los órganos sólidos; permite descartar otras causas de dolor abdominal, del estado clínico del intestino y de la perfusión de los órganos sólidos; permite descartar otras causas de dolor abdominal con pérdida de peso, como los procesos neoplásicos. La sensibilidad y especificidad son de 95 - 100 %. Los inconvenientes de esta prueba diagnóstica son la administración de un volumen de contraste superior al empleado en la arteriografía, lo que excluye la posibilidad de practicar estos estudios en pacientes con insuficiencia renal.

Tratamiento

EL tratamiento debe enfocarse en la revascularización del segmento arterial estenótico u ocluido mediante abordaje abierto, endovascular o híbrido. La indicación de un procedimiento quirúrgico resulta de comparar la historia natural de la enfermedad contra el riesgo de la intervención quirúrgica.

Tratamiento médico. La nutrición parenteral disminuye el riesgo quirúrgico, se debe de mantener en el postoperatorio, hasta que el enfermo recupere la capacidad de nutrición por vía oral.

Tratamiento quirúrgico

Abierto: representa de 2 a 11% de mortalidad quirúrgica, 33 a 66% de complicaciones y de 90 a 100% de alivio de los síntomas. Dentro de las técnicas están las derivaciones vasculares, endarterectomía aórtica y visceral.

Endovascular: eficaz en enfermos con serias comorbilidades que contraindiquen una cirugía abierta; es útil en pacientes con severa malnutrición. El principal inconveniente es la elevada tasa de restenosis que conducen a recidiva de los síntomas o incluso a

una isquemia aguda, con elevada mortalidad. El uso de stents cubiertos ha demostrado menos riesgo de restenosis y reintervenciones. Se sugiere un control al mes del procedimiento, luego dos veces por año en los primeros dos años y posteriormente un control anual.

Isquemia intestinal aguda

La multiplicidad de factores anatómicos, hemodinámicos, etiológicos y temporales que intervienen en la isquemia intestinal aguda provoca síndromes muy heterogéneos, los cuales se resumen en el **Cuadro 13.1**. Su incidencia aumenta con la edad y es similar en hombres y en mujeres. Tiene una mortalidad del 40 al 80%.

Se divide en tres estadios:

- Estadio I (enfermedad reversible): necrosis, erosiones, ulceraciones, edema y hemorragia localizada en la mucosa. Puede curar espontáneamente sin dejar secuelas.
- Estadio II extensión de la necrosis hacia las capas de submucosa y muscular propia. Ocasionalmente estenosis fibrótica.
- Estadio III involucra las tres capas de la pared intestinal (necrosis transmural) y se asocia a alta mortalidad.

Trombosis arterial mesentérica aguda

Etiología

Representa aproximadamente el 25 -30% de los casos de isquemia mesentérica aguda. La estenosis ateromatosa es principalmente ostial, pero el lecho proximal puede estar dañado. Tiene como principal factor de riesgo la aterosclerosis que progresivamente produce oclusión y estenosis a nivel distal.

Circunstancias del diagnóstico

Pueden ser esquematizadas en tres estadios donde el primero puede ser reversible.

- Durante las primeras horas:
 - Dolor severo, de tipo cólico, periumbilical (95%).
 - Pobreza del examen físico con conservación y algunas veces aumento de los ruidos hidroaéreos.

Cuadro 13.1. Factores clínicos que predisponen a la isquemia enteromesentérica aguda.

Trombosis arterial
Enfermedad vascular
<ul style="list-style-type: none"> • aterosclerosis (AMS más o menos otro tronco) • disección aórtica • vasculitis que afecta los grandes troncos (Takayasu)
Traumatismo
Estado de hipercoagulabilidad
Deshidratación
Anticonceptivos orales
Hiperplasia fibromuscular
Embolia
Infarto de miocardio reciente
Prótesis vascular o valvulopatía
Fibrilación auricular con trombosis auricular
Endocarditis bacteriana
Mioma de la orejuela
Exploración vascular reciente:
<ul style="list-style-type: none"> • cateterismo cardiaco • angiografía • angioplastia
Isquemia no oclusiva
Deshidratación
Estado de choque
Insuficiencia cardíaca
Taponamiento
Cortocircuito cardiopulmonar
Diálisis
Medicamentos vasoconstrictores
<ul style="list-style-type: none"> • glucósidos digitálicos • agonistas α-adrenérgicos • antagonistas β-adrenérgicos • vasopresina
Trombosis venosa
Estados de hipercoagulabilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento hormonal, embarazo • Hiperplaquetosis • Síndrome mieloproliferativo manifiesto o latente • Déficit de proteína C, proteína S, antitrombina III, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante circulante • Idiopáticos

- Al cabo de 4 a 8 horas:
 - Dolor continuo y mal localizado.
 - Ligera sensibilidad, distensión abdominal o ambas cosas.
 - Disminución o desaparición del peristaltismo.
 - Algunas veces leucocitosis severa.

- Ocho a 10 horas más tarde los signos de infarto aparecen:
 - Sangre por la sonda nasogástrica o hematoquecia.
 - Distensión, sensibilidad a la descompresión del abdomen (signo de rebote positivo)
 - Ausencia de peristaltismo.
 - Signos generales graves (taquicardia, hipotensión, fiebre, hemoconcentración, leucocitosis)
- En 12 a 24 horas aparecen los signos de peritonitis.

Diagnóstico

Antecedentes de ángor abdominal (15 - 50% de los casos) o de accidentes isquémicos extraabdominales. Se manifiesta con dolor localizado en el mesogastrio, agudo, tipo cólico y de intensidad desproporcionada; se acompaña de síntoma vagales.

- Signos de enfermedad ateromatosa difusa.
- **Laboratorio.** Leucocitosis con desviación a la izquierda y elevación de algunas enzimas (fosfatasa alcalina, LDH, CPK, TGP y amilasa sérica) así como acidosis láctica. El dímero D tiene una sensibilidad y especificidad del 60% y 80% respectivamente, sin embargo, su utilidad es para etapas iniciales.
- **Radiológico.** Radiografía simple de abdomen con opacidad difusa, excluye la perforación y la oclusión intestinal; ecografía Doppler que es útil para identificar signos de trombosis. La tomografía computada abdominal demuestra la oclusión de los vasos, engrosamiento y dilatación de asas y ascitis; no se debe de retrasar ya que se asocia con el 30 al 70% de mortalidad y por cada 6 horas se duplica la mortalidad. La resonancia magnética nuclear no es útil para diagnosticar las formas no oclusivas o para identificar oclusiones en las ramas distales. La aortografía es la exploración más importante y en casos seleccionados pueden tener una aplicación terapéutica. **(Figura 13.1)**

Tratamiento

Médico

Estabilización hemodinámica, optimizar función cardíaca, evitar fármacos vasopresores y reponer electrolitos, reposo digestivo, descompresión intestinal y administración de antibióticos por vía intravenosa. Administrar un agente trombolítico. Antes de la revascularización debe de indicarse heparina

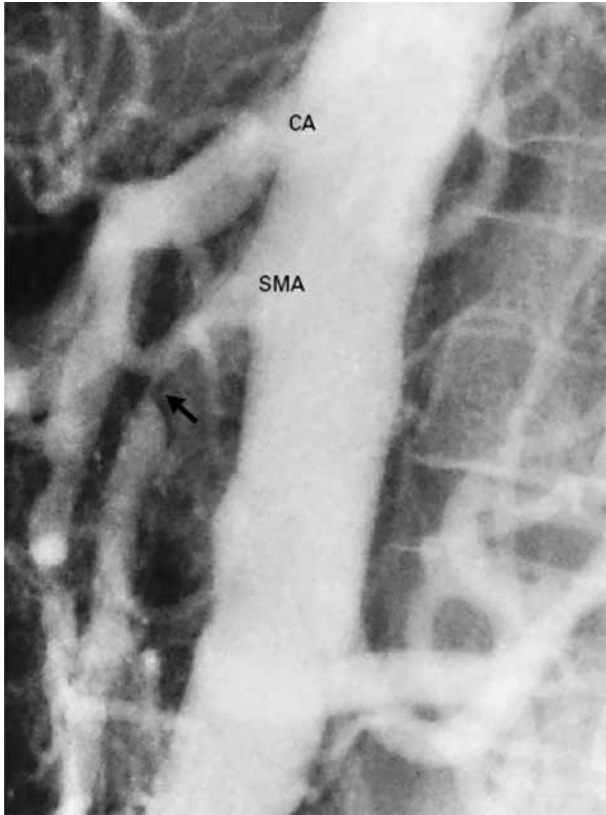


Figura 13.1. Aortografía en vista lateral izquierda que muestra un tronco celíaco normal (CA) y una oclusión subtotal (95%) de la arteria mesentérica superior (SMA) (flecha).

Fuente: Azam Ansari, M.D, Ronald Decesare, M.D. Mesenteric Ischemia. NEJM. 2000;343(13):9.

subcutánea para prevenir complicaciones tromboembólicas. Posteriormente debe de continuar con clopidogrel al menos 1 mes.

Quirúrgico

Repermeabilizar la luz del vaso ocluido o revascularizar la arteria mesentérica superior y, si procede, extirpar el tejido intestinal necrótico; en las formas no oclusivas solo se realizará cirugía si hay peritonitis.

- El pronóstico es desde el inicio muy malo, teniendo en cuenta las condiciones del paciente y el diagnóstico frecuentemente tardío.

Embolia de la arteria mesentérica superior

Etiología

Se resume en el **Cuadro 13.1.**

Diagnóstico

La embolia de la arteria mesentérica superior ocluye este vaso anteriormente sano; provoca los mismos síntomas y signos que la trombosis de la arteria mesentérica superior con inicio agudo.

Métodos de diagnóstico temprano

Conocimiento o reconocimiento de la etiología.

- Antecedentes o secuelas de embolias arteriales anteriores.
- Signos concomitantes de embolia arterial en otros territorios.
- La angiografía no será practicada más que en caso de duda diagnóstica y si ésta no retarda el diagnóstico.
- Reanimación y eventualmente tratamiento de la causa.
- En caso de angiografía algunos proponen la perfusión intramesentérica de vasodilatadores (papaverina).
- La intervención consiste en retirar el coágulo, que es generalmente proximal (desconfiar de una fragmentación de éste con migración distal de fragmentos) y reseca si es necesario el intestino no viable. La dificultad de su delimitación impone generalmente una reintervención de 12 a 36 horas después.
- El pronóstico es más favorable que en la trombosis debido a un diagnóstico más temprano y de un mejor terreno.

Isquemia aguda no oclusiva

Es la causa más frecuente de isquemia intestinal aguda. En caso de bajo gasto cardiaco la redistribución de flujo sanguíneo favorece el cerebro y otros órganos vitales a expensas de las vísceras digestivas. Entre las causas están la falla cardiaca, arritmia, hipovolemia, deshidratación, sangrado, sepsis, empleo de vasopresores, es una manifestación frecuente en el posoperatorio de una cirugía mayor o como complicación de un paciente crítico. El empleo de vasoconstrictores y tal vez el digital agrava esta situación hemodinámica. La mucosa intestinal cuyas necesidades metabólicas son muy grandes el primer y tal vez el único daño ("necrosis hemorrágica"). Por otro lado, la isquemia es transmural y puede provocar un infarto mesentérico. La distribución de las lesiones es frecuentemente en placas irregulares y no sigue necesariamente la sistematización arterial.

Diagnóstico

El cuadro clínico es muy variable, puede ser un dolor abdominal no necesariamente intenso pero inusual.

- El examen del abdomen en un estadio temprano no es normal.
- Es generalmente por exclusión.

Métodos diagnósticos

Ante todos los antecedentes y cuadro clínico deben tener un alto grado de sospecha.

- La angiografía excluye una isquemia oclusiva y puede mostrar, en 50% de los casos, signos de sospecha; retracción e irregularidad de las ramas de la arteria mesentérica superior; espasmo de las arcadas; llenado incompleto de los vasos intramurales. Los hallazgos radiológicos son engrosamiento de la pared, disminución o ausencia del realce del contraste, neumatosis intestinal, gas diseminado en la vena porta.

Tratamiento

El tratamiento precoz es imprescindible para intentar reducir las tasas de mortalidad que alcanzan el 70-90% de los casos.

- La restauración del estado hemodinámico es esencial.
- La indicación quirúrgica es muy difícil debido al terreno.
- Signos de infarto enteromesentérico instalado y de una peritonitis justifican la intervención en cuanto el estado del enfermo lo permita.
- En su ausencia, la angiografía permite la perfusión intramesentérica de vasodilatadores (papaverina 30-90 mg/h) cuya eficacia no ha sido objeto de un ensayo controlado. Una laparotomía será practicada en caso de agravamiento de los signos abdominales (**Figura 13.2**).
- El pronóstico es un conjunto muy grave debido a los padecimientos concomitantes.

Trombosis de la vena mesentérica superior

La trombosis mesentérica fue reconocida como causa de gangrena intestinal desde hace un siglo. Warren y Eberhard fueron los primeros en describirla. Es responsable de 5 - 15% de los casos de isquemia intestinal aguda y generalmente involucra a la vena mesentérica superior, excepcionalmente a la

El diagnóstico de isquemia intestinal aguda no es fácil al comienzo, sino hasta el estadio de peritonitis, cuando el pronóstico es fatal.

La nutrición artificial de largo plazo y probablemente un injerto intestinal autorizan la resección extensa del intestino delgado (y del colon derecho) en el infarto del mesenterio.

vena mesentérica inferior (**Cuadro 13.2**). La edad media es de 45 a 62 años, con una incidencia similar entre hombres y mujeres, con el pico más alto de incidencia entre los 70 y 79 años.

Fisiopatología

La trombosis mesentérica se clasifica en primaria y secundaria. Cuando se encuentra el factor etiológico se le llama trombosis venosa mesentérica secundaria. Las causas más comunes son estados protrombóticos secundarios a las alteraciones de la coagulación (heredadas o adquiridas) o al cáncer, estados inflamatorios intestinales, estados posquirúrgicos, cirrosis e hipertensión portal. Los anticonceptivos están involucrados en 9 -18 % de las trombosis venosas mesentéricas en mujeres jóvenes.

Originan isquemia intestinal y posteriormente necrosis, con hemorragia gastrointestinal, perforación y peritonitis.

Etiología

Está expuesta en el **Cuadro 13.1**.

Diagnóstico

Puede ser aguda, subaguda o crónica:

- La trombosis venosa mesentérica aguda se diagnostica en pacientes con inicio súbito de los síntomas. Estos pacientes presentan un riesgo significativo de un infarto intestinal y peritonitis.
- Subaguda (1 a 4 semanas): dolor abdominal por días o semanas sin infarto intestinal. Suelen manifestarse con un dolor abdominal importante pero el infarto intestinal y la hemorragia por ruptura de varices esofágicas son raras.
- Crónica (más de 4 semanas): pacientes con complicaciones de trombosis de la vena esplénica o de la vena porta, como las varices esofágicas. Por lo general no dan lugar a dolor abdominal, pero tienen una extensa

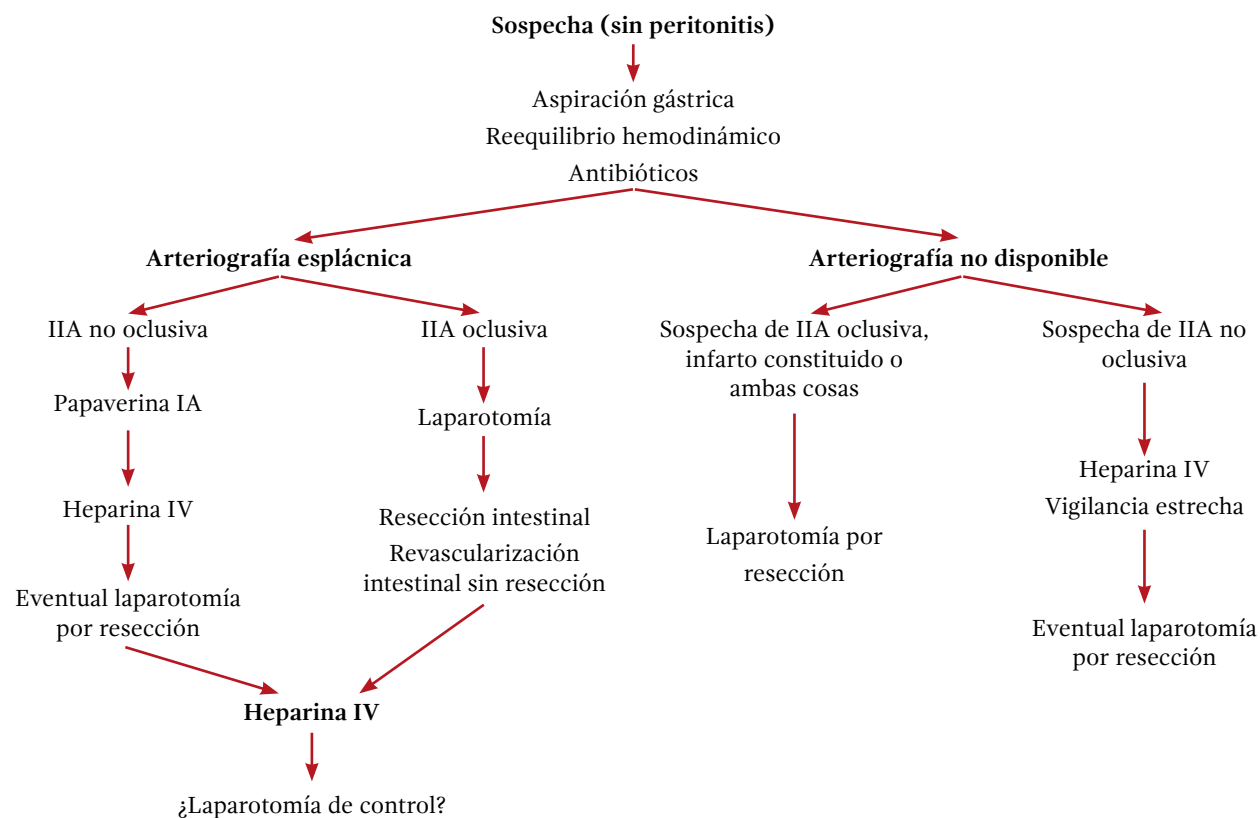


Figura 13.2. Indicaciones terapéuticas en la isquemia intestinal aguda (IIA).

D Rignault. Acta Med Int Gastroenterol, 1990;4:5-6.

Cuadro 13.2. Comparación entre trombosis venosa y trombosis arterial mesentérica aguda.

Variable	Trombosis venosa	Trombosis arterial
Factores de riesgo	Estados protrombóticos Enfermedad inflamatoria intestinal Cáncer abdominal	Enfermedad vascular ateromatosa Enfermedad valvular cardiaca Arritmias
Dolor abdominal	Inicio insidioso	Súbito-intenso con enfermedad embólica
Exámenes		
ASP	Generalmente no específica	Generalmente no específica
Tomografía	Sensibilidad >90%	Sensibilidad aprox. 60%
Angiografía mesentérica	Generalmente no indispensable para el diagnóstico	Frecuentemente útil
Afección de los vasos mesentéricos inferiores	Raro	Común
Datos quirúrgicos		
Palpitaciones arteriales mesentéricas	Conservada excepto en fase tardía de la enfermedad	Ausente
Transición intestino isquémico a intestino normal	Gradual	Agudo
Tratamiento		
Trombólisis	Raramente eficaz	Generalmente útil
Anticoagulación a largo plazo	Indicados	Indicados
Secuelas	Intestino corto, várices	Intestino corto

Fuente: Kumar SH, Sarr M et Kamath P. Mesenterio Venous Trombosis. NEJM. Dec 2001;345(23):1683-1688.

La arteriografía no debe, en ningún caso, retardar la laparotomía en caso de sospecha de infarto mesentérico.

Practicar la resección de un segmento intestinal infartado y una intervención de revascularización arterial en el mismo tiempo quirúrgico es peligroso: alargamiento de la duración operatoria, infección del injerto.

red de circulación colateral y pueden experimentar una hemorragia por ruptura de varices esofágicas.

- Cuadro clínico a veces idéntico a la oclusión de la arteria mesentérica superior.
- Frecuentemente inicia de forma progresiva, en algunas semanas, y se caracteriza por:
 - Dolor abdominal: generalmente localizado en mesogastrio, descrito como cólicos sugiriendo el origen en el intestino delgado
 - Náuseas y vómitos (50%)
 - Anorexia
 - Trastorno del tránsito: diarrea
 - Hematemesis, melena, hematoquecia: ocurren en 15% de los pacientes, pero pueden encontrarse sangre oculta en heces hasta en 50% de los pacientes.
- El examen físico es pobre.
- Hasta 50% de los pacientes tiene antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar.

Métodos diagnósticos

Hemoconcentración y ligera leucocitosis.

- Ascitis hemorrágica, frecuentemente mínima (punción bajo ultrasonido).
- Abdomen sin preparación y tránsito baritado del intestino: dilatación, irregularidad y engrosamiento de las asas intestinales.
- Ecografía, tomografía y en su caso resonancia magnética que tienen un lugar predominante y muestran lesiones parietales del intestino y la obstrucción de la vena mesentérica superior; se observa gas en la vena porta e infarto esplénico.
- La TC abdominopélvica, con contraste en fase portal, se considera la prueba de elección para el diagnóstico. Su sensibilidad es del 90% y la especificidad del 92%.
- La arteriografía mesentérica superior confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Reanimación.

La intervención quirúrgica:

- Confirma el diagnóstico.
- Permite reseca las asas intestinales no viables.
- Excepcionalmente se practica una trombectomía.
- Heparinoterapia posquirúrgica sustituida por trombotrombolisis, excepto si existe una contraindicación.
- En las últimas décadas han aparecido nuevos avances con la aparición de cateterismo, puede ser de utilidad en aquellos pacientes con fracaso del tratamiento anticoagulante en monoterapia y que no sean candidatos a intervención quirúrgica. La principal complicación es el sangrado (hasta 60%).
- Las recidivas son frecuentes y debe haber reintervención rápida a la menor duda.
- La mortalidad, anteriormente de 50 - 80%, ha disminuido en algunas series hasta 20%

Colitis isquémica

La colitis isquémica inicialmente descrita por Boley y sus colaboradores, es el daño isquémico más frecuente del aparato gastrointestinal pues implica a más de la mitad de los casos de isquemia gastrointestinal. La incidencia es subestimada debido a la naturaleza, generalmente benigna y transitoria. Se explica por un daño sanguíneo intestinal, agudo y de alivio espontáneo o que afecta las necesidades metabólicas. El flujo sanguíneo colónico puede verse afectado por cambios en la circulación sistémica o por cambios anatómicos o funcionales de vasculatura mesentérica. El 90% de los casos se observa en personas mayores de 60 años, sin predilección de sexo. De 45 a 60% de los casos son transitorias y reversibles. Es la segunda causa de sangrado del tubo digestivo bajo y en pacientes jóvenes está relacionada con el tratamiento anticonceptivo, enfermedad de la colágena, trombofilia y vasculitis. Durante la pandemia de 2020 de COVID-19, se observó un aumento importante de colitis isquémica, con manifestaciones gastrointestinales en aproximadamente 16% de los casos. El tracto gastrointestinal tiene una alta expresión de receptores ACE2 lo cual facilita el ingreso del virus a las células. También este virus se ha relacionado con coagulopatía y complicaciones tromboembólicas debido a un aumento en los niveles de factor Von

La mortalidad varía entre 11 y 30% a 30 días. Los factores de riesgo de mortalidad a 30 días son: isquemia de colon, intestino corto <100 cm, falla de la anticoagulación. El único factor de riesgo estadísticamente significativo de mortalidad a 5 años es el intestino corto (<100 cm).

– Willebrand, lo que desencadena daño endotelial, activación y trombosis.

La colitis isquémica se manifiesta con un amplio rango de lesiones: edema, erosiones y ulceraciones; casi siempre con buen pronóstico.

La forma no gangrenosa representa 80-85% de los casos. La forma crónica se caracteriza por úlceras en 20 a 25% de los casos y con estenosis en 10 a 15%, la necrosis se observa en 15 - 20% de las agudizaciones y la forma fulminante en 5%.

La isquemia se debe en 5% de los casos a una obstrucción arterial mesentérica inferior (isquemia oclusiva) y clásicamente en los otros casos a un bajo gasto mesentérico sin oclusión, generalmente son pacientes de edad avanzada (mayores de 50 años) y ateromatosos (isquemia intestinal no oclusiva). Sin embargo, algunos estiman que gran parte de las colitis “isquémicas” no son provocadas por esta causa. Las lesiones se localizan preferentemente en el ángulo izquierdo (25% de los casos) y en el colon descendente (50% de los casos), raramente en el rectosigmoideas; puede afectar el colon derecho aisladamente o en ocasiones el colon izquierdo. Estas lesiones son raramente transmurales (10%) y predominan en la mucosa. **Figuras 13.3 y 13.4**

Diagnóstico

Síntomas clínicos iniciales

- De cantidad e intensidad muy variables, no siempre correlacionados con las lesiones anatómicas:
- Dolores abdominales de instalación rápida, casi siempre constantes.
- Diarrea aguda, sangrante o no.
- Hematoquecia, algunas veces menor y aislada.
- Fiebre
- Meteorismo, defensa parietal.

Contexto etiológico

Oclusión o sección del tronco de la arteria mesentérica inferior (poliateromatosis, embolia, cirugía



Figura 13.3. Colitis isquémica en colonoscopia.

Fuente: K.T. Kao, A. Jain, A. Sheinbaum. Ischemic colitis following routine screening colonoscopy: a case report. *Endoscopy* 2009;41: E100. Goumas K, et al . Acute ischemic colitis during scuba diving: Report of a unique case. *World J Gastroenterol* 2008;14(20):3262-3265.

aórtica o raramente rectal, ruptura de aneurisma aórtico).

- Causas de disminución del gasto esplácnico.
- Distensión cólica.
- Frecuentemente criptogénica (50% después de los 50 años).

Métodos de diagnóstico

En la proyección simple abdominal hay que buscar signos de necrosis transmural.

- La colonoscopia está indicada después del examen primario, con la salvedad de que sea

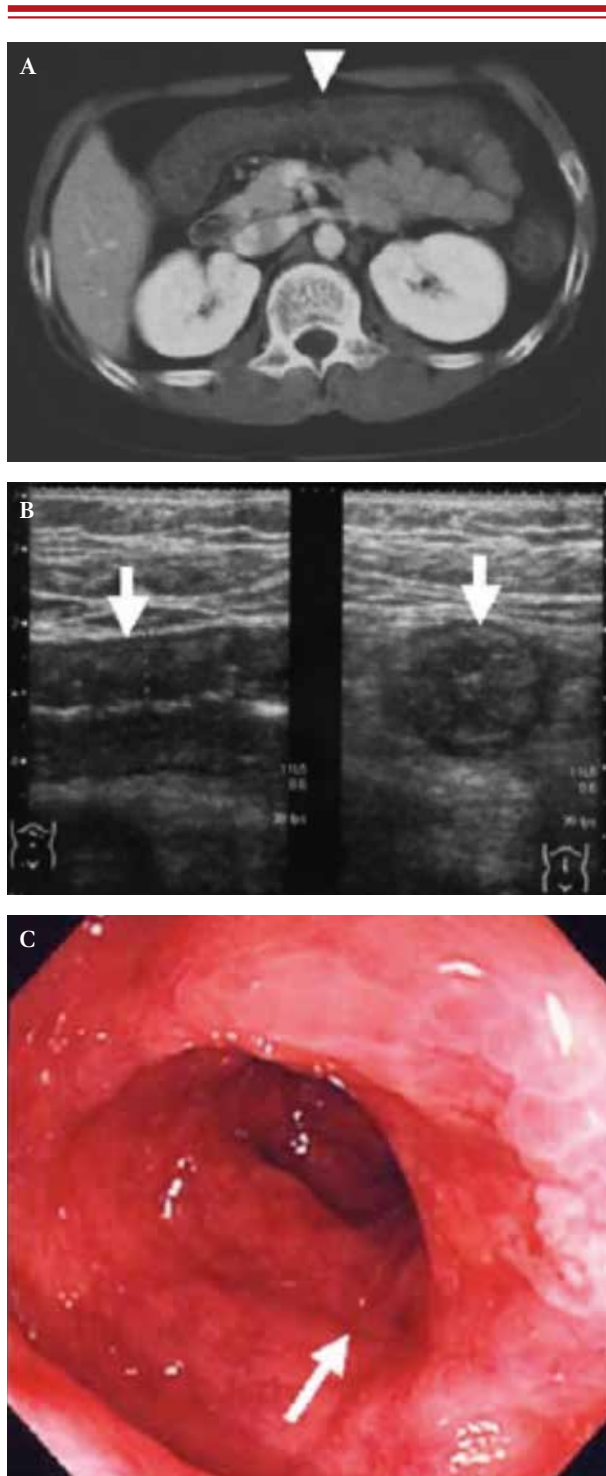


Figura 13.4. Imágenes diagnósticas de colitis isquémica por tomografía. **A)** Engrosamiento de la pared del colon transverso (flecha). **B)** Ultrasonido (flecha). **C)** Colonoscopia: edema difuso, sangrado y úlcera longitudinal de la túnica mucosa.

Fuente: Yanagisawa A, et al. Igarashi. Ischemic colitis as a complication in a patient with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:655-657.

temprana, muestra lesiones de intensidad muy variable: edema, petequias, zonas azul - violáceas o hemorrágicas, úlceras longitudinales, raramente excavadas. Ésta precisa la topografía de las lesiones que, hecho importante, tienen límites netos y suspendidos, algunas veces múltiples. Las biopsias pueden mostrar la necrosis de coagulación. Debe practicarse antes del cuarto día, en un contexto quirúrgico, y de urgencia.

- Si la colonoscopia no es posible puede practicarse un enema con hidrosolubles. Muestra alteraciones parietales suspendidas, típicamente en huella de pulgar.
- En la tomografía puede observarse neumatosis intestinal y variar entre cuadros leves y altamente mortales. Por lo general se localiza en colon, en la capa subserosa o en la submucosa intestinal.
- Los exámenes microbiológicos y parasitológicos permiten eliminar una colitis aguda infecciosa y una amibiasis. Un síndrome inflamatorio no debe confundir el diagnóstico.
- La arteriografía no está indicada.

Formas clínicas

La colitis isquémica puede ser gangrenosa o no gangrenosa. Las formas gangrenosas transmurales se observan después de los 50 años, en un contexto vascular amplio y llevan rápidamente a la perforación. La severidad de los signos clínicos (distensión abdominal, defensa o contractura) y en las radiografías simples de abdomen (colectasis, aspecto de despegamiento submucoso, neumoperitoneo, aire intraportal) hacen algunas veces pensar en el diagnóstico. De hecho, se establece al momento de la intervención con el diagnóstico de infarto mesentérico o de perforación de una víscera hueca. De acuerdo con la clasificación de Brandt y Boley existen diferentes tipos:

- Reversible
- Transitoria
- Crónica ulcerativa
- Estenosis cólica isquémica
- Gangrena cólica
- Gangrena cólica universal fulminante

Las formas no gangrenosas representan aproximadamente 80 a 85% de los casos. La enfermedad es transitoria, y reversible en aproximadamente 50% de los casos. Las formas crónicas, pueden manifestarse como colitis segmentaria o estenosis, ocurren en 20 - 25% y en 10 - 15% de los casos, respectivamente.

La colitis isquémica es una afección poco severa de rápido alivio; por lo tanto, de diagnóstico frecuentemente desconocido, aunque fácil con colonoscopia temprana.

La causa de la colitis isquémica es multifactorial y de manifestación variable.

El diagnóstico se basa en la combinación de la sospecha clínica, y los datos clínicos y endoscópicos.

Tratamiento y evolución

Formas no gangrenosas

- Medidas de equilibrio hemodinámico e hidroelectrolítico. Generalmente se recomienda mantener a los pacientes con una hemoglobina mayor de 10 g/L.
- Antibióticos de amplio espectro.
- Poner a descansar el colon (discutible).

La evolución es frecuentemente favorable, con una restitución ad integrum en 60% de los casos a los 7 días y 80% en los casos a los 14, argumento importante del diagnóstico, pero una recidiva ocurre en 5 - 15% de los casos prevenir con el tratamiento etiológico. El daño de las capas profundas de la pared cólica puede provocar una estenosis cicatricial pudiendo requerir resección. La estenosis puede ser reveladora y el diagnóstico etiológico puede ser difícil (siderofagos en las biopsias transendoscópicas o en la pieza quirúrgica).

Formas gangrenosas

Colectomía de urgencia y tratamiento antibiótico masivo. El pronóstico depende de la precocidad de la intervención.

Hematomas intramurales del tubo digestivo

Las causas principales son traumatismos abdominales (65% de los casos), tratamientos anticoagulantes (de 9 a 36% de los casos según las series), enfermedades pancreáticas (5% de los casos, sobre todo pancreatitis aguda necroticohemorrágica). Se localizan preferentemente en el intestino delgado proximal. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, 58 años son la edad media de presentación. El hematoma intramural espontáneo intestinal

se encuentra en 1 de cada 2,500 pacientes en tratamiento con warfarina.

Clínica

Se manifiesta con un amplio abanico de signos y síntomas inespecíficos, por lo que se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica. El dolor abdominal coexiste en 90.7% de los casos, las náuseas en 50% y los signos de obstrucción intestinal en 45%.

Diagnóstico

Depende de la etiología, de la rapidez de la instalación, de la importancia del sangrado y de su localización:

- Síndrome oclusivo
- Hematemesis o melena, anemia.
- Hemorragia asociada (epistaxis, equimosis) en caso de tratamiento anticoagulante.
- Complicaciones (choque hemorrágico, peritonitis)

Diagnóstico por gabinete

La radiología simple abdominal y el tránsito bariado resultan inespecíficos y únicamente muestran evidencias de obstrucción intestinal cuando ésta se encuentra asociada. La ecografía es la primera técnica empleada en el estudio del dolor abdominal, los pacientes tienen engrosamiento hiperecogénico de la capa submucosa en un segmento intestinal con disminución del peristaltismo; sin embargo, es inespecífico. La tomografía abdominal es el método de elección, el hallazgo principal es un engrosamiento circunferencial, simétrico e hiperdenso de la pared de un segmento del intestino que puede estar asociado con estrechamiento de la luz y obstrucción.

En los casos espontáneos el yeyuno es el segmento afectado con mayor frecuencia (71.6%), seguido del duodeno (29.8%); en cuanto a los postraumáticos el duodeno es la región más comúnmente afectada. Se ha reportado la utilidad de la colonoscopia para el diagnóstico de hematoma intramural de colon.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes debe ser conservador en ausencia de sangrado activo importante u otras complicaciones. La resolución clínica sucede de 4 a 6 días y la desaparición completa a los dos meses.

La embolización mediante radiología vascular es una opción segura y poco invasiva, reservándose

la cirugía para casos seleccionados: pacientes con isquemia intestinal, perforación, hemorragia intraluminal activa, falla del tratamiento conservador, dudas diagnósticas o complicaciones tardías. En 5% de los pacientes no se encuentran lesiones sangrantes, por lo que se debe explorar el intestino delgado. La indicación de la laparotomía incluye: inestabilidad hemodinámica, peritonitis generalizada, compresión u obstrucción, extravasación de contraste o evidencia de sangrado activo.

En casos secundarios se debe a exceso de anticoagulación, las medidas fundamentales incluyen su interrupción, administración de vitamina K y plasma y, eventualmente, transfusiones sanguíneas.

Angiodisplasia, telangiectasias y hemangiomas

Angiodisplasia

Es la malformación vascular más común de aparato digestivo, también llamada angioectasias, es una acumulación anómala de vasos dilatados, de pared adelgazada y frágil, casi siempre menores a 5 mm localizadas en la mucosa y submucosa. Puede detectarse en la pared interna en múltiples lugares del tubo digestivo (estómago, intestino delgado y colon).

El 40-60% de los pacientes tienen más de una angiodisplasia en la misma localización. Se identifican de manera fortuita en 1 a 5% de los pacientes a los que se les practica una endoscopia.

Etiología

La etiología no es clara, suele detectarse en personas mayores de 60 años asociada con enfermedades de la sangre (von Willebrand), enfermedades vasculares del corazón e insuficiencia renal crónica. Se localiza principalmente en el intestino delgado (57 a 80%), colon (44%) y estómago (32%). Entre los factores de riesgo se encuentran edad mayor de 60 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Von Willebrand, tromboembolismo venoso, isquemia miocárdica, cirrosis hepática, e ingesta de antiplaquetarios y antitrombóticos.

Clínica

Los síntomas derivan exclusivamente de la hemorragia y la magnitud en el interior del tubo digestivo. Cuando sangran provocan anemia microcítica hipocrómica y en 15% de los casos ocasiona hema-

La búsqueda etiológica de la isquemia cólica es importante para prevenir las recidivas, observándose en 5 a 15% de los casos; pero permanece inexplicada en 50% de los casos. Las altas tasas de morbilidad y mortalidad, así como la urgencia, se se registran en pacientes con colitis isquémica gangrenosa.

temesis, melena o rectorragia, dependiendo de la localización de las lesiones y de la cuantía de la hemorragia.

Diagnóstico

EL diagnóstico se establece cuando existen signos cutáneos o sistémicos (telangiectasias) por endoscopia, colonoscopia o enteroscopia por videocápsula (5% de los pacientes no se encuentran lesiones sangrantes, por lo que se debe explorar el intestino delgado). La arteriografía celiaco-mesentérica se utiliza de urgencia, en caso de hemorragia abundante y activa, cuando la lesión hemorrágica no puede visualizarse o tratarse mediante endoscopia.

Se clasifican según sus características endoscópicas en:

- Tipo 1: lesiones pequeñas irregulares con sangrado activo no pulsátil, el paciente puede estar hemodinámicamente inestable.
- Tipo 2: lesiones sin sangrado activo con estigmas de sangrado (coágulo adherido, ulceración o restos de sangre digerida).
- Tipo 3: manchas irregulares rojizas brillantes con intensa congestión vascular.
- Tipo 4: manchas rojo-pálidas. Baja probabilidad de angiodisplasia.

Tratamiento

El tratamiento consiste en reevaluar los fármacos que favorecen el sangrado, dar suplementos orales de hierro y en algunas ocasiones, durante la endoscopia, se destruye la lesión con una sonda de plasma argón. La resección quirúrgica (colectomía parcial o subtotal) está indicada de forma excepcional, en caso de hemorragia activa persistente no controlada.

Se puede practicar una embolización selectiva mediante angiografía, coagulación directa mediante endoscopia.

Telangiectasia y hemangiomas

Hemangiomas. Son lesiones vasculares congénitas que afectan la piel, el hígado, el páncreas y la vía gastrointestinal. Es la segunda neoplasia a nivel colorrectal, específicamente en el rectosigmoides. Se cree que su origen es a partir de restos embrionarios de tejido mesodérmico, la transformación maligna es rara. El síndrome de Rendú Osler Weber es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por unas telangiectasias mucocutáneas, epistaxis, sangrados digestivos recurrentes y por malformaciones arteriovenosas. Su prevalencia es de un caso en 5,000 a 8,000 y se observa en todo el mundo.

Cuando los pacientes son sintomáticos lo más frecuente es el sangrado digestivo bajo indoloro, recurrente. El procedimiento diagnóstico de elección es la colonoscopia que permite establecer la extensión proximal y distal del hemangioma para planear el segmento a resecar. En la tomografía puede observarse engrosamiento de la pared y vasos colónicos dilatados.

El tratamiento del hemangioma sintomático es quirúrgico; sin embargo, si son malformaciones pequeñas se contraindica la cirugía y se da tratamiento con escleroterapia, crioterapia, aplicación de argón por endoscopia.

Telangiectasias. El 75% de los pacientes tiene telangiectasias gástricas y en el intestino delgado, solo un tercio de los pacientes tienen sangrado gastrointestinal después de los 40 años. Son más comunes en el estómago y duodeno, solo 10% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria resultan con alteraciones en el colon.

El sangrado tiende a ser crónico y lento sin mostrar melena evidente y se puede asociar con anemia ferropénica.

Se ha observado que el tratamiento hormonal (diario de 0.05 mg de etinilestradiol y 1 mg de noretisterona), los antifibrinolíticos y la terapia láser son efectivos. El mecanismo de acción del tratamiento hormonal se desconoce, pero podría deberse a que induce la metaplasia escamosa de la mucosa que recubre las lesiones. El tratamiento endoscópico con láser o con coagulación no ha tenido buenos resultados, sobre todo debido a que las lesiones del intestino delgado no son alcanzadas con el endoscopio. El tratamiento más efectivo para el sangrado de tubo digestivo es la coagulación con argón. La cirugía se reserva para los pacientes resistentes al tratamiento o en quienes la coagulación con láser no sea efectiva o no se alcance, mediante endoscopia, el intestino delgado.

Las otras lesiones de pequeños vasos digestivos están enumeradas en el **Cuadro 13.3**.

Cuadro 13.3. Lesiones de pequeños vasos del aparato gastrointestinal.

Ectasias vasculares
Angiodisplasia
Ectasia vascular antral (estómago “sandía”)
Telangiectasia asociada con una enfermedad sistémica (enfermedad de Rendu-Osler, enfermedad Waldmann, hemodiálisis, síndrome de CREST)
Síndrome de Turner
Tumores vasculares
Hemangiomas
Hemangiomatosis difusa
Síndrome de hemangiomas múltiples (hemangiomatosis intestinal, azul <i>rubber bleb nevus</i> , síndrome de Weber-Klippel-Trenaunay)
Tumores vasculares malignos (angiosarcomas, hemangiopericitoma, sarcoma de Kaposi)
Otras lesiones vasculares
Malformación de Dieulafoy
Ectasias venosas múltiples
Pseudoxantoma elástico
Síndrome de Ehler-Danlos
Otras malformaciones vasculares congénitas

Bibliografía

1. Romero Guevara R y Fajardo E. Tratamiento de la isquemia mesentérica crónica mediante técnica ROMS y uso de catéter de reentrada. *Angiología* 2022; 74(3): 119 -22. <https://doi.org.10.1056/NEJM195805012581803>
2. Actualización de la isquemia mesentérica crónica. *Journal of Vascular Surgery* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.029>
3. Feijoó Rojas y Lirys Yulexi. Diagnosis and management of intestinal ischemia in chronic renal patients undergoing peritoneal dialysis: A Literature Review. *Journal Scientific* 2023; 7 (3): 1747-71.
4. Navas Campo R, Moreno Caballero L, et. Al. Isquemia mesentérica aguda: Revisión de las principales técnicas y signos radiológicos. *Sociedad Española de Radiología Médica* 2020; 62 (5): 336-48.
5. Kärkkäinen JM. Acute mesenteric ischemia: A challenge for acute care surgeon. *Scandinavian Journal of Surgery* 2021; 110(2) 150-158
6. Ruchkin DV, Okonskaya DE; et. Al. Non – occlusive mesenteric ischemia in reconstructive digestive tract surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery* (2022)5:18–24.
7. Maqueda S, González J; et. Al. Isquemia mesentérica no oclusiva tras revascularización escalonada de troncos viscerales y miembros inferiores. *Angiología* 2021;73(5):243-246
8. Demelo Rodríguez P, Ordieres Ortega L y Oblitas M. Trombosis venosa mesentérica. *Medicina Clínica Elsevier*; 2023 (160) 400-406.
9. Acosta S y Salim S. Management of acute mesenteric venous thrombosis: A systematic review of contemporary studies. *Scandinavian Journal of Surgery* 2021, 110(2) 123-129
10. Sardar P y White C. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and management. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2021, 65, 71 -75.

11. Vélez Páez J, Mora Coello CL, et. Al. Colitis isquémica y neumatosis intestinal en paciente con COVID -19: reporte de caso. *Horiz Med*, Lima 2021; 21(4): e1305.
12. Wang J, Sun Xiaoyan, et. Al. Intramural hematoma of colon: case report of 2 cases. *Medicina* 2020; 99:10. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019404>
13. Kubo K, Kimura N, et. Al. Colonic Intramural Hematoma. *Case Report Gastroenterology* 2022; 16: 339 -344.
14. García Compeán D, Del Cueto Aguilera A; et. Al. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World Journal of Gastroenterology*. 2019, 25(21): 2549 – 2564.
15. Fedatto Beraldo R, Barros Marcondes; et. Al. Small Intestinal Hemangioma: A case report. *American Journal of Case Reports*. 2021; 22
16. Zabalza L, Jusué D, et.al. Hemangioma capilar duodenal como causa atípica de ferropenia. *An. Sist. Sanit.* 2021; 44(1):119 -122.
17. Yang Y, Dongmei J y Chen J. Multiple intestinal hemangioma concurrent with low – grade appendiceal mucinous neoplasm presenting as intussusception – a case report and literatura review. *World J Surg Onc* 2022; 20: 44. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02519-z>
18. Huber T, Björck M, et al. Al. Chronic mesenteric ischemia: Clinical practice guidelines from the Society for Vascular Surgery. *Journal of Vascular Surgery* 2021; 73 (1): 87S-115S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.029>

Capítulo 14

Patología del diafragma, peritoneo y mesenterio

MUCIO MORENO PORTILLO

En el diseño funcional y anatómico del cuerpo humano existen pocos ejemplos tan maravillosos como el diafragma: músculo autónomo, plano, que permite separar el abdomen del tórax, motor de la función respiratoria que simultáneamente se ofrece a “sostener” las vísceras esenciales intrabdominales.

El peritoneo es la estructura que “envuelve” todo el contenido abdominal. Es una maravilla de diseño funcional que protege, celosamente, todo lo que recubre, formando una cavidad “virtual” de dos hojas, dispuestas una frente a la otra, que permite libertad de movimiento a las “vísceras huecas” (estómago, intestino delgado y grueso) y, al mismo tiempo, proporciona soporte y fijación a las vísceras “sólidas” (hígado, riñón, páncreas, bazo, etc.). La hoja interna del peritoneo se conoce, también, como peritoneo visceral; la externa se denomina peritoneo parietal. Se trata de la última capa de la pared abdominal que protege los músculos en su parte anterior y a las estructuras retroperitoneales en la posterior.

Desde el punto de vista histológico se trata de un tejido activamente secretor, con capacidad de reac-

ción ante cualquier infección o cuerpo extraño. Por ello, actúa como el “vigilante” del abdomen. Sus signos y síntomas son decisivos para identificar diversas afecciones abdominales. La irritación peritoneal es un factor clave en la cirugía de urgencia.

El peritoneo reacciona ante diversos estímulos, desencadenando una enérgica reacción inflamatoria con edema y todo el espectro de la respuesta inmunitaria. Desde el punto de vista clínico se identifica con: dolor (localizado o generalizado), distensión abdominal o líquido en el espacio peritoneal.

Cuando el peritoneo se irrita, se integra el cuadro de “peritonitis”. Su clasificación depende de la causa, si se relaciona con alguna infección sistémica que afecta también al peritoneo se denomina “peritonitis espontánea o primaria” (por ejemplo, infección del líquido de ascitis por insuficiencia cardíaca).

Las peritonitis ocasionadas por alguna causa localizada dentro de la misma cavidad abdominal se denominan “peritonitis secundarias” (incluida la úlcera o la diverticulitis perforada, apendicitis, etc.).

Diafragma

El diafragma es la estructura que, simultáneamente, constituye el piso de la cavidad del tórax y el techo de la cavidad abdominal. Es un músculo plano, firmemente adherido a la pared del abdomen, parrilla costal y columna vertebral a través de “pilares” que se anclan en sus caras vertebrales anteriores. Su orientación es horizontal y divide las dos cavidades a manera de “domo”.

- Interviene en el proceso ventilatorio de los pulmones y su diseño incluye los espacios necesarios para el paso de las estructuras de una cavidad a otra (esófago, aorta y cava).
- El diafragma puede perder su función de continencia, como ocurre en las hernias o rupturas diafragmáticas. Desde el nacimiento puede haber defectos parciales (hernia de Bochdalek-Morgagni) o totales (agenesia).
- La función ventilatoria del diafragma puede afectarse por diversos problemas, aun sin defecto, como sucede en la parálisis o hipomovilidad. Casi siempre son consecuencia de algún problema inflamatorio o infeccioso (abscesos, tumores, etcétera).
- Es la hernia más frecuente del diafragma.
- El hiato es el orificio por el que pasa el esófago del tórax al abdomen.
- La región anatómica se limita entre los llamados “pilares del diafragma”.
- La hernia “paraesofágica” o hiatal permite que la unión esofagogástrica suba al mediastino y contribuya al reflujo gastroesofágico
- Puede corregirse mediante cirugía laparoscópica. El procedimiento se denomina funduplicatura hiatal y consiste en cerrar el defecto herniario (a la altura del hiato esofágico) y complementarlo con la rehabilitación del esfínter esofágico inferior (envuelve al esófago distal con el fundus gástrico).

Hernias diafragmáticas

Las hernias anteriores o retro-costoxifoideas son muy raras y los síntomas discretos (afectación del colon transverso en la ventana de Larrey); el riesgo de estrangulamiento es mínimo.

- Las hernias de las cúpulas siguen siendo raras (afectación del intestino delgado y lado derecho del colon).
- Las eventraciones diafragmáticas se traducen por la sobreelevación permanente de todo o parte del diafragma. Casi siempre son asintomáticas y de descubrimiento radiológico (ima-

gen anterior en bollo en la radiografía lateral del tórax, plicamiento gástrico).

Rupturas diafragmáticas

Secundarias a un traumatismo; con frecuencia se diagnostican en la fase aguda (irrupción de las vísceras abdominales en la cavidad torácica) o, por excepción, a distancia del traumatismo, al momento de un accidente grave de estrangulamiento; requieren cirugía de urgencia. Excepcionalmente se revelan por trastornos digestivos o respiratorios, o fortuitamente, en una radiografía torácica.

Tuberculosis peritoneal

Esta afección, anteriormente rara, se observa, sobre todo, en los medios socioeconómicos desfavorecidos. La tuberculosis está en recrudescencia, principalmente con la extensión del SIDA.

Circunstancias del diagnóstico

Alteración del estado general (70% de los casos), dolores abdominales (60% de los casos), trastornos digestivos variados y ascitis (50 a 100% de los casos). Algunas veces síndrome suboclusivo y “masas” peritoneales.

Métodos diagnósticos

La tuberculosis extraperitoneal asociada (pleuropulmonar, pericarditis, genital) es cada vez más rara. Prueba de la tuberculina. Adenopatías, engrosamiento peritoneal y ascitis en la tomografía.

Líquido de ascitis: El 90% de los pacientes tienen una concentración de proteínas en ascitis mayor de 2.5 g/L, de leucocitos mayores de 250/μL donde 80% son linfocitos. El bacilo de Koch no se encuentra en el examen directo de la ascitis, solo en 5% de los casos, en el cultivo en 40% de los casos, sobre todo mediante la técnica de PCR.

- La laparoscopia es el examen decisivo y muestra granulaciones peritoneales blanquecinas, de 1 a 3 mm de diámetro, en más de 95% de los casos. Las biopsias translaparoscópicas permiten confirmar el diagnóstico de tuberculosis y descartar carcinomatosis peritoneal.
- La biopsia de hígado pone en evidencia una tuberculosis hepática en 40% de los casos.

Tratamiento

Cuádruple, luego doble, antituberculoso durante nueve meses (ver tuberculosis intestinal). Para al-

gunos, el tratamiento asociado con corticosteroides durante los primeros meses parece acelerar el desecamiento de la ascitis y disminuir las complicaciones estenosantes secundarias, a decir verdad, excepcionales. En Estados Unidos los esquemas de tratamiento son diferentes (bi o tri-hebdomadarios durante seis meses).

- Riesgo de esterilidad tubaria en la mujer.

Perihepatitis venérea

Se trata de una peritonitis localizada en el peritoneo perihepático, igualmente designada como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, debido a la coexistencia de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Circunstancias del diagnóstico

Aparece, con frecuencia, en mujeres jóvenes, con vida sexual activa, acompañada de dolor en el hipocondrio derecho, tipo biliar y con fiebre moderada. El abdomen es doloroso al examen y puede notarse una defensa del hipocondrio derecho. Es necesario buscar antecedentes o signos de infección genital.

Métodos diagnósticos

Leucocitosis con polimorfonucleares. Transaminasas normales o moderadamente elevadas. El ultrasonido hepatobiliar es normal y permite descartar el diagnóstico de colecistitis aguda.

- En caso de duda, el examen fundamental es la laparoscopia, que pone en evidencia la peritonitis inflamatoria y las adherencias en cuerdas de violín entre la cara anterior del hígado y el peritoneo adyacente.
- Es raro encontrar *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* en muestras obtenidas del peritoneo y, sobre todo, del cuello uterino.
- Serología de *Chlamydia* positiva, con IgM específicas que se tornan en infección reciente.

Tratamiento

Infección con *Chlamydia trachomatis*: ciclinas (20 mg de doxiciclina al día) durante tres semanas a un mes.

- *Gonococia*: 500 mg de ceftriaxona por vía intramuscular. El tratamiento es para el paciente y su pareja.

Fibrosis mesentérica

Es una alteración rara que reagrupa la paniculitis mesentérica y la mesenteritis retráctil; incluye dos

etapas evolutivas de inflamación no específicas del mesenterio; se desconoce su causa. La mayor parte de las veces aparece en el adulto de 50 años o más, obeso, con relación de 2:1 en hombres y mujeres.

Circunstancias del diagnóstico

Estadio de paniculitis mesentérica: dolores abdominales intermitentes, adelgazamiento. Estadio de mesenteritis retráctil: dolores abdominales permanentes, fiebre, alteración del estado general, masa palpable y complicaciones asociadas: síndrome oclusivo, insuficiencia venosa mesentérica, enteropatía exudativa.

Métodos de diagnóstico

Sospechada en el tránsito del intestino delgado (separación y angulaciones de las asas, imágenes de compresión extrínseca) y en la tomografía y resonancia magnética nuclear (masa heterogénea, mal delimitada, localizada en la raíz del mesenterio).

La confirmación es con el estudio anatomopatológico de las biopsias de la masa mesentérica al momento de la laparotomía o laparoscopia.

- En caso de paniculitis mesentérica, el mesenterio es el asiento de infiltrado de lipófagos y linfocitos; las lesiones de fibrosis son poco importantes. En caso de mesenteritis retráctil, la proliferación de fibrosis se asocia con necrosis del tejido adiposo e infiltrado inflamatorio.

Tratamiento y pronóstico

En el estadio de paniculitis mesentérica, el pronóstico suele ser favorable con tratamiento médico, corticosteroides o inmunosupresores. En el estadio de mesenteritis retráctil, la resección de las masas mesentéricas casi siempre es imposible debido al englobamiento del pedículo mesentérico. Existe riesgo de muerte.

Carcinomatosis peritoneal

Es la afección más frecuente del peritoneo. El cáncer primario es, por lo general, un adenocarcinoma (75%), cuya localización es, por orden de frecuencia decreciente, pancreática, ovárica, cólica, gástrica, esofágica, uterina, mamaria. El pronóstico es catastrófico, con promedio de supervivencia de 20 semanas, excepto en pacientes con tumores ováricos y de mama.

Circunstancias del diagnóstico

Ascitis (50%).

- De forma aislada: dolores abdominales, adelgazamiento, náuseas, vómitos, episodios suboclusivos.
- Percepción de masas peritoneales o nódulos al tacto rectal.
- Identificación de nódulos peritoneales al momento de las exploraciones morfológicas (tomografía, ecoendoscopia) en el seguimiento o en el estudio pre-terapéutico de un cáncer conocido.

Métodos de diagnóstico

Estudio bioquímico y citológico del líquido de ascitis: exudado más o menos hemorrágico, células carcinomatosas en 50 a 80% de los casos.

- Punción con aguja fina (citología y microbiopsia) de una masa tumoral.
- Laparoscopia con biopsias, después de la evacuación de la ascitis, cuando los exámenes previos resulten negativos.
- Laparotomía exploradora en caso de contraindicación de la laparoscopia y fracaso de todos los métodos precedentes.
- Búsqueda del tumor primario
- Cuando el cáncer primario se desconoce, es necesario buscar neoplasias en los ovarios, mamas, linfomas y no considerar los otros tumores, salvo cuando los síntomas lo justifican.

Tratamiento

El tratamiento sintomático comprende: paracentesis, espirolactona (150 a 600 mg al día), aspiración digestiva e inyecciones intraperitoneales de agentes esclerosantes.

- El tratamiento (reducción quirúrgica, quimioterapia general, quimioterapia intraperitoneal) depende de la naturaleza del cáncer primario y el estadio.

Mesotelioma peritoneal

Tumor primitivo del peritoneo, mucho más raro que las metástasis peritoneales, de mal pronóstico.

Circunstancias del diagnóstico

Dolores abdominales, trastornos del tránsito, alteración del estado general, fiebre, masa abdominal, ascitis, que aparecen en hombres de 60 años que estuvieron en contacto profesional durante 30 años con amianto.

Métodos diagnósticos

- Existe asbestosis torácica en 50% de los casos, signos de compresión extrínseca del tubo digestivo, masas peritoneales o ascitis clínicamente evidente o visible en el ultrasonido y en la tomografía. El líquido de ascitis es un exudado y puede ser hemorrágico; es rico en ácido hialurónico. En el examen anatomopatológico pueden identificarse células mesoteliales malignas, pero el diagnóstico citológico es difícil de establecer. La laparoscopia y, en algunos casos, la laparotomía exploradora ponen de manifiesto la peritonitis tabicada por adherencias y nódulos peritoneales de tamaño variable. Las biopsias peritoneales casi siempre permiten establecer el diagnóstico.

Complicaciones

Caquexia, ascitis recidivante, oclusión intestinal, trastornos de la coagulación (coagulación intravascular diseminada).

Tratamiento

El único interés de la cirugía es la reducción tumoral. La radioterapia es poco útil. Recientemente, la quimioterapia (doxorrubicina, cisplatino) ha demostrado resultados alentadores.

Bibliografía

1. Moreno-Mucio, Rojano M Herrera JJ, Valdovinos MA, Córdova-Villalobos JA, Domínguez L, Sánchez O. Novel surgical concept in antireflux surgery: Long-term outcomes comparing 3 different laparoscopic approaches. *Surgery* 2012; 151 (1): 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.06.024>
2. Organización Mundial de Gastroenterología. Tuberculosis del aparato digestivo. Marzo 2021. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/digestive-tract-tuberculosis/digestive-tract-tuberculosis-spanish>
3. Sánchez-Oro R, Jara-Díaz AM, Martínez-Sanz G. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: A cause of right upper quadrant abdominal pain. *Medicina Clínica (English Edition)* 2020; 154 (11): 447-52. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.01.003>
4. Graham A, Harvin G. Sclerosing mesenteritis: A rare cause of small bowel obstruction. *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10: 63-67. <https://doi.org/10.1159/000444413>
5. Huei-Wei L, Keith S. Sclerosing mesenteritis causing chylous ascites and small bowel perforation. *Am J Case Rep* 2017; 18: 696-99. <https://doi.org/10.12659/AJCR.904382>
6. He H, Zhi M, Zhang M, Huangwei Ch, Kang L, et al. Sclerosing mesenteritis: Multidisciplinary collaboration is essential for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Res* 2017; 10 (2): 50-55. <https://doi.org/10.14740/gr732w>
7. Buchwald P, Diesing L, Dixon L, Wakeman C, Dobbs B, et al. Cohort study of mesenteric panniculitis and its relationship to malignancy. *Br J Surg.* 2016; 103 (12):1727-30. <https://doi.org/10.1002/bjs.10229>

8. Chawla S, Yalamarathi S, Tagore V. An unusual presentation of sclerosing mesenteritis as pneumoperitoneum: Case report with a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (1): 11720. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.117>
9. Apostolakis S, Ioannidis A, Tsioga G, Papageorgiou K, Velimezis G. A systematic investigation of sclerosing mesenteritis through CT and MRI. *Radiology Case Reports II* 2016; 11 (4): 299-302. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2016.10.002>
10. Klasen J, Güller U, Muff B, Candinas D, et al. Treatment options for spontaneous and postoperative sclerosing mesenteritis. *World J Gastroenterol Surg* 2016; 8 (11): 761-65. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i11.761>
11. Sharma P, Yadav S, Needham CM, Feuerstadt P. Sclerosing mesenteritis: a systematic review of 192 cases. *Clin J Gastroenterol* 2017; 10: 103-11. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0716-5>
12. Watanabe T, Terai S, Tsukada T, Takeshita M, et al. Sclerosing mesenteritis mimicking metachronous peritoneal metastases from descending colon adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2017; 5: 142. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1214-4>
13. Ercan E, Aziret M, Karaman K, Bostancia B, Akoglu M. Dual mesh repair for a large diaphragmatic hernia defect: An unusual case report. *Int J Surg Case Rep* 2016; 28: 266-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.10.015>
14. Bhatt NR, McMonagle M. Recurrence in a laparoscopically repaired traumatic diaphragmatic hernia: Case report and literature review. 2016; 21(1): e20421. <https://doi.org/10.5812/traumamon.20421>
15. Sasse KC, Warner DL, Ackerman E, Brandt PAC. Hiatal hernia repair with novel biological graft reinforcement. *JSLs* 2016; 20 (2). <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00016>
16. Chand CG, Thackeray L. Laparoscopic hiatal hernia repair in 221 patients: Outcomes and experience. *JSLs* 2016; 20 (1): e2015.00104. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2015.00104>
17. Tam V, Winger DG, Nason KS. A systematic review and meta-analysis of mesh versus suture cruroplastic in laparoscopic large hiatal hernia repair. *Am J Surg* 2016; 211 (1): 226-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.07.007>

Capítulo 15

Enfermedades sistémicas y del aparato digestivo

JUAN FRANCISCO JAVIER RIVERA RAMOS

Enfermedades endocrinas

Tumores y síndromes carcinoides digestivos

Los tumores carcinoides son malignos, de evolución lenta, provenientes de las células enterocromafines. Las localizaciones extradigestivas son raras (ovarios, bronquios, timo). En 90% de los casos la localización es digestiva: intestino delgado (22%, sobre todo íleon), apéndice (44%), recto (19%), colon (2.6%), gástrica (2.7%), pancreática o biliar.

- El sistema neuroendocrino, basado principalmente en células enterocromafines, está compuesto de células que se extienden a través de varios órganos, incluidos los pulmones y el sistema digestivo. Se denominan células neuroendocrinas porque tienen características similares a las células nerviosas y endocrinas. Para comunicarse con otros órganos las neuronas utilizan impulsos eléctricos para tras-

mitir señales. Las células endocrinas, como las de la tiroides y el páncreas, se componen de glándulas que secretan hormonas, principalmente tiroideas e insulina. Los tumores del sistema enteral neuroendocrino explican cerca de 2% de todos los cánceres y pueden clasificarse en tumores endocrinos pancreáticos o carcinoides. Cada año se diagnostican alrededor de 12,000 casos de tumores carcinoides. Con mayor frecuencia aparecen en la vía gastrointestinal (esófago, estómago, intestinos) y se piensa que regulan la digestión, donde controlan la secreción de enzimas digestivas y la motilidad intestinal. El 30% de los tumores carcinoides se ubica en los pulmones. Los tumores carcinoides se originan de tejidos finos que producen hormonas. Muchos de los efectos secundarios de los tumores carcinoides se relacionan con secreción inadecuada de varios compuestos al torrente sanguíneo. Los tumo-

res carcinoides son más frecuentes en mujeres, con una relación aproximada de 2.5 por cada 100,000 personas.

- El síndrome carcinoide es el conjunto de síntomas vinculados con la secreción de esos tumores, de mediadores humorales: 5-hidroxitriptofano (5HT) y sus metabolitos: serotonina, histamina, bradiginina, prostaglandinas, motilina, calcitonina, sustancia P. Los tumores carcinoides que derivan del intestino primitivo medio secretan, sobre todo, serotonina y algunas veces 5HT. Los del intestino primitivo anterior, 5HT e histamina y los del intestino primitivo posterior, algunas veces 5HT.

Posibles cuadros clínicos

Rubor, telangiectasia y diarrea. El rubor aparece en aproximadamente 85% de las personas con síndrome carcinoide. Lo más común es el rubor en la cara, aunque también puede aparecer en el tronco, donde origina un aspecto rojizo o púrpura en la piel. Los episodios de rubor casi siempre duran alrededor de 30 segundos, aunque también los hay de 30 minutos. Se originan por la secreción de taquicinina o histamina por el tumor carcinoide. La taquicinina más común es la sustancia P, que es un vasodilatador potente. Las telangiectasias o venas con forma de telaraña pueden aparecer en la cara o el cuerpo de las personas que han tenido tumores carcinoides durante varios años. Se localizan en la nariz o el labio superior y casi siempre son púrpuras. En 80% de las personas con síndrome carcinoide la diarrea puede ser extremadamente acuosa y explosiva, y acompañarse de calambres y dolor abdominal. La severidad de la diarrea es variable, solo algunas veces al día o, incluso, 30 veces o más al día; se relaciona con la secreción de serotonina por el tumor carcinoide.

Taquicardia e hipotensión arterial. La vasodilatación puede conducir a taquicardia e hipotensión arterial por acción de la bradiginina o por insuficiencia cardíaca. Las altas concentraciones de serotonina resultan en fibrosis valvular, de predominio derecho, sobre todo cuando hay metástasis hepáticas.

Broncoespasmo. Aparece en 10-20% de los pacientes con síndrome carcinoide, quizá causado por la bradiginina y serotonina.

Pelagra. Suele asociarse con la deficiencia de ácido nicotínico que, a su vez, conduce a la deficiencia de triptófano. Éste, normalmente se utiliza para elaborar la serotonina. En el síndrome carcinoide el triptófano se convierte en serotonina porque sus concentraciones disminuyen al punto donde la pelagra puede ocurrir. Se manifiesta con dermatitis

escamosa, estomatitis, glositis, diarrea y confusión mental que pueden resultar en demencia.

Circunstancias del diagnóstico

Aparece en alrededor de 5% de las veces en que coexisten tumores embriológicamente derivados del intestino primitivo medio, con metástasis hepáticas o voluminosas masas ganglionares mesentéricas, que con frecuencia facilitan el diagnóstico desde el estadio clínico:

- Debe tomarse en cuenta una primera fase, la existencia de los de síntomas paroxísticos: rubores aislados en 15% de los casos, taquicardia paroxística, hipotensión arterial, disnea asmátiforme, accesos de diarrea motriz durante los rubores en 58% de los casos.

En la segunda fase se agregan síntomas paroxísticos (rubores, sobre todo) y permanentes:

- Diarrea crónica de tipo motor, algunas veces enmascarada por diarrea abundante de tipo secretor, aislada en 15% de los casos.
- Manifestaciones cutáneas: telangiectasias, eritrocianosis, edemas e hiperqueratosis.
- Artropatías inflamatorias.
- Insuficiencia tricuspídea que evoluciona hacia insuficiencia cardíaca derecha; se observa en 33% de los casos después de un largo periodo evolutivo.
- Fibrosis mesentérica, que puede complicarse con infarto mesentérico, y con síndrome doloroso abdominal preponderante.
- **Síndrome tumoral:** hepatomegalia nodular, masa intrabdominal por adenopatías mesentéricas, complicaciones casi siempre quirúrgicas del tumor primitivo (invaginación o hemorragia intestinal, infarto mesentérico).
- **Hallazgo fortuito.** Al practicar el examen histopatológico del apéndice vermiforme, resecado por apendicitis o en el trascurso de un estudio de colonoscopia y, ocasionalmente, en los estudios de imagen tridimensional (colotomografía).

Métodos de diagnóstico

Síndrome carcinoide. Existe elevación de la serotonina plasmática o urinaria, casi siempre acompañado de su metabolito urinario: el ácido 5 hidroxindolacético (5HIAA). La sensibilidad de su dosificación combinada, y si es necesario repetida, es cercana a 1, pero su especificidad no es más que de 0.8. Los derivados metabólicos (HIDA y PIPIDA) también pueden detectarse para aumentar la posibilidad del diagnóstico certero.

En caso de síndrome carcinoide, y en ausencia de masa tumoral hepática o abdominal, buscar un tumor mediastinal, bronquial u ovárico.

En caso de hallazgo fortuito de un tumor carcinoide apendicular: apendicectomía si la lesión es menor de 2 cm de diámetro y no invade el meso. De no ser así, hemicolectomía derecha y, eventualmente, resección parcial del ileon, complementaria con curetaje ganglionar.

Síndrome tumoral

Si coexiste un síndrome carcinoide habrá que buscar:

Metástasis hepáticas mediante estudios de imagen. Ultrasonografía, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones o gammagrafía hepato-pulmonar. Puede hacerse una punción diagnóstica guiada por alguno de los métodos de gabinete mencionados, para establecer la tipificación citológica y microbiopsia dirigidas o de las adenomegalias mesentéricas (tomodensitometría).

Tumor primitivo. Sobre todo en el intestino delgado utilizar otros métodos de diagnóstico por imagen: tránsito intestinal, endoscopia alta y baja, enteroscopia, cápsula endoscópica, arteriografía mesentérica superior.

- En otros órganos digestivos puede utilizarse el ultrasonido transendoscópico o ecoendoscopia.
- En los órganos extradigestivos, como ovarios, timo y bronquios mediante TAC de tórax, o gammagrafía, que pueden ocasionar un síndrome carcinoide, sin metástasis hepáticas.
- Cuando no se encuentra ningún tumor, a pesar de una fuerte sospecha diagnóstica, está indicada la gammagrafía con marcadores radionucleares, es decir: meta-yodo-bencil-guanidina marcada con yodo 131, con una sensibilidad de 45 a 65% y especificidad cercana a 1.

En ausencia de síndrome carcinoide habrá que buscar:

- **Metástasis hepáticas:** en caso de síndrome de masa hepática son decisivos el citodiagnóstico y las microbiopsias guiadas.
- **Tumor primitivo:** aspecto macroscópico y examen histológico del tumor descubierto en las circunstancias descritas.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome carcinoide es sintomático y etiológico:

- Se indican antagonistas de la serotonina, activos en: rubor, disnea asmátiforme y diarrea: metisergida 0.20 mg cada tercer día, por vía oral o intravenosa. Si bien el tratamiento más indicado son los antihistamínicos H1, más o menos activos en rubor y disnea, existen nuevas opciones de tratamiento, como: imatinib, que en algunos casos es una solución terapéutica definitiva. Es necesario recordar que existen enfermedades asociadas con el síndrome carcinoide, incluido el tipo I de la neoplasia endocrina múltiple (MEN, por sus siglas en inglés), el síndrome de Zollinger-Ellison, la gastritis atrófica, y los teratomas ováricos. Los estudios recientes sugieren que la cantidad de casos de tumores carcinoides diagnosticados en un año tiene un incremento anual de 6%, aunque es confuso saber porqué está sucediendo esto. En estos casos es de gran utilidad el imatinib, en especial en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal.
- Enlentecedores del tránsito, activos en diarrea: loperamida.
- Octreotida: activa en el conjunto de manifestaciones a dosis frecuentemente elevadas, posible taquifilaxia (100 a 800 µg durante 2 días, por vía subcutánea).
- Tratamiento quirúrgico en caso de fibrosis cardíaca.
- Tratamiento del síndrome tumoral:
 - Reducción quirúrgica del tumor primitivo y de las metástasis hepáticas, si se localizan y pueden enuclearse
 - Cuando las metástasis son difusas y el tumor primitivo no es detectable o asintomático, está indicada la quimioembolización arterial hepática. La eficacia de la quimioterapia general (5FU, estreptozotocina, cisplatino, adriamicina, interferón alfa) es modesta. En caso de fracaso en un paciente joven, con lenta progresión tumoral, plantear la posibilidad del trasplante de hígado.

Cólera endocrino

Enfermedad rara debida a la secreción exagerada de mediadores humorales, sobre todo péptido intestinal vasoactivo, por un tumor pancreático insular (85%), o extrapancreático, como: ganglioneuroma, ganglio-

neuroblastoma, feocromocitoma (15%) o por hiperplasia langhershiana de células no beta (2%). En caso de tumor, el criterio de malignidad (50 a 60%) no es histológico, sino representado por la metástasis o émbolos vasculares de células tumorales.

Circunstancias del diagnóstico

Diarrea crónica profusa, de tipo secretor, que evoluciona por brotes, con hipocalcemia constante y, en ocasiones, hipercalcemia.

- Manifestaciones dermatológicas (rubores 23%, pigmentación 13%).
- Hepatomegalia metastásica (13%).

Elementos del diagnóstico

Eliminar la toma clandestina de laxantes.

- Confirmar la hipersecreción de péptido intestinal vasoactivo (plasmático superior a 50 pmol/L en 90% de los casos) y, eventualmente, de catecolaminas. Es frecuente la secreción adicional de otros péptidos.
- Búsqueda del tumor o de las metástasis. Por lo general, se descubre en el tumor de gran tamaño y muy vascularizado, lo mismo que en metástasis hepáticas por tomografía abdominal y arteriografía celiomesentérica. Hoy día, la ecoendoscopia de páncreas es un examen muy sensible. La gammagrafía con Indio 111, DTA-D-fenil 1 octreotida, que visualiza el tumor primitivo y las eventuales metástasis, permite prever la respuesta al tratamiento con octreotida. Si las catecolaminas están elevadas hay que buscar un tumor simpático.

Tratamiento sintomático

Corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos.

- Octreotida de somatostatina (análogo sintético de somatostatina) 100 a 300 µg durante 2 o 3 días por vía subcutánea. El escape terapéutico es raro y puede ser reversible después de la suspensión momentánea del tratamiento.

Tratamiento etiológico

Tumor pancreático: resección completa del tumor.

- **Hiperplasia pancreática:** pancreatomectomía subtotal, de izquierda a derecha.
- **Metástasis hepáticas:** quimioembolización arterial hepática. El tratamiento con estreptozotocina-5FU, por interferón alfa, solo o combinado con los precedentes se ha relacionado con recidiva después del fracaso con somatostatina.

Cólera endocrino con péptido intestinal vasoactivo normal: en ausencia de un tumor identificable el diagnóstico de hiperplasia insular de células no beta y su tratamiento se aceptarán con gran prudencia, después de la eliminación formal de una enfermedad por laxantes.

La octreotida puede originar taquifilaxia y ceder con la interrupción provisional del tratamiento.

Glucagonoma

Enfermedad rara, debida a hipersecreción de glucagón por un tumor pancreático de células alfa. Afecta a sujetos de uno y otro sexo, alrededor de los 60 años. La diarrea crónica es rara. En general, el diagnóstico es fácil de establecer frente a un cuadro de adelgazamiento, diabetes y eritema necrótico migratorio.

Circunstancias del diagnóstico

Eritema necrótico migratorio (68 a 84%) caracterizado por necrosis superficial de la epidermis en los puntos de fricción, recurrente y pruriginoso.

- Adelgazamiento (96%) incluso superior a 20 kg.
- Diabetes (87%).
- Manifestaciones tromboembólicas (24%).
- Diarrea crónica (15%).
- Síndrome tumoral: en 50% de los casos existen metástasis hepáticas al momento del diagnóstico.

Elementos del diagnóstico

Confirmar la hipersecreción de glucagón: glucagonemia superior a 1000 pg/mL (normal menor de 150) en 90% de los casos, con una proporción importante de proglucagón.

- **Búsqueda del tumor o metástasis:** el tumor suele ser pancreático, único, de gran tamaño (más de 3 cm en 80% de los casos), visualizado en la TAC o en la ecoendoscopia. Casi siempre es maligno (80%). Por lo general, al momento del diagnóstico 1 de cada 2 casos tiene metástasis hepática. La gammagrafía con octreotida marcada puede ayudar al diagnóstico de un pequeño tumor primitivo o de metástasis.

El glucagonoma es un síndrome raro, pero en general sencillo de establecer su diagnóstico.

Las perfusiones de aminoácidos y las inyecciones de octreotida son tratamientos sintomáticos muy eficaces.

Diagnóstico diferencial

- **Hiper glucagonemias no tumorales:** diabetes, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática, estados catabólicos graves, hiper glucagonemia familiar.
- Secreción asociada de otros péptidos, que puede confundir el diagnóstico, por ejemplo: insulina, péptido P (50%), somatostatina (66%) y gastrina (30%).

Tratamiento sintomático

Corrección del hipercatabolismo azoado mediante perfusiones de aminoácidos o inyecciones subcutáneas de octreotida.

Tratamiento etiológico

Resección quirúrgica, incluso parcial del tumor, quimioterapia con dacarbazina en caso de metástasis.

Somatostatinoma

Enfermedad muy rara debida a la secreción exagerada de somatostatina por proliferación tumoral, benigna o maligna, de células D pancreáticas o duodenales. Afecta, sobre todo, a hombres en la década de los 50 años.

Circunstancias del diagnóstico

Asociación con: esteatorrea, diabetes y litiasis vesicular.

- Síndrome tumoral clínico o morfológico.

Elementos del diagnóstico

Confirmar la hipersecreción de somatostatina. La somatostatina plasmática es de 10 a 50 veces lo normal.

- Búsqueda del tumor y de sus metástasis: la localización primaria puede ser pancreática (56%) o duodenal (42%). El examen morfológico más útil es la ecoendoscopia. La gammagrafía con octreotida marcada puede ser útil.

En dos tercios de los casos existen metástasis al momento del diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La elevada concentración de somatostatina plasmática se ha descrito en casos de gastrinoma, cáncer medular de la tiroides, feocromocitoma y cáncer pulmonar de células pequeñas.

Tratamiento sintomático

Corrección de la hiperglucemia.

Tratamiento etiológico

Resección quirúrgica del tumor, quimioterapia en caso de metástasis (5FU, estreptozotocina).

Mastocitosis digestiva

Afección rara, causada por la desgranulación de los mastocitos, con diversas manifestaciones; las cutáneas son las más frecuentes y de predominio en la infancia. La urticaria pigmentosa y la forma más agresiva y maligna es la leucemia mastocítica, cuyos síntomas se relacionan con la liberación de histamina y otros neuromedadores humorales por los mastocitos: heparina, prostaglandina D, serotonina, ácido hialurónico, leucotrieno C4, factor activador de las plaquetas y el factor de necrosis tumoral alfa. Existe daño digestivo en 50% de los casos de mastocitosis sistémica. Con frecuencia se asocia con daño cutáneo (prurito, rubor, urticaria pigmentaria). Los factores desencadenantes pueden ser fármacos y la exposición a los rayos X.

Circunstancias del diagnóstico

Bulbitis o úlcera duodenal (50%) por hipersecreción ácida gástrica.

- Síndrome moderado de malabsorción (30%) por infiltración a la lámina propia por los mastocitos.
- Diarrea secretora, quizá por secreción de prostaglandinas D2.
- Hepatomegalia (50 a 70%) con hipertensión portal en las formas graves.

Medios de diagnóstico

Las biopsias cutáneas, óseas y algunas veces las biopsias del intestino delgado, permiten el diagnóstico de certeza.

Tratamiento

Se han propuesto diversos tratamientos para las manifestaciones digestivas, con resultados variables: antihistamínicos H1 y H2, cromoglicato de sodio, corticoides.

Afecciones tiroideas

Hipertiroidismo

En la evolución del hipertiroidismo se han descrito numerosos síntomas digestivos asociados de manera diversa y en algunos casos puede revelarse la enfermedad:

- Disfagia por miopatía del esófago.
- Gastritis atrófica (enfermedad de Biermer) por disfunción inmunitaria.
- Anomalías histológicas del intestino delgado, con edema de la mucosa, sin atrofia vellositaria.
- Tránsito orocecal acelerado responsable de diarrea en 15 a 20% de los casos, sensible a la loperamida.
- Esteatorrea, a veces muy importante en 25 a 60% de los casos, en la que la aceleración del tránsito no es parcialmente responsable. El consumo abundante de grasas es necesario, pero no suficiente.
- La tendencia al estreñimiento sucede, incluso, en 30 a 40% de los casos.

Hipotiroidismo

Origina diversos síntomas digestivos:

- Reflujo gastroesofágico y esofagitis por daño a la motilidad esofágica y del cardias.
- Dispepsia funcional asociada, en ocasiones, con bezoares por alteraciones en la motilidad gástrica, que a su vez altera los reflejos de acomodación gástrica.
- Pseudoobstrucción (síndrome de megaduodeno), incluso, íleo del intestino delgado.
- Enlentecimiento de la velocidad del tránsito colónico, con estreñimiento intenso, fecaloma, vólvulo del sigmoides, posible prolapso rectal y excepcionalmente megacolon.

La alteración del tránsito intestinal, estreñimiento o diarrea motriz pueden ser la causa del hallazgo de hipertiroidismo, particularmente cuando coexisten pocos síntomas.

La esteatorrea del hipertiroidismo cede con la reducción de la ingesta de grasas, hasta que se inicia el tratamiento etiológico.

Afecciones neurológicas

Diabetes

México es uno de los países con más diabéticos, por eso el control adecuado de la glucemia y las hiperlipidemias asociadas con diabetes ayuda al mejor funcionamiento digestivo y, viceversa, si hay buena motilidad gastrointestinal habrá un buen control de la glucemia.

- En el curso de la diabetes se describen numerosos síntomas digestivos, sobre todo en la variedad insulino-dependiente. En estas alteraciones participan dos mecanismos fisiopatológicos, sin que sea aún posible establecer la parte de cada uno: a) el daño al sistema nervioso vegetativo y las alteraciones por microangiopatía. b) La hiperglucemia, por sí misma, ha estado implicada en ciertas anomalías.
- El daño al sistema nervioso vegetativo se asocia, habitualmente, con daño al sistema nervioso periférico, que debe ser sistemáticamente investigado a la menor sospecha de neuropatía autónoma diabética (abolição de reflejos osteotendinosos, alteraciones en la sensibilidad profunda, electromiografía). La neuropatía autónoma digestiva es excepcionalmente aislada y se acompaña, casi siempre, de manifestaciones extradigestivas accesibles al interrogatorio y al examen clínico (hipotensión ortostática, disuria, alteraciones en la eyaculación, etc.). Las manifestaciones digestivas pueden ser parciales e intermitentes.

La gastroparesia del diabético es la más frecuente y puede alterar el control glucémico.

La diarrea motora diabética suele asociarse con incontinencia fecal, que es una alteración incapacitante, frecuentemente resistente al tratamiento.

Alteraciones esofágicas

Alrededor de 80% de los pacientes diabéticos con neuropatía autónoma o periférica tiene anomalías motrices, casi siempre asintomáticas (anomalías del peristaltismo esofágico, disminución de la presión en reposo del esfínter esofágico inferior). La candidiasis esofágica es más frecuente en estos pacientes.

Alteraciones gástricas

Las alteraciones motoras gástricas pueden ser clínicamente latentes, pero diagnosticadas mediante gammagrafía digestiva y, en particular, gástrica. Puede demostrarse enlentecimiento del vaciamiento gástrico para sólidos y líquidos, ante un desequilibrio glucémico, o ser causantes de síntomas más o menos marcados que van desde dispepsia motora discreta, hasta vómitos posprandiales reiterados que provocan adelgazamiento corporal y desequilibrio de la diabetes. En la endoscopia esofagogastroduodenal suelen encontrarse residuos alimentarios, incluso una verdadera estasis o un bezoar. El tratamiento es sintomático, mediante procinéticos (cisaprida 30 mg al día, eritromicina 750 mg al día).

- Las gastritis agudas erosivas son más frecuentes en los diabéticos insulino dependientes que en sujetos sanos. La incidencia de gastritis crónicas atróficas también es elevada.

Alteraciones del intestino delgado

Las alteraciones motoras producen más síntomas que las esofágicas y gástricas; la diarrea puede asociarse con esteatorrea. Los mecanismos de la diarrea son variados:

- **Aceleración del tránsito intestinal** (25%) asociada con tránsito colónico rápido. Se trata con enlentecedores del tránsito, como loperamida (2 a 12 tabletas al día).
- **Colonización bacteriana crónica del intestino delgado**, secundaria a la disminución de la velocidad del tránsito intestinal (10 a 50%), que se trata con antibióticos y un procinético (cisaprida).

- **Insuficiencia hepática exocrina por pancreatitis crónica**, responsable de la diabetes. Su tratamiento es con enzimas. La enfermedad celiaca es más frecuente en individuos diabéticos que en la población general y debe investigarse en cualquier paciente con esteatorrea, aunque no siempre encuentra explicación.

Alteración colónica

Las alteraciones motoras consisten en enlentecimiento acompañado de estreñimiento; puede ser intenso y de difícil tratamiento, por esto sobrevienen las complicaciones, como aceleración con diarrea o, incluso, con la alternancia de ambas.

- La incontinencia fecal es frecuente, sobre todo cuando se agrega diarrea.

Enfermedad de Hirschprung del adulto

Es una alteración rara, que la mayor parte de las veces se diagnostica a edad temprana. Es una malformación congénita familiar de mayor predominio en hombres; se define por la ausencia de células o ganglios neurales en los plexos de Meissner y Auerbach. El sitio de mayor afectación es el recto sigmoideos en 80% de los casos, aunque puede extenderse a la parte izquierda del colon, incluso a su totalidad.

- La aparición en la edad adulta es excepcional y el diagnóstico suele establecerse al nacimiento, frente a una eliminación insuficiente y retardada del meconio.

Circunstancias del diagnóstico

Estreñimiento crónico y severo en un adulto joven, que puede acompañarse de episodios de falsa diarrea, antecedentes de fecaloma y algunas veces de laparotomía por síndrome oclusivo. El abdomen suele estar distendido, con meteorismo importante.

- Dilatación aérea importante del colon, asociada con rectosigmoideos de calibre normal, desprovisto de gas en la placa simple de abdomen.
- En el colon por enema, a partir del margen del ano, existe una zona rígida que no distiende, seguida de una distensión mayor proximal, con aspecto de megacolon.

Medios de diagnóstico

La manometría anorrectal pone en evidencia la ausencia de reflejo rectoanal inhibitor, anomalía característica de la enfermedad de Hirschprung.

- El examen anatomopatológico, mediante biopsia profunda (mucosa y submucosa) de la parte baja del recto, muestra la ausencia de células ganglionares de los plexos nerviosos y aumento importante de la actividad acetilcolinérgica.

Tratamiento

Siempre es quirúrgico, con resección de la zona aganglionar, con restablecimiento de la continuidad mediante el descenso del colon normalmente innervado a la parte alta del canal anal (cirugía de Duhamel).

Forma clínica

Aganglionosis ultracorta, limitada al canal anal. El recto se encuentra dilatado.

Alteraciones dermatológicas

Erupciones bulosas

Muchas enfermedades dermatológicas se acompañan de localizaciones digestivas. En el grupo de las erupciones bulosas las lesiones digestivas asociadas son las más frecuentes.

Dermatitis herpetiforme

Los pacientes con enfermedad celíaca suelen tener manifestaciones cutáneo-mucosas raras; es más frecuente en pacientes con síndrome de malabsorción. Por el contrario, en caso de dermatitis herpetiforme, en promedio 80% de los pacientes tienen, en el examen histológico del intestino delgado proximal, lesiones comparables a las de la enfermedad celíaca, pero generalmente de intensidad más moderada, repartidas por placas y sin manifestación clínica. La relación entre ambas enfermedades se encuentra aún en estado descriptivo: frecuencia comparable a la de los antígenos HLA-B8, DR3, DR7 y Dqw2, 4 y 8 y anticuerpos antiendomiso (sensibilidad superior a 0.95% en ausencia de tratamiento, especificidad casi absoluta), mejoría e incluso desaparición de las lesiones intestinales y cutáneas con el régimen sin gluten. Este régimen está indicado en caso de intolerancia a la disulfona o de mal control de la dermatitis herpetiforme por ésta.

Epidermolisis bulosa

Origina ampollas cutáneo-mucosas, desencadenadas por traumatismos que evolucionan como ulceraciones y después como lesiones cicatriciales. En

A los pacientes con dermatitis herpetiforme, con atrofia vellositaria asintomática, no debe prescribirseles régimen sin gluten.

el esófago, el síndrome habitual es la disfagia, en la fase aguda y durante las complicaciones cicatriciales (estenosis diafragmática). La afectación anal se traduce, esencialmente, en estreñimiento terminal. El tratamiento es en la fase aguda con corticosteroides asociado, en ciertos casos, con asistencia nutricional parenteral. En la fase crónica con tratamiento endoscópico (dilatación) o quirúrgico.

Pénfigo vulgar y penfigoide buloso

Las lesiones son idénticas a las descritas en el trascurso de la epidermolisis bulosa, pero sobrevienen fuera de todo traumatismo. La frecuencia de lesiones esofágicas y anales es menor.

Edema angioneurótico hereditario

Es una enfermedad de transmisión autosómica dominante que se caracteriza por déficit del inhibidor de la C1 esterasa. Durante los brotes, las manifestaciones extradigestivas se asocian con edema de la cara y de las extremidades, de las vías aéreas superiores e inferiores. La infiltración edematosa de las mucosas digestivas provoca náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea acuosa (22%). Los esteroides anabolizantes tienen efecto preventivo.

Otras afecciones cutáneas

Se asocian o pueden asociarse con lesiones cutáneas, principalmente poliposis y tumores benignos y malignos.

- Síndrome de Peutz Jeghers: poliposis intestinal con máculas “café con leche” periorales y gingivales.
- Síndrome de Cronkhite-Canadá: poliposis intestinal asociada con alopecia, onicolisis e hiperpigmentaciones mucosas.
- Enfermedad de Degos: causa isquemia y perforaciones intestinales. Papulosis atrófica maligna por vasculitis endovascular que en el aparato digestivo provoca infartos de la mucosa intestinal.
- Síndrome de Kaposi: sarcoma frecuentemente asociado con sida activo, con tumoraciones en la piel y mucosas, como la anorrectal.

- Melanoma maligno: tumor de los melanocitos en la piel y de otros órganos, como los pulmones y el hígado; en estos casos las metástasis digestivas son frecuentes.
- Acantosis nigricans: síndrome paraneoplásico que revela, en primer lugar, la existencia de cáncer gástrico.
- Esclerodermia: puede afectar todo el tubo digestivo, sobre todo el esófago asociado con síndrome de CREST.

Enfermedad de Behçet

Es un padecimiento raro, que afecta particularmente a individuos de sexo masculino, originarios de la región del Mediterráneo, debido a una vasculitis leucocitoclástica, definida por la asociación de aftosis bucogenital con manifestaciones sistémicas; las más frecuentes son: oculares, cutáneas, articulares, nerviosas y vasculares. Puede afectar los ojos y asociarse con sialorrea por disfagia.

El entero-Behçet, de frecuencia no determinada, sobreviene después de manifestaciones extradiigestivas; es de mal pronóstico.

Circunstancias del diagnóstico

Úlceras esofágicas, únicas o múltiples, de topografía variable.

- Úlceras intestinales, sobre todo de localización ileocecal, múltiples, muy profundas, frecuentemente manifiestas. Peritonitis secundaria a perforación que simula a la enfermedad de Crohn.
- Las úlceras anorrectales son excepcionales.

Medios de diagnóstico

El diagnóstico casi siempre se conoce al momento de su aparición (**Cuadro 15.1**). Solo las biopsias profundas de la pared digestiva muestran las lesiones evocadoras cuando se asocian con lesiones que pueden afectar la serosa, con infiltrado inflamatorio de linfocitos y polimorfonucleares, y por lesiones vasculares de tipo tromboflebitis y engrosamiento de la íntima de las pequeñas arterias.

Tratamiento

Inmunosupresor e inmunoterapia en función de las manifestaciones extradiigestivas.

El diagnóstico entre entero-Behçet y la enfermedad de Crohn suele ser difícil de establecer debido a la similitud de las lesiones digestivas y extradiigestivas.

En la enfermedad de Behçet la aftosis afecta el escroto y en la enfermedad de Crohn el pene.

Escleroderma

Enfermedad que en 95% de los casos afecta al tubo digestivo, asintomática en la mitad de los casos. Fundamentalmente es responsable de alteraciones motoras, por atrofia de la musculatura lisa e infiltración colágena de la pared (50% de los casos).

Circunstancias del diagnóstico

Localización esofágica (80%): disfagia, reflujo gastroesofágico con esofagitis severa.

- Localización gástrica (10%): dispepsia de tipo motor.
- Localización intestinal (50%): pseudoobstrucción, malabsorción, enteropatía exudativa, y colonización bacteriana crónica.
- Localización colorrectal y anal: estreñimiento difícil de tratar, incontinencia fecal.

Medios de diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por los resultados de investigaciones digestivas:

- **Manometría esofágica:** disminución del tono del esfínter esofágico inferior, de la amplitud y coordinación de las contracciones peristálticas de los dos tercios inferiores del esófago.
- **Manometría del intestino delgado:** disminución y luego desaparición de la fase III del complejo motor migrante.
- **Tránsito intestinal:** dilatación intestinal predominantemente en el intestino delgado, con niveles líquidos, sin obstáculo mecánico, alteración del relieve mucoso.
- **Panendoscopia, colon por enema y colonoscopia:** desaparición de las haustras cólicas, pseudodivertículos de cuello largo.
- **Manometría anorrectal:** anomalías selectivas del esfínter interno.

Cuadro 15.1. Criterios diagnósticos del estudio de la enfermedad de Behçet (según A Hmza, K Ayed, A Zribi).

Úlcera bucal recurrente	Aftosis menor, aftosis mayor o ulceración herpetiforme observada por un clínico o por el paciente y que aparece al menos 3 veces en 12 meses.
Más de 2 criterios	Aftosis o cicatriz escrotal observada por un clínico o por el paciente
Úlceración genital recurrente	
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior o hialitis en el examen con la lámpara de hendidura; o vascularitis retiniana observada por un oftalmólogo
Lesiones cutáneas	Eritema nodoso observado por un clínico o el paciente, pseudofoliculitis, o lesiones papulopustulosas; o nódulo acneiforme observado por un clínico fuera de la adolescencia y de tratamiento con corticoesteroides
Prueba patérgica	Leída por un clínico entre las 24 y 48 horas

- Diagnóstico de certeza, en caso de asociación de la alteración digestiva con una cutánea o síndrome de CREST o positividad de los anticuerpos antinucleares (anticentrómeros, antinucleolares, anti-troponina I).

Diagnóstico diferencial

Ninguna de estas anomalías digestivas es específica de esclerodermia; estas pueden observarse en el curso de otras enfermedades sistémicas, como la enfermedad mixta del tejido conectivo y lupus eritematoso diseminado.

Tratamiento

Es sintomático para las manifestaciones digestivas:

- Bloqueadores H₂ de la histamina o, sobre todo, inhibidores de la bomba de protones; ocasionalmente la combinación de ambos, en caso de reflujo gastroesofágico o esofagitis.
- Procinéticos (cleboprida a la dosis de 0.25 mg cada 8 horas; cinitaprida 1 mg cada 8 horas, eritromicina 750 mg al día) en caso de alteraciones motoras gástricas, del intestino delgado o cólicas.
- Tratamiento secuencial con antibiótico en caso de colonización bacteriana crónica del intestino delgado.
- Octeótrida (100 µg en inyección subcutánea).
- Asistencia nutricional, enteral y si fuera necesario por vía parenteral o enteral, en caso de intolerancia alimentaria total, con desnutrición.
- Inmunosupresores.

Lupus eritematoso diseminado

Las manifestaciones gastrointestinales del lupus eritematoso diseminado son frecuentes (40%) y

representan padecimientos de pronóstico variable. Rara vez son iniciales y, en la mayoría de los casos debidas a lesiones de vascularitis.

Circunstancias del diagnóstico

Anorexia, náuseas, vómitos (11 a 53%), casi siempre en el trascurso de un brote de la enfermedad.

- Dolores abdominales (6 a 34%). **Cuadro 15.2**
- Ascitis (10%) de mecanismo idéntico al de otro tipo de derrames (células LE).

Cuadro 15.2. Dolores abdominales y lupus (según O Meyer, MF Kahn).

Causas quirúrgicas

Infarto intestinal (vascularitis o anticoagulante circulante)
 Perforación iatrógena de úlcera duodenal
 Perforación cólica o intestinal por arteritis
 Invaginación intestinal
 Ruptura espontánea hepática, esplénica
 Pancreatitis
 Vascularitis
 Trombosis arterial (anticoagulante circulante)
 Inducida por corticoesteroides
 Inducida por azatioprina

Causas médicas

Ascitis
 Peritonitis aséptica
 Hemoperitoneo
 Enteritis regional
 Hematoma perirrenal
 Perihepatitis
 Infección intestinal, urinaria
 Fístula retroperitoneal
 Dolores referidos
 Pleuresía
 Pericarditis
 Angina de pecho e isquemias cardiovasculares en general.

En el curso de las hemopatías malignas y de los síndromes mieloproliferativos, las localizaciones digestivas secundarias casi siempre son latentes y las alteraciones digestivas de origen iatrógeno son frecuentes.

Síndrome de malabsorción por infiltración submucosa o por colonización bacteriana crónica del intestino delgado.

- Diarrea, por diferentes mecanismos: malabsorción (raro), enteropatía exudativa (isquemia), ulceraciones intestinales iatrógenas o por vasculitis.
- Disfagia.
- Hemorragia digestiva (1.5 a 6%) iatrogénica o secundaria a ulceraciones por vasculitis.

Medios de diagnóstico

En ausencia de lupus eritematoso diseminado diagnosticado, las manifestaciones digestivas iniciales son, sobre todo, del tipo de isquemia intestinal.

Las manifestaciones extradigestivas orientan el diagnóstico; éste se establece en caso de positividad de los anticuerpos antinucleares o de un anticoagulante circulante. El 97% de las personas con lupus tendrán un resultado positivo en el análisis de anticuerpos antinucleares.

Tratamiento

El tratamiento de las manifestaciones digestivas es sintomático. Las indicaciones de inmunosupresores son en función del estadio de la enfermedad sistémica, de las inmunoterapias o protectores a largo plazo, como celecoxib u otros coxibes.

Amiloidosis

Enfermedad por depósito de sustancia amiloide. El daño digestivo en el curso de una amiloidosis es frecuente (30 a 100%), pero las manifestaciones clínicas son raras. La amiloidosis se clasifica en primaria (hereditaria o senil) o secundaria, amiloidosis AA y amiloidosis AL. Los depósitos de amiloide se sitúan, sobre todo, en las paredes vasculares (isquemia, trombosis), tónicas musculares (alteraciones motoras), mucosa y submucosa (malabsorción).

Circunstancias del diagnóstico

Daño isquémico segmentario del intestino delgado o colon.

- Anomalías motrices digestivas (excepcionalmente del esófago): dispepsia, pseudoobstrucción intestinal, estreñimiento, incontinencia anal.
- Diarrea motriz por neuropatía amiloide.

Medios de diagnóstico

Examen histológico después de la coloración con rojo Congo, de biopsias rectales, por vía quirúrgica, con la pinza de Bensaude (80%), en ocasiones mediante biopsias gástricas, duodenales o yeyunales, permiten el diagnóstico certero.

- Diagnóstico etiológico:
 - En caso de amiloidosis secundarias. **Cuadro 15.3**
 - En caso de amiloidosis AL: mieloma, disglobulinemia, discrasia plasmocitaria.

El examen inmunohistoquímico solo permite afirmar el tipo de amiloidosis con la ayuda de anticuerpos específicos.

Tratamiento

En caso de amiloidosis secundaria el tratamiento es sintomático y etiológico.

Están en curso diversos ensayos terapéuticos.

Cuadro 15.3. Amiloidosis secundarias (AA)(según V Lemaire, N Belmatoug).

Infecciones

Tuberculosis, absceso pulmonar, dilatación de bronquios, osteomielitis, mucoviscidosis.

Lepra (forma lepromatosa esencialmente).

Infecciones cutáneas (inyecciones subcutáneas en los heroínómanos).

Quemaduras infectadas, infecciones recidivantes en los parapléjicos.

Esquistosomiasis, otras parasitosis.

Enfermedades inflamatorias

Artritis reumatoide; artritis reumatoide juvenil.

Espondilitis anquilosante, reumatismo psoriásico, síndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Enfermedad de Still del adulto, policondritis atrofiante.

Rectocolitis hemorrágica (CUCI).

Enfermedad de Crohn.

Enfermedad de Whipple.

Neoplasias

Cáncer de riñón

Enfermedad de Hodgkin

Enfermedades hematológicas

Síndrome urémico-hemolítico

Enfermedad poco frecuente en la edad adulta; se caracteriza por la triada de insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica, microangiopatía y trombocitopenia debida a las trombosis de los vasos submucosos y a hemorragias intramurales.

Las infecciones intestinales parecen ser la causa mayor de enfermedad: colitis hemorrágica aguda por *Escherichia coli* 0-157: H7, otras colitis agudas bacterianas. La tasa de positividad del coprocultivo es tanto más grande cuanto el examen se practique tempranamente.

Leucemias

Alrededor de 10% de los pacientes afectados por leucemias agudas o crónicas experimentan síntomas digestivos relacionados con la enfermedad hematológica y con la quimioterapia. Los síntomas se clasifican en función de su mecanismo fisiopatológico:

- Invasión digestiva por células leucémicas: oclusión intestinal, invaginación intestinal, perforación y hemorragias digestivas por úlceras mucosas y enteropatía exudativa.
- Déficit inmunitario: enterocolitis necrosante, infecciones bacterianas abdominales y perianales, infecciones oportunistas o por *Candida albicans*.
- Alteraciones de la hemostasia: hemorragia digestiva, hematoma intramural.
- Toxicidad medicamentosa: náuseas y vómitos, íleo paralítico, úlceras mucosas digestivas, colitis pseudomembranosa.

Disproteinemias

Incluso 25% de los pacientes con mieloma múltiple tiene localizaciones digestivas, casi siempre latentes, como una forma tumoral o ulcerosa. Los plasmocitomas digestivos primarios son muy raros y corresponden a linfomas de baja malignidad.

En el curso de la enfermedad de Waldstrom es posible encontrar tumores aislados o asociados con infiltración tumoral. En el aparato digestivo hay infiltración de la lámina propia y de los ganglios mesentéricos por depósitos de IgM responsables de enteropatía exudativa con acumulación de lípidos en la pared. Las anomalías de la hemostasia habitualmente descritas pueden provocar hemorragias y hematomas digestivos.

Metástasis cancerosas del tubo digestivo

Las metástasis al tubo digestivo son frecuentes y representan alrededor de 20% de los tumores digestivos (series de autopsias).

Las causas principales son: adenocarcinoma mamario, melanoma maligno y carcinoma pulmonar epidermoide. Las localizaciones más frecuentes son el estómago, duodeno, colon y esófago.

Las metástasis al tubo digestivo casi siempre son asintomáticas, por el hecho del modo frecuente de extensión de la metástasis al tubo digestivo (de afuera a dentro) y descubiertas durante la autopsia de pacientes fallecidos por la neoplasia.

En la práctica clínica se encuentran dos situaciones diferentes:

- La enfermedad metastásica es, en muchas ocasiones, la que revela la existencia de algún cáncer, ya sea por alguna cirugía de urgencia (hemorragia, perforación, oclusión) o por dolores abdominales.
- El cáncer primario es ya conocido y se busca una metástasis al tubo digestivo, durante un examen de extensión o frente a signos evocadores.
- Las exploraciones que permiten el diagnóstico son radiológicas, endoscópicas, ecoendoscópicas o tomodensitométricas.
- El tratamiento depende del estadio de la enfermedad neoplásica, del tipo y sitio del cáncer primario y de los síntomas coexistentes.

Endometriosis digestiva

La endometriosis es una enfermedad ginecológica que afecta a 15% de las mujeres en edad reproductiva. Puede haber implantes de tejido endometrial en diversos lugares del organismo, incluido el aparato digestivo, incluso en 20% de los casos. Las manifestaciones digestivas de la endometriosis son: dolor, cambios en el hábito intestinal, distensión abdominal que se exacerba en el periodo menstrual. En función de la localización del tejido endometrial en los órganos digestivos y por orden de frecuencia decreciente, se localizan en el recto, sigmoides, apéndice y encrucijada ileocecal. La invasión a la pared se hace de fuera hacia dentro y no afecta jamás a la mucosa; progresivamente existe fibrosis y adherencias, responsables de estenosis en el tubo digestivo bajo.

Circunstancias del diagnóstico

La endometriosis puede sospecharse en mujeres en etapa reproductiva (30-40 años) o en quienes re-

**La endometriosis invade el intestino de afuera hacia adentro y rara vez afecta la mucosa.
La recrudescencia pre o transmenstrual de los síntomas es excepcional.**

ciben tratamiento de reemplazo hormonal por los siguientes signos y síntomas:

- Rectorragias pre o transmenstruales (raras).
- Dolores abdominales de predominio, cólicos y pungitivos, tenesmo, estreñimiento o diarrea, sin fluctuación con el ciclo menstrual (estadio de fibrosis).
- Cuadro de apendicitis aguda, en caso de localización apendicular (3%).
- Síndrome de Koenig (dolores abdominales localizados y que incrementen su frecuencia e intensidad, con peristalsis notoria en la pared abdominal) en caso de afectación ileocecal.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico certero se fundamenta en la evidencia macroscópica o histológica de nódulos de endometriosis, en el curso de una laparotomía por estenosis rectosigmoidea idiopática.

- El diagnóstico de sospecha es cuando se palpan nódulos sensibles, de consistencia irregular, en la cara anterior del recto. Sus características varían con el ciclo menstrual; en la endoscopia se aprecian tumefacciones submucosas azuladas, frecuentemente inaccesibles a la biopsia. La ecoendoscopia está en curso de evaluación en esta indicación y parece prometedora.

Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico con resección del segmento invadido son las rectorragias masivas y los síndromes obstructivos intestinales.

- En otros casos debe intentarse el tratamiento médico con derivados de la progesterona o antagonistas de la LH-RH durante 6 a 12 ciclos.

Afecciones del sistema inmunitario

Hipogamaglobulinemia común variable

Comprende un conjunto de trastornos inmunitarios, secundarios a una anomalía de los linfocitos

B ligada al déficit de maduración o, menos frecuentemente, a anomalías en la regulación de los linfocitos T. Los plasmocitos suelen estar ausentes o considerablemente disminuidos en los órganos linfoides periféricos; es decir, en la lámina propia intestinal.

La concentración de inmunoglobulinas es variable: en IgG suele ser inferior a 3 g/L y se asocia con disminución marcada de IgA y las cifras de IgM es versátil.

Circunstancias del diagnóstico

La expresión digestiva de la enfermedad se inicia, generalmente, durante la segunda o tercera décadas de la vida y se manifiesta con alteraciones crónicas que afectan el estómago, el intestino y el colon.

- **En el estómago:** gastritis atrófica (30-50%). El cuadro clínico incluye pseudoanemia perniciosa, que puede distinguirse de la enfermedad de Biermer clásica (verdadera anemia perniciosa) por:
 - La edad relativamente joven de los sujetos.
 - La ausencia de anticuerpos anticélulas parietales y factor intrínseco.
 - La ausencia de plasmocitos en la mucosa gástrica.
 - El riesgo elevado de adenocarcinoma gástrico.
- **En el intestino delgado** coexisten dos tipos de alteraciones en al menos 60% de los casos; es necesario distinguir entre:
 - Sin atrofia vellositaria o con atrofia vellositaria parcial (diarrea hídrica, malabsorción ausente o moderada).
 - Con atrofia vellositaria total (malabsorción severa, frecuentemente secundaria a infestación por *Giardia lamblia*). En ambos casos puede haber hiperplasia folicular linfoide (60%), que puede extenderse del estómago al colon. También puede buscarse:
 - Déficit enzimático en el borde en cepillo (lactasa)
 - Infección entérica (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, Rotavirus este último sobre todo en menores de 10 años)
 - Alteraciones por colitis ulcerosa distinta de la colitis ulcerosa crónica inespecífica, que debe distinguirse de una auténtica enfermedad inflamatoria intestinal crónica asociada.

Métodos de diagnóstico

La endoscopia alta y el tránsito intestinal muestran hiperplasia nodular linfoide.

La diarrea que complica la hipogamaglobulinemia común variable casi siempre es benigna, pero crónica.

En el curso de una hipogamaglobulinemia común variable, en una gastritis atrófica, es frecuente el adenocarcinoma.

- Las biopsias digestivas suelen mostrar ausencia, aunque no constante, de plasmocitos en la lámina propia, eventuales lesiones mucosas gástricas o intestinales.
- Las biopsias del recto-colon, aun cuando endoscópicamente parezcan normales, pueden mostrar abscesos crípticos (30%).
- Si el déficit inmunitario se desconoce, estas anomalías y las otras manifestaciones eventuales de déficit inmunitario obligan a la dosificación ponderal de inmunoglobulinas séricas.

Manifestaciones asociadas

Son frecuentes las infecciones broncopulmonares (evolución a broncodilatación) o bronquiectasias, y otorrinolaringológicas, crónicas y recidivantes; no así las infecciones severas (septicemia y meningitis).

Existe riesgo relativo aumentado de: litiasis biliar, amiloidosis, insuficiencia pancreática exocrina o endocrina y de afecciones autoinmunitarias (hepatitis crónica activa, o aislada de autoanticuerpos).

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones se basa en la administración regular de gamaglobulinas por vía parenteral.

- Se requiere vigilancia endoscópica regular del estómago.
- En caso de atrofia vellositaria total, con infestación parasitaria (lamblisis), está indicado el metronidazol (1.5 g/día) y, en caso de fracaso, albendazol. La duración prolongada puede ser eficaz. Se informado algunos casos de mejoría con el régimen sin gluten o con corticoides.

Déficit electivo de inmunoglobulina A

Trastorno caracterizado por la disminución de IgA sérica a menos de 0.5 mg/L, y frecuentemente de IgA secretora intestinal, asociado con una tasa nor-

mal o aumentada de otras clases de inmunoglobulinas. La inmunidad mediada por células casi siempre es normal. La prevalencia de esta afección se estima en 1 por cada 300 a 700 habitantes. La etiología se desconoce.

Cómo sospechar el diagnóstico

Lo más frecuente es que sea totalmente asintomática.

- Los signos digestivos pocas veces son relevantes.
- Cuadro típico de enfermedad celíaca.
- Raramente, malabsorción severa, sin atrofia vellositaria, que responde más o menos bien a los antibióticos; rara vez se asocia con lamblisis.
- También es excepcional la hiperplasia folicular linfoide del intestino delgado.

Estos signos digestivos pueden asociarse con:

- Infecciones crónicas y recidivantes broncopulmonares y otorrinolaringológicas.
- Enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa, vascularitis, etc.).
- Enfermedades alérgicas y anticuerpos séricos antiproteínas alimentarias.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico se confirma mediante la dosificación ponderal de inmunoglobulinas séricas, que hay que efectuar sistemáticamente en caso de enfermedad celíaca.

- La evaluación de los pacientes sintomáticos debe comprender la búsqueda de otras clases o subclases de inmunoglobulinas y un estudio inmunohistoquímico de las biopsias del intestino delgado, que ponga en evidencia el exceso de plasmocitos de IgM que compensa la ausencia de plasmocitos de IgA.

Tratamiento

Profilaxis mediante inmunoglobulinas. No se aconseja debido a la frecuencia (25 y 40%) de reacciones anafilácticas y, sobre todo, de la ausencia de IgA secretora en las gamaglobulinas.

- En la mayoría de los casos de atrofia vellositaria el régimen sin gluten ha demostrado eficacia. En caso de atrofia vellositaria total puede intentarse un tratamiento de prueba.

La enteropatía de la carencia selectiva de IgA no se distingue, en general, de una enfermedad celiaca, fuera de la sustitución de plasmocitos de IgM e IgA en la lámina propia intestinal.

Síndrome de reacción de injerto contra huésped

La reacción de injerto contra huésped se observa, sobre todo, después de la tentativa de reconstrucción del sistema inmunitario de un paciente inmunodeficiente, con trasplante de médula ósea, hígado fetal o timo. En esta situación las células linfoides del donador generan lesiones tisulares en el receptor. Este fenómeno se observa durante la incompatibilidad en el sistema HLA de clase II, dependiente del locus D. La reacción injerto contra huésped puede ser aguda o crónica.

Circunstancias del diagnóstico

Los signos y síntomas son claros, por lo que no es difícil establecer el diagnóstico. Sin embargo, hay que distinguir la reacción de injerto contra huésped aguda, que típicamente sobreviene a las dos semanas, incluso dos meses después del trasplante, y se asocia con signos digestivos, cutáneos y hepáticos. Puede afectar todo el aparato digestivo; no obstante, las lesiones más severas se sitúan en el íleon y en el lado derecho del colon.

Los signos digestivos son:

- Diarrea acuosa, profusa, que puede ser, incluso, de 10 a 15 litros por día, acompañada de dolores abdominales bajos. Es frecuente la enteropatía exudativa severa. La afección gástrica y del intestino delgado proximal puede originar náuseas, vómitos y dolores abdominales altos. La esofagitis herpética o micótica puede ser responsable de disfagia, heces de leucocitos, hematíes y debris celulares abundantes.
- Debe investigarse cuidadosamente la sobreinfección oportunista (criptosporidiosis, citomegalovirus, micosis) porque algunas son accesibles a un tratamiento específico.

Los signos extradigestivos pueden ser:

- Prurito maculopapuloso, confluyente con descamación secundaria.

- Daño hepático de intensidad variable, de expresión puramente biológica o responsable de ictericia colestática, con o sin insuficiencia hepatocelular. La fosfatasa alcalina casi siempre está elevada (15 a 20 veces lo normal), al igual que la bilirrubina directa; también las transaminasas 10 veces más de lo normal. La biopsia hepática no siempre es necesaria para establecer el diagnóstico.

Reacción de injerto contra huésped crónica

Afecta a más de 50% de los pacientes que hayan tenido una reacción de injerto contra huésped aguda severa.

- Afecta, incluso, a 30% de los supervivientes del trasplante medular.
- La afectación al aparato digestivo concierne, preferentemente, al esófago con disfagia, odinofagia, dolores retroesternales, en relación con una estenosis fibrosa del esófago y responsable de un adelgazamiento marcado. Estas estenosis pueden verse en todos los segmentos del tubo digestivo, pero son más raras.
- El daño hepático es casi constante, con aumento de la fosfatasa alcalina (5 a 10 veces lo normal). Esta hepatopatía casi siempre es multifactorial: viral postransfusional (virus B, C, citomegalovirus), medicamentosa (azatioprina, ciclofosfamida). La insuficiencia hepatocelular, la hipertensión portal y la cirrosis son raras.
- Las manifestaciones cutáneas son: pigmentación, retracciones y síndrome esclerodermiforme.
- Se han informado poliserositis y manifestaciones oculares.

Pronóstico

El pronóstico de la reacción de injerto contra huésped aguda es grave y la tasa de decesos varía de 10-30%, principalmente debido a las complicaciones infecciosas y digestivas (peritonitis, hemorragia masiva).

Métodos de diagnóstico

En la forma aguda:

- Todos los segmentos del tubo digestivo pueden estar afectados, aunque las lesiones más graves casi siempre son el íleon y el lado derecho del colon.
- La ileoscopia muestra atrofia de la mucosa.
- Las biopsias del intestino delgado proximal o distal muestran apoptosis (necrosis de ente-

Aparece 3 a 12 meses después del trasplante o el injerto.

Las lesiones del aparato digestivo son, sobre todo, ileocólicas en la enfermedad injerto contra huésped aguda y esofágicas en la crónica.

Cuando existan signos digestivos de enfermedad injerto contra huésped aguda deberá buscarse una infección por oportunistas.

rocitos crípticos), atrofia vellositaria de grado variable e infiltración por células inflamatorias de la lámina propia. Las técnicas de inmunohistoquímica muestran que los linfocitos tienen un fenotipo CD4.

- Las biopsias rectales y cólicas, incluso tomadas en zonas endoscópicamente sanas, pueden mostrar imágenes de apoptosis, necrosis y abscesos crípticos. En la forma crónica:
- La endoscopia muestra ulceraciones del tercio superior y medio del esófago, anillos mucosos situados proximalmente, retracciones y estenosis afiladas.
- Las biopsias del esófago evidencian infiltración de la mucosa por linfocitos, neutrófilos, y eosinófilos asociada con necrosis de células malpighianas y descamación del epitelio de superficie. Puede, incluso, asociarse con fibrosis de la submucosa.
- En las dos formas, las anomalías histológicas hepáticas son frecuentemente imposibles de distinguir de las de la hepatitis crónica activa o cirrosis biliar primaria.

Tratamiento y evolución

En la forma aguda:

- El tratamiento requiere corticosteroides a dosis altas: 2 mg/kg/día por vía oral, o 1 g/m²/día en bolo de metilprednisolona, relevadas por las inmunoglobulinas antitimocitos. La ciclosporina A, sola o asociada con las inmunoglobulinas antitimocitos, tiene igualmente este propósito. La mortalidad permanece elevada (10-30%).

En la forma crónica:

- El tratamiento inmunosupresor con azatioprina y prednisona o prednisona sola puede ser eficaz.
- Las complicaciones esofágicas se tratan en forma sintomática, incluso si es necesario con dilataciones instrumentales.

Enteropatía autoinmunitaria

Inicialmente se describió en el niño y ahora también se observa en el adulto.

Circunstancias del diagnóstico

Síndrome de malabsorción.

- Atrofia vellositaria total o subtotal en la endoscopia y en las biopsias duodenales, que evocan una enfermedad celíaca.
- Resistencia al régimen sin gluten.
- Ausencia de otra causa conocida de atrofia vellositaria.

Métodos de diagnóstico

Las manifestaciones autoinmunitarias digestivas (enfermedad de Biermer, colitis inflamatorias) y extradigestivas (tiroiditis, trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de Sjögren, poliartritis anti ADN+, diabetes tipo 1) son frecuentes.

- Las lesiones histológicas, características en los órganos digestivos afectados, son la apoptosis, que afecta las células epiteliales crípticas de forma esparcida. Ésta se acompaña de afluencia de células mononucleares activadas (células T cd4 + con TCRab, receptores a la IL-2) y de aumento de la expresión de los antígenos HLA DR por los enterocitos.
- No hay déficit de la inmunidad humoral.

Tratamiento

Corticosteroides e inmunosupresores.

- El pronóstico es malo en el niño y parece ser bueno en el adulto

Manifestaciones intestinales en el curso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Los síntomas digestivos aparecen en individuos con sida; con frecuencia de 50 a 90%. La diarrea es la principal manifestación, y su carácter crónico es para ciertos autores un criterio suficiente para establecer el diagnóstico de sida en un sujeto VIH+. La frecuencia y gravedad del daño digestivo se relaciona con déficit inmunitario del huésped, que permite a los microorganismos patógenos, frecuentemente oportunistas, expresar su virulencia. El daño digestivo por caquexia es, por sí mismo, un factor agravante de la inmunodepresión.

Generalidades

Los síntomas y signos clínicos sugieren, raramente, una causa específica y las exploraciones funcionales intestinales (prueba a la D Xylosa y de Schilling, grasas fecales) casi siempre están alteradas, pero no tienen interés. Los exámenes radiológicos no tienen ninguna especificidad.

- El propósito principal es la identificación rápida del agente infeccioso, cuando existe un tratamiento específico (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Herpes simple* y *Citomegalovirus*).
- En los homosexuales también debe sospecharse: *E. histolytica*, *G. lamblia*, *Chlamydia* sp, espiroquetas).
- Las infecciones por múltiples gérmenes son la regla y, en ocasiones, es difícil establecer una relación de causa-efecto entre el germen y los síntomas observados. La penetración tisular por un agente infeccioso parece ser el mejor signo de patogenicidad.
- Cuando la encuesta etiológica es negativa algunas veces es útil recurrir a un tratamiento antibiótico empírico con trimetoprima-sulfametoxazol (generalmente mal tolerado) o fluoroquinolonas.

Conducta a seguir en pacientes con diarrea en el curso del sida

La tasa de T4 permite, de inicio, orientar el estudio etiológico (T4 entre 150 y 200/ μ L: Kaposi, linfoma, criptosporidiosis; T4 menor de 100: micobacteriosis atípica, microsporidiosis; T4 menor de 50: citomegalovirus). Las exploraciones deben efectuarse por etapas; se inicia con los exámenes más simples y menos invasivos.

- Los exámenes de las heces (coprocultivo, parasitología) y del producto del cepillado rectal deben ser de indicación amplia y prescritos de primera intención; cuando son repetidos permiten identificar el agente patógeno en 55% de los casos. Las coloraciones especiales permiten la detección en laboratorios expertos de: *Cryptosporidium*, *Microsporidium* e *Isoospora belli*. Debe solicitarse la búsqueda de *Clostridium difficile* y de sus toxinas debido a la frecuencia relativamente alta de colitis pseudomembranosa en estos sujetos, casi constantemente tratados con antibióticos.
- Cuando el resultado de la búsqueda es negativo o si el tratamiento específico de un agente patógeno aislado resulta ineficaz puede procederse, inicialmente, a la endoscopia digestiva

alta, que incluya múltiples biopsias para estudios histológicos, bacteriológicos, virológicos y parasitológicos. Cuando el estado general del paciente es malo, o permite presagiar una mala tolerancia a la endoscopia puede proponerse, inicialmente, el análisis del líquido duodenal obtenido por aspiración. Es un método menos sensible que la endoscopia, y al mismo tiempo menos invasivo para la búsqueda de microorganismos responsables del cuadro observado (*Cryptosporidium*, *Isoospora belli*, *Microsporidium*, *Giardia lamblia*).

- En caso de rectorragias, tenesmo y pujo, la rectosigmoidoscopia y aun mejor la ileocolonoscopia permiten la toma de muestras para búsqueda del agente patógeno (CMV, HSV, etc.).

Principales agentes patógenos encontrados en el curso de la diarrea del sida

De 45 a 85% de los individuos con sida cursan con diarrea. De 50 a 70% de los agentes identificados son sensibles a una quimioterapia específica. La frecuencia elevada de recaídas justifica, con frecuencia, el tratamiento prolongado. El marco de diarreas crónicas sin causa establecida (que pueden llegar a 50%) se ha reducido por la sospecha o confirmación de las microsporidias, adenovirus, espiroquetas o ciertos gérmenes considerados no patógenos, incluso del mismo VIH (lesiones de apoptosis). Los principales agentes patógenos encontrados en el curso del sida y las características de la infección que generan se enlistan en el **Cuadro 15.4**.

Parásitos

Cryptosporidium

En Estados Unidos se aísla en 15% de las diarreas de personas con sida y en 50% de las de África.

- Se transmite por vía fecal-oral o por contacto directo. Es responsable de la diarrea secretora de importancia variable, pero puede llegar a ser de varios litros al día. En 30 a 50% de los casos se asocia con dolores abdominales. El daño al intestino delgado es, con frecuencia, difuso y puede provocar infiltrado agudo o crónico, atrofia vellositaria parcial e hipertrofia de las criptas. Este parásito puede ser responsable de infecciones de las vías biliares y del hígado.
- Para confirmar la infección por *Cryptosporidium* se requieren coloraciones de Ziehl-Nielsen modificadas y de Giemsa, que permiten encontrar los ooquistes en las heces y en el líquido

Cuadro 15.4. Principales infecciones digestivas del sida.

Topografía	Agente patógeno	Signos evocadores	Exámenes complementarios	Tratamiento
Duodeno-yeyuno	<i>Cryptosporidium</i>	Diarrea hídrica	Coprocultivo, examen parasitológico, fibroscopia, biopsias, aspiración de secreciones, coloraciones especiales	0
	<i>Isospora belli</i> *	Malabsorción en segundo plano		TMT+SMTX
	<i>Microsporidium</i> *			0
	<i>Mycobacterium avium</i> intracelular*	Diarrea, malabsorción		Antibiótico
	<i>Giardia lamblia</i>	Diarrea, malabsorción		Metronidazol
Íleon	Citomegalovirus	Diarrea mucosanguinolenta	Ileoscopia, biopsias	Ganciclovir o foscavir
Colon	<i>Shigella</i>	Diarrea, síndrome disentérico	Coprocultivos repetidos	Norfloxacina, eritromicina
	<i>Campilobacter</i>			
	<i>Salmonella</i>		Colonoscopia, coprocultivos, búsqueda de toxinas A y B	Suspender antibióticos; metronidazol o vancomicina.
	<i>C. difficile</i>	Diarrea		
Intestino delgado y colon	<i>Cryptosporidium</i>	Diarrea hídrica	Examen parasitológico de las heces, endoscopias, biopsias y aspiración	Vancomicina
Ano-recto	Citomegalovirus*	Rectitis	Rectosigmoidoscopia	Ganciclovir
	<i>Herpes simple</i>	Ulceraciones perianales	+biopsias	Aciclovir
		Radiculitis sacra	Viremia, viruria	

Agentes oportunistas.

duodeno-yeyunal. También puede encontrarse en las biopsias gástricas, duodeno-yeyunales o rectocólicas, gracias a la coloración de PAS y la impregnación argéntica de Grocott.

- Ningún tratamiento ha demostrado fehacientemente su eficacia. En el plan sintomático algunas veces se advierte disminución de la diarrea con octreotida, o con los inhibidores de la secreción intestinal de cloro (indometacina, cloropromazina, etc.).
- Las criptosporidias también tienen el problema de desinfección de los endoscopios, pues los ooquistes resisten al glutaraldehído.

Isospora belli

Es un protozoo oportunista que se encuentra en 1 a 15% de las diarreas de pacientes con sida.

- Los síntomas pueden, en todos sus puntos, ser semejantes a los de la infestación ligada a *Cryptosporidium* o dominada por un síndrome de malabsorción.

- La puesta en evidencia del germen radica en las mismas investigaciones, completadas si es necesario por un examen de microscopía electrónica.
- El tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol durante 3 a 4 semanas casi siempre es eficaz, aunque frecuentemente debe consolidarse con un tratamiento de sostén de media dosis. Las recidivas son frecuentes. Una alternativa terapéutica posible es: 4 a 6 g al día de sulfadiazina, o 50 mg al día de sulfadoxina-pirimetamina.

Microsporidium

Enterocytozoon bienewisi es el causante de 20 a 30% de las diarreas no etiquetadas del sida. Incluso se ha relacionado con las colangitis del sida.

- Puede demostrarse en las heces, por microscopía electrónica u óptica, gracias a la coloración con tricromo o por fluoroscopia Unitex 2B en curso de evaluación, o en las biopsias duodenales o ileales por coloración de giemsa o azul de metileno.

- Ningún tratamiento ha probado su eficacia, de cualquier forma se intenta con el metronidazol y albendazol.

Agentes oportunistas

Giardia lamblia

Es un protozooario no oportunista que casi siempre se encuentra en individuos con sida (4 a 15% de los sujetos asintomáticos).

Los síntomas son idénticos a los de un sujeto sin sida. La diarrea crónica es poco habitual, porque el parásito se aísla fácilmente y el tratamiento con metronidazol es eficaz. En caso de resistencia a este tratamiento debe buscarse otra causa de los síntomas, porque las poliinfestaciones son relativamente frecuentes.

Amibiasis

El papel de *Entamoeba histolytica* sigue discutiéndose en la diarrea severa del sida. Ningún caso de amibiasis severa se ha informado en pacientes con inmunosupresión y la erradicación del parásito pocas veces disminuye los síntomas.

Bacterias

Mycobacterium avium intracelular

La frecuencia de la infección intestinal por *Mycobacterium avium* intracelular se estima en 18 a 25%.

- La contaminación es secundaria a la ingestión de agua contaminada.
- La infección puede ser difusa y afectar al intestino delgado, colon, ganglios linfáticos, hígado, bazo, corazón, riñones, pulmones y médula ósea.
- Los síntomas comprenden, principalmente, diarrea crónica asociada con síndrome de malabsorción y fiebre. El cuadro clínico e histológico es muy cercano al que se observa en la enfermedad de Whipple, excepto las manifestaciones articulares y las linfangiectasias intestinales, casi nunca observadas en el transcurso del sida.
- El diagnóstico se establece con las comprobaciones histológicas que muestran una infiltración de la lámina propia del intestino delgado por los macrófagos PAS positivos y por los cuerpos bacterianos libres. *Mycobacterium avium* intracelular puede cultivarse a partir de las biopsias, de los hemocultivos o de la médula ósea, pero su puesta en evidencia puede

requerir incluso seis semanas. Su existencia en el líquido intestinal no tiene valor. En la actualidad se dispone de sondas de ácidos nucleicos que permiten su detección rápida.

- El tratamiento es de eficacia variable, nula para ciertos autores. Están indicados, con buen resultado: clofazimina, amikacina, ciprofloxacina, cicloserina, etambutol, etionamida y, sobre todo, claritromicina. En todos los casos la reacción al tratamiento es lenta y discreta. De hecho, la infección por *Mycobacterium avium* intracelular aparece un poco antes del deceso.

Virus

Citomegalovirus

Es el virus de mayor participación en las enfermedades gastrointestinales de pacientes con sida (16 a 25%). Algunas veces la infección es por completo asintomática y el virus se aísla a partir de la mucosa intestinal sana o, simplemente, eritematosa.

Desde el punto de vista clínico, el cuadro es el de una diarrea crónica, hídrica y hemorrágica, acompañada de dolores abdominales. A la endoscopia, las lesiones cólicas son eritematosas o en ocasiones constituidas por placas amarillentas diseminadas, que evocan una colitis pseudomembranosa. Pueden encontrarse úlceras de tamaño variable y, a veces, profundas. El aspecto puede evocar, en todos sus puntos, a la enfermedad de Crohn. El daño es difuso (35%) o segmentario (ciego 15%, colon izquierdo 20%). También puede tratarse de una afección polivisceral (retinitis).

El diagnóstico se establece con las biopsias que muestran un infiltrado inflamatorio de células mononucleares y las inclusiones celulares típicas, algunas veces solo observadas en inmunomarcaje, o después de un cultivo celular.

La viremia-viruria o los cultivos de las biopsias en células fibroblásticas embrionarias humanas permiten detectar los antígenos específicos en 48 horas. La serología no tiene interés en este aspecto, porque casi siempre es positiva. La amplificación del ADN viral por PCR debe solicitarse cuando la sospecha diagnóstica es grande y los métodos de identificación precedentes resultaron negativos.

Los resultados pueden obtenerse en 48 horas.

En ocasiones, la evolución es marcada por la aparición de lesiones digestivas graves (hemorragia, enteritis necrosante y perforación, colitis ulcerosa grave).

El tratamiento consiste en ganciclovir, con el que se consigue mejoría en 75% de los casos, y remisión completa en 39%. Las recaídas son frecuentes y tienen el problema del tratamiento de sostén. En 10% de los casos el ganciclovir es ineficaz, pero puede recurrirse a foscavir, nefrotóxico.

Otros virus entéricos

En el curso del sida la infección intestinal viral parece mucho más frecuente de lo que inicialmente se reportó. En la población de personas con sida se encuentra una infección viral (35 y 12% de los sujetos con o sin diarrea, respectivamente).

- En caso de diarrea, los principales virus encontrados son: astrovirus, picornavirus, calicivirus y adenovirus.
- Las infecciones por rotavirus, adenovirus o virus Norwalk son más raras.
- Los virus pueden representar una causa significativa de diarreas del sida, más frecuentemente aislados que las bacterias o los parásitos.

Herpes simplex virus

Excepcionalmente se encuentra en las infecciones rectales y cólicas. Puede generar lesiones perianales, algunas veces severas, necróticas y ulceradas.

- El diagnóstico se sospecha por el aspecto (típico) de las lesiones y se confirma con el cepillado que permite aislar rápidamente al virus.
- El tratamiento se establece con aciclovir por vía oral de curso largo.

Diarreas inexplicadas

Su prevalencia ha disminuido después de poner en evidencia la frecuencia de infestaciones por microsporidios. El VIH es responsable de lesiones enterocitarias (apoptosis), pero su carácter sintomático no se ha comprobado.

Dolores abdominales en el curso del sida

Son lo más relevante del cuadro clínico. Sus causas son frecuentemente diferentes de las observadas en la población general. Para guiar las investigaciones puede recurrirse al algoritmo de la **Figura 15.1**.

Neoplasias y SIDA

Sarcoma de Kaposi

Afecta sobre todo a los homosexuales (20% de los homosexuales con sida).

- Casi siempre se asocia con lesiones cutáneo-mucosas (nódulos eritematosos o violáceos característicos).
- La localización intestinal es frecuente (70%), y casi siempre es asintomático; por eso no se justifica su búsqueda sistemática. Se han reportado algunas complicaciones excepcionales (hemorragia, perforación, obstrucción, enteropatía exudativa y diarrea).
- El examen endoscópico muestra tumores submucosos con aspecto de pólipos sésiles de coloración rojo vivo, claramente separado de la mucosa contigua; su diámetro casi siempre es inferior a 15 mm. Son puramente submucosos, sin ulceración; sin embargo, en las lesiones gruesas puede encontrarse una umbilicación central. Estas lesiones pueden ser múltiples y diseminadas o, por el contrario, únicas y localizadas.
- Las biopsias no son peligrosas, pero tienen una débil justificación diagnóstica (25-50%) teniendo en cuenta el sitio de las lesiones.
- El sarcoma de Kaposi pocas veces es la causa directa de la muerte. Cuando se encuentra muy diseminado solo refleja un estado avanzado de inmunodepresión. El tratamiento de las localizaciones digestivas del síndrome de Kaposi no se justifica, salvo que sea sintomático; en todos los casos éste no incrementa la supervivencia. En cuanto a lesiones invalidantes o rápidamente evolutivas están indicados: láser, crioterapia, radioterapia o quimioterapia.

Linfomas no Hodgkin

Frecuentes en el curso del sida. La localización digestiva es proporcionalmente más frecuente que en población no inmunodeprimida y llega al segundo lugar después de los linfomas cerebrales.

- Con frecuencia múltiples y rápidamente diseminados.
- Fenotipo B y malignidad casi siempre elevada.
- Todos los sitios del tubo digestivo pueden estar afectados, del esófago al recto, con una predilección por el intestino delgado y el colon.
- Pronóstico grave con supervivencia de 11% a 24 meses.

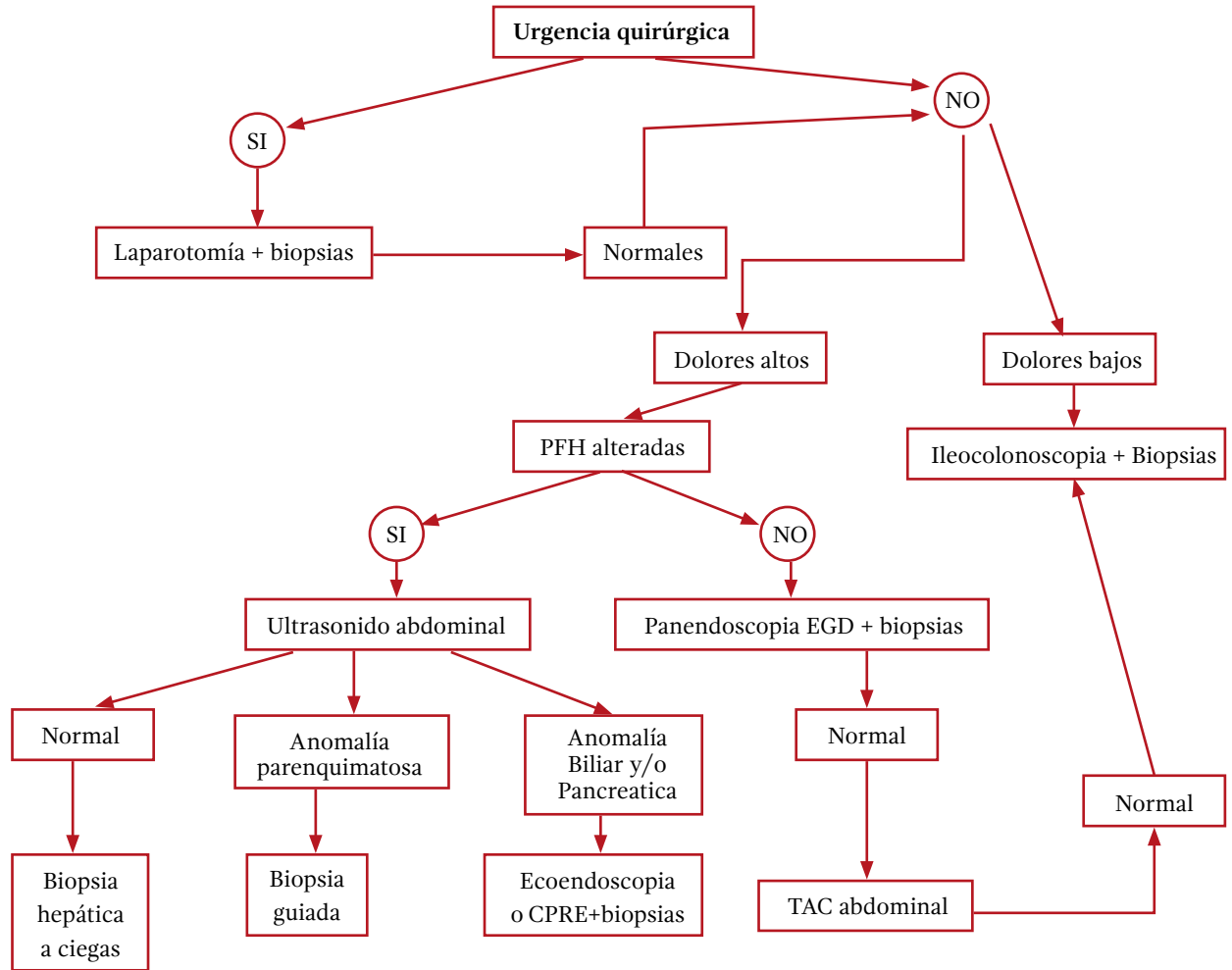


Figura 15.1. Conducta a seguir frente a dolores abdominales en el curso del sida.

Linfomas digestivos

Linfoma primario del tubo digestivo de tipo occidental

Se consideran primarios los linfomas de localizaciones digestivas que aparecen como predominantes y cuyos signos clínicos iniciales están ligados a la afectación digestiva, en ausencia de alteración anterior de los ganglios periféricos. Esta localización representa 30% de los linfomas no Hodgkin extraganglionares. Se distinguen los linfomas tipo MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) derivados de las células para-foliculares centrocito-like, y los linfomas de células foliculares, como los linfomas ganglionares periféricos. Factores de riesgo: hiperplasia nodular linfoide difusa, enfermedad celíaca, yeyunoileitis ulcerosa no específica, enfermedades inflamatorias intestinales y

ciertos déficits inmunitarios primarios o adquiridos. *Helicobacter pylori* puede tener participación importante en la patogenia de los linfomas gástricos.

Circunstancias del diagnóstico

Distribución bimodal (sujetos menores de 15 años, o entre 50-60 años). Dolores (60-75% de los casos); sus características dependen de la localización y del aspecto macroscópico de las lesiones (epigastralgias o dolores en otro sitio, síndrome de Koenig).

- Alteraciones del tránsito (estreñimiento o diarrea).
- Masa abdominal que contrasta con un buen estado general.
- Cuadro quirúrgico (hemorragia, perforación, oclusión); prerrogativa de las lesiones del intestino delgado y del colon (25 a 40%).

En un individuo con sida y diarrea el principal objetivo es la identificación rápida del agente infeccioso, aunque no todos son erradicables. Las infecciones e infestaciones digestivas múltiples son la regla en el curso del sida.

- Desde el punto de vista del laboratorio:
 - Síndrome inflamatorio inconstante y no específico.
 - Anemia ferropriva (50%).
 - HDLE aumentada (grandes tumores de alto grado de malignidad).
 - Pico de inmunoglobulina monoclonal, raro.
 - Estigmas de malabsorción o enteropatía exudativa, raros.

Métodos de diagnóstico

La endoscopia esofagogastroduodenal, la ileocolonoscopía y la enteroscopia permiten encontrar las lesiones que están limitadas a un órgano, estómago (64%), intestino delgado (21%), colon (15%) o con afectación a varios órganos (10-20%).

- Los exámenes endoscópicos permiten obtener las biopsias que se estudian mediante técnicas de inmunomarcaje en bloques de parafina y congelados. Estas técnicas permiten confirmar el diagnóstico y ponen en evidencia la infiltración tumoral por células linfoides y monoclonales (los linfomas de la enfermedad celíaca y asociados con atrofia villositaria).
- Las técnicas de biología molecular raramente son necesarias. La clasificación en linfomas de alto y bajo grado de malignidad es esencial, pero ninguna de las clasificaciones actuales es perfecta; deben utilizarse simultáneamente. Los linfomas primarios del tubo digestivo son difusos.
- Los linfomas de baja malignidad, de tipo MALT y los linfomas de alta malignidad de grandes células (centroblastos e inmunoblastos) son los más frecuentes.
- La poliposis linfomatosa, equivalente del linfoma de campana ganglionar, debe clasificarse en el grupo de linfomas de alto grado de malignidad.
- Los linfomas de Burkitt y los linfoblásticos, raros en el adulto, son urgencias terapéuticas.

Análisis preterapéutico

Análisis de extensión.

- Examen otorrinolaringológico completo, con escanografía o fibroscopia y, eventualmente, biopsias del cavum.
- Radiografía de tórax y, a la menor duda, TAC de tórax.
- Exploración endoscópica y radiológica del intestino delgado, con múltiples biopsias en zonas sanas y orientadas en caso de órganos digestivos diferentes a los inicialmente afectados.
- El ultrasonido, la TAC de abdomen y la ecoendoscopia precisan la infiltración parietal y la búsqueda de adenopatías. Estos permiten, eventualmente, la punción citológica y microbiopsias, incluso de una masa abdominal. La extensión a las cadenas ganglionares que drenan la zona patológica es temprana. Las otras cadenas ganglionares y órganos son invadidos más tardíamente.
- Biopsias hepática y osteomedular que podrán, eventualmente, tomarse durante la intervención quirúrgica, si una resección es de cualquier forma prevista.
- Examen citológico del líquido cefalorraquídeo en caso de linfoma de alto grado de malignidad. Al término de este análisis, la lesión se clasifica en estadio Ie (localizada en la pared de un solo órgano), II1e (afectación ganglionar paratumoral), II2e (afectación ganglionar supradiafragmática a distancia), IIIe (afectación ganglionar de los dos lados del diafragma), IV (afectaciones digestivas múltiples o afección multivisceral).

Factores pronósticos y evolución

La edad inferior a 65 años es de mejor pronóstico.

- La localización gástrica es de mejor pronóstico.
- El estadio de extensión inicial de la enfermedad (estadio Ie, II1e mejor que estadio II2e y IV).
- El tipo histológico: en los adultos, 50 a 70% de los casos de linfomas primarios del tubo digestivo son “agresivos”; es decir, de alto grado de malignidad (grandes células, inmunoblastos), con evolución espontánea rápidamente mortal, pero con buena reacción al tratamiento. Por el contrario, los linfomas “indolentes”; es decir, de bajo grado de malignidad (pequeñas células), afectan casi siempre al estómago, son espontáneamente compatibles con supervivencia prolongada, pero difícilmente curables. Un linfoma de bajo grado de malignidad puede comportar o adquirir un contingente de alto grado (menos de 20% de células tumorales).

- La resección completa o, incluso, parcial del tumor.
- De hecho, el mejor factor pronóstico es la remisión completa al final del tratamiento de inducción, lo que refleja la adecuación entre éste y el conjunto de factores pronóstico. Después del tratamiento adecuado, la supervivencia a 5 años es cercana a 100% en los linfomas agresivos extirpables, de 50% en los linfomas agresivos no completamente extirpables. La supervivencia es de 80% en los linfomas indolentes. Sin embargo, no todos los pacientes están en remisión completa, de ahí las recaídas.

Posibles tratamientos

Cirugía

La cirugía se discute, pero permite:

- Confirmar el diagnóstico y tipo histológico.
- Efectuar un análisis de extensión locorregional y ganglionar, que no debe ser el único objetivo de la intervención.
- Reducir la masa tumoral y, quizá, curar los linfomas de bajo grado de malignidad localizados.
- Suprimir los riesgos ligados a la necrosis tumoral inducida por la quimioterapia.

Radioterapia

Es de concurrencia potencial con la cirugía, pero no ha sido objeto de evaluación suficiente.

Quimioterapia

Es importante en el tratamiento de linfomas de alto grado de malignidad. Se utiliza quimioterapia de segunda generación, con una antraciclina, o en tumores voluminosos o diseminados de tercera generación.

- En los linfomas de bajo grado de malignidad, la ciclofosfamida por vía oral, durante un año, casi siempre provoca curación de apariencia completa, pero recidivas tardías, sin mayor expectativa de supervivencia.
- La quimioterapia intensiva con autotrasplante eventual de médula (edad menor de 60 años) se dirige a los linfomas de Burkitt y linfoblásticos, a los fracasos de quimioterapias anteriores en los otros linfomas.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

La erradicación de *Helicobacter pylori*, coexistente en 90% de los casos, tiene participación en el tratamiento de los linfomas gástricos de baja malignidad,

tipo MALT; de hecho, en la mayoría de los pacientes tratados para erradicación de *Helicobacter pylori* se han erradicado, también, maltomas y otros linfomas del aparato digestivo.

Indicaciones terapéuticas

En tumores de baja malignidad

- **Formas localizadas:** inicialmente con tratamiento local (cirugía o quizá radioterapia) cuando la lesión se encuentra en estadio Ie o II1e. La gastrectomía total está indicada en las localizaciones gástricas, en general extensas.
- **Formas diseminadas:** la quimioterapia es el único recurso.

Tumores de alta malignidad

Formas localizadas: la resección tumoral completa es preferible cuando no hay riesgo de generar mayor morbilidad o mortalidad que retarden la quimioterapia. La resección será seguida de quimioterapia de segunda generación, de corta duración (4 a 6 ciclos), excepto en tumores en estadio I, y que no se haya invadido la serosa. Para algunos, la resección solo limita las lesiones, por eso está indicada la quimioterapia inicial, seguida de radioterapia en caso de lesión residual.

- **Formas diseminadas:** no reseca en parte o en su totalidad; está indicada la quimioterapia de tercera generación que, eventualmente, puede ser seguida de una laparotomía o radioterapia en caso de lesiones residuales. Si la quimioterapia es poco efectiva, el siguiente paso es la quimioterapia de reatrapaje, eventualmente seguida de autotrasplante de médula.

Análisis de curación completa

Debe practicarse en el trascurso del tratamiento de inducción.

- Lo ideal es que sea idéntico al análisis previo al tratamiento.
- De hecho, debe adaptarse al estadio inicial y verificar, en prioridad, los órganos y territorios ganglionares inicialmente afectados.

Seguimiento

Un linfoma de alta malignidad que no ha tenido recidiva en 5 años se considera "curación completa".

- Un linfoma de bajo grado de malignidad, aun aparentemente extirpado, puede tener recidiva, incluso después de un largo intervalo libre.

La probabilidad de curación de un linfoma de alto grado de malignidad en estadio I, en principio completamente extirpable, es cercana a 100%.

La quimioterapia no parece influir en la supervivencia de los linfomas de bajo grado de malignidad, de evolución lenta. Es necesario mantener vigilancia endoscópica constante.

- Debe tenerse vigilancia anual de los órganos inicialmente invadidos, y sistemática a los 3 y 5 años de la médula ósea en los linfomas indolentes.

Enfermedad de cadenas alfa

La enfermedad de cadenas alfa consiste en la proliferación de células linfoides de tipo B, inicialmente localizada y siempre predominante en el sistema IgA exocrino; sintetiza una inmunoglobulina monoclonal constituida por cadenas pesadas incompletas y desprovista de cadenas ligeras. En la mayoría de los casos se afecta el tubo digestivo, sobre todo el intestino delgado y los ganglios mesentéricos. Las lesiones se extienden a la totalidad o a la mayor parte del órgano, sin espacios de mucosa sana. Las lesiones y los ganglios mesentéricos en estadios iniciales pueden estar indemnes; por el contrario, el estómago, el anillo de Waldeyer y el colon pueden estar afectados. Tardíamente pueden invadirse el hígado, el bazo, los ganglios periféricos o la médula ósea.

Circunstancias del diagnóstico

Se distinguen dos formas clínicas principales:

- Síndrome de malabsorción, casi siempre global, con enteropatía exudativa. Se observa hipocratismo digital en 40% de los casos.
- Síndrome tumoral abdominal, frecuentemente, pero no siempre precedido de diarrea crónica y manifestado por una complicación: estenosis crónica del intestino delgado, peritonitis o perforación, obstrucción o invaginación intestinal aguda, necrosis ganglionar que simula apendicitis o pancreatitis aguda. Puede palparse una masa abdominal (tumor intestinal, adenopatías), hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías periféricas.

Diagnóstico

Sujeto joven: pico de frecuencia 15 a 35 años, rango de género cercano a 1.

- Nativo de país o región subdesarrollada.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Duodenoyeyunoscoopia (infiltración mucosa, nódulos) acompañada de múltiples biopsias, estudiadas por inmunohistoquímica con antisueros anti-alfa, kappa y lambda (sensibilidad 0.92, especificidad 1). Es el examen de primera intención; la enfermedad de cadenas alfa afecta constantemente el duodeno y el yeyuno. Puesto que la afectación gástrica no es visible en el estadio tumoral, debe investigarse mediante biopsias sistemáticas.
- Tránsito del intestino delgado e ileoscoopia, cápsula endoscópica y enteroscopia con biopsias sistemáticas para apreciar la difusión de las lesiones y la búsqueda de signos tumorales.
- Búsqueda de la proteína de la enfermedad de cadenas alfa en el suero mediante la técnica de inmunoselección, combinada con inmunoelectroforesis (sensibilidad elevada, especificidad 1). La proteína puede, igualmente, identificarse en el líquido yeyunal (eventualmente en ausencia de detección sérica) y en la orina. Existen formas raras, no secretoras, que deben confirmarse en una muestra de biopsia con el estudio de inmunomarcaje y de biología molecular.
- Búsqueda de colonización bacteriana crónica del intestino delgado, que suele ser moderada, y de infestación parasitaria (lamblisis, 30%). El tratamiento activo permite disminuir la malabsorción y, algunas veces, curar la enfermedad.

Clasificación anatomopatológica y análisis de extensión

El estudio anatomopatológico del intestino delgado permite clasificar las lesiones en tres estadios histológicos:

Estadio A: infiltración densa de la lámina propia por los plasmocitos, en su mayoría maduros; la muscularis mucosa no está más que ocasional y ligeramente invadida. Una población más o menos aparente de células centrocíticas-like forma las lesiones linfoepiteliales y la frecuente existencia de folículos linfoides, algunas veces muy numerosos, permite asociar la enfermedad de cadenas alfa con los linfomas de tipo MALT.

Estadio B: intermedio o de grandes células (centroblastos, inmunoblastos) se mezclan en pequeña

cantidad con los plasmocitos, con franqueza distróficos, que atraviesan, a veces, las placas de la mucosa muscular.

Estadio C: existencia de un linfoma maligno de tipo inmunoblástico del que las células sintetizan la proteína de la enfermedad de cadenas alfa. Hecho de importancia capital es que las lesiones de estadios diferentes pueden coexistir en un mismo órgano o de un órgano a otro. Así como para los linfomas digestivos de tipo occidental hay que proceder a un análisis de extensión cuidadoso, que requiere laparotomía exploradora.

Formas extraintestinales

Se han observado algunas formas gástricas puras que simulan gastritis o úlcera.

- En el íleon y el colon.
- Se han reportado una localización tiroidea aislada y tres formas respiratorias atípicas.
- Está descrito un solo caso “periférico” sin afectación del sistema IgA exocrino.

Modalidades terapéuticas

La evolución espontánea puede ser continua o por brotes. La muerte está vinculada con las complicaciones (infección, hipoglucemia, hemorragia, perforación) o la caquexia (por malabsorción o evolución de la masa tumoral).

- El tratamiento sintomático (rehidratación, renutrición) siempre está indicado. El tratamiento antibiótico (tetraciclinas 2 g al día o dirigido por el antibiograma) y metronidazol (lamblisis) lleva regularmente a los estadios A y B, a una curación total o parcial del síndrome de malabsorción.
- **Estadio A** este efecto sintomático puede completarse secundariamente en 40% de los casos por una remisión de signos inmunológicos e histológicos de la enfermedad. El tiempo para obtener la remisión es variable, algunas veces largo. El riesgo de evolución hacia estadio de alto grado de malignidad implica agregar un tratamiento antibiótico a la quimioterapia, en ausencia de mejoría franca a los 6 meses, o de curación completa al año. En caso de remisión puede suspenderse el tratamiento.
- **Estadios B y C.** En el caso de estadio A sin mejoría después de 6 meses o sin curación completa después de 12 meses de tratamiento, debe indicarse poliquimioterapia que incluya antraciclina. La intensidad depende, inicialmente, del estadio histológico y de la extensión, y secun-

Excepto si existe diseminación periférica de un linfoma inmunoblástico, el análisis preterapéutico de la enfermedad de cadenas alfa incluye laparotomía, porque es habitual el asincronismo de las lesiones anatómicas de un sitio a otro.

En su primer estadio A, la enfermedad de cadenas alfa es un linfoma de tipo MALT, curable 4 veces en relación con 10 solo con antibióticos orales.

dariamente del grado de quimiosensibilidad de las lesiones en curso de tratamiento. Este tratamiento genera dos tercios de remisiones completas prolongadas y puede estar precedido de resección tumoral si existen 1 o 2 lesiones focales de alta malignidad. Conforme al pronóstico de los linfomas occidentales, los estadios A de bajo grado de malignidad tienen, globalmente, menos buenos resultados que los estadios B y C. Son posibles, aunque raras, las recidivas después de la curación aparentemente completa.

- La evolución de la proteína de la enfermedad de cadenas alfa sérica es una guía útil, tanto que persiste, pero su desaparición no debe hacer concluir en la curación completa. La regresión del infiltrado duodenoyeyunal suele ser un buen indicador de la evolución de la enfermedad, pero no evita el análisis completo de la remisión al final del programa terapéutico. Este análisis debe ser, por lo menos, idéntico al inicial, pero sin laparotomía, y al menos verificar todos los sitios accesibles, inicialmente invadidos.
- En caso de curación completa aparente debe practicarse el análisis anual idéntico al de remisión completa, que se practica durante cinco años.

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado y la variante linfoma del mediterráneo

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

Este síndrome reúne todas las alteraciones anatomoclínicas de las que el denominador común son las lesiones del intestino delgado. Sus características anatomopatológicas son idénticas a las de la enfermedad de cadenas alfa en cualquiera de sus estadios A,B,C.

En la enfermedad inmunoproliferativa del intestino, enfermedad de cadenas alfa y el linfoma mediterráneo debe marcarse una clara diferencia. No son sinónimos, aun si entre ellos se traslapan.

El control de la diarrea es decisivo en todos los casos.

Debe erradicarse *Campylobacter jejuni*.

- En el plan etiológico, epidemiológico y clínico, la identidad con la enfermedad de cadenas alfa es igualmente total.
- Solo difiere la naturaleza de las inmunoglobulinas sintetizadas y, en general, secretadas por las células linfoides que infiltran el intestino:
- Proteína de la enfermedad de cadenas alfa: alrededor de 98%.
- Otra inmunoglobulina monoclonal (3 casos).
- IgA monoclonal: una veintena de casos.
- La infiltración intestinal por plasmocitos policlonales de subclase IgA puede acompañarse de tasas elevadas de inmunoglobulina A1 en el suero, con la forma dimérica. A veces se consigue la regresión con tratamiento con antibióticos y quimioterapia. Lo más frecuente es el infiltrado persistente durante años de seguimiento, sin evolución hacia la enfermedad de cadenas alfa.

Linfoma del mediterráneo

Síndrome cercano a la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado o variante de éste, en el plan etiológico, epidemiológico y clínico, pero inicialmente mal caracterizado en el plan anatomopatológico e inmunológico. Hace poco se separó en tres componentes:

1. Linfomas de tipo occidental, de los que la presentación clínica es la de la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado: 15% de los casos (enfermedad celíaca 6%).
2. Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado: 39% de los casos.
3. Linfomas extensivos del intestino delgado. Afectan la mitad superior o la totalidad del órgano, algunas veces con zonas intercaladas sanas (46% de los casos). Desde el punto de vista histológico: infiltración por células centrocíticas o centrocíticas-like con predominio en la mucosa y submucosa. Lesiones linfocitales y de folículos linfoides, frecuentemente hiperplásicos, que caracterizan al linfoma de MALT. En 50%

de los casos de formaciones tumorales discretas, de tipo centroblastico y a veces inmunoblastico. Ausencia de síntesis de la proteína de la enfermedad de cadenas alfa y del déficit de inmunoglobulinas. La evolución con la misma quimioterapia que la enfermedad de cadenas alfa supone tasas de curación completa similares.

Siempre debe tenerse en cuenta en pacientes con diarrea crónica intratable e infectados por *Campylobacter jejuni*.

Tratamiento

Erradicación de *Campylobacter jejuni*.

Alergias digestivas

Esofagitis y gastroenteritis eosinofílica

Definición y clasificación. Las enfermedades eosinofílicas esófago-gastrointestinales son un grupo heterogéneo de afecciones inflamatorias primarias. Su característica histológica común es una densa infiltración por leucocitos eosinófilos que afectan distintas capas y tramos del tubo digestivo, en ausencia de causas conocidas de eosinofilia, como las infestaciones parasitarias, reacciones a medicamentos o neoplasias. En los últimos años la descripción y el diagnóstico de una cantidad creciente de casos de esofagitis eosinofílica (es la forma más frecuente de gastroenteropatía eosinofílica) ha cobrado interés por un grupo de padecimientos conocidos desde hace mucho tiempo, cuya prevalencia podría estar en aumento. Muchos aspectos de estas enfermedades no son aún conocidos, y no existen pautas de tratamiento universalmente aceptadas.

Las enfermedades eosinofílicas gastrointestinales se han clasificado según la topografía de la afectación en el tubo digestivo. Así, la esofagitis eosinofílica se caracteriza por afectar de manera exclusiva al esófago; se manifiesta por disfagia, obstrucción por alimento, pirosis y rechazo al alimento.

La gastroenteritis eosinofílica implica la infiltración por eosinófilos del estómago y el intestino delgado (en especial el duodeno), con posible participación del esófago o colon en ciertos casos. Las manifestaciones clínicas de la gastroenteritis eosinofílica dependen de la extensión, localización y profundidad del infiltrado inflamatorio. Sobresalen tres formas clínicas principales:

1. Forma mucosa: la más común. Afecta a la mucosa y submucosa y cursa con dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y malabsorción.

2. Forma muscular: la inflamación alcanza hasta las capas musculares y provoca engrosamiento de la pared del intestino, típicamente manifestado por síntomas obstructivos. El estómago y el duodeno son los lugares afectados con más frecuencia.
3. Forma serosa: excepcional. El infiltrado inflamatorio eosinofílico transmural determina la aparición de ascitis abundante en eosinófilos.

Es una enfermedad rara, que afecta al hombre dos veces más que a la mujer, con un pico en la tercera década de la vida. Histológicamente se caracteriza por infiltración del aparato gastrointestinal por polinucleares eosinófilos. Puede afectarse el conjunto del tubo digestivo, desde el esófago hasta el recto, y los órganos extradigestivos. La afectación gástrica (40-70% de los casos) y del intestino delgado (10 a 20% de los casos) son las más frecuentes. La infiltración afecta, sobre todo, a la mucosa, pero puede predominar en la musculosa, de forma segmentaria (antro y píloro) o difusa y raramente la serosa.

Circunstancias del diagnóstico

Muy variables, dependiendo del sitio y de la profundidad de la infiltración de la pared.

- Náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea con malabsorción, enteropatía exudativa en caso de afectación mucosa predominante.
- Síndrome obstructivo (pilórico o intestinal) cuando la capa muscular está afectada.
- Ascitis con elevada concentración de eosinófilos, en caso de afectación serosa.
- Formas de pasaje con el síndrome hipereosinofílico.

Métodos de diagnóstico

Antecedentes de atopia en 50% de los casos.

- Hipereosinofilia sanguínea no constante (20 a 80% de los casos, según las series).
- Examen anatomopatológico de las biopsias transoperatorias o translaparoscópicas.
- Punción de la ascitis.

Tratamiento

Los corticosteroides y, en especial, los tópicos, en particular la fluticasona en aerosol rociada sobre la superficie del medio vaso con agua, dos a tres veces al día, además de budesonida, representan un tratamiento eficaz, sobre todo en las afectaciones serosas.

Síndrome proteiforme de difícil diagnóstico si la hipereosinofilia sanguínea o mucosa está ausente o es discreta.

La infiltración eosinofílica del aparato digestivo no está limitada a la gastroenteritis por eosinófilos.

El tratamiento corto suele ser suficiente para controlar un brote; sin embargo, puede ser necesario un tratamiento de sostén, sin que hasta ahora esté establecida la duración. Los resultados con cromoglicato de sodio son inconstantes, pero en ocasiones aceptables. Las manipulaciones dietéticas que eliminan los alérgenos supuestos o probados son de eficacia durable.

Alergia digestiva

Coexisten alteraciones digestivas, de mecanismo inmunológico cierto o muy probable, desencadenadas por la ingestión de tropalérgenos. La alergia digestiva es frecuentemente invocada, pero raramente comprobada.

Fisiopatología

Las más frecuentes son tipo I, con anticuerpos reagínicos clase IgE situados en la superficie de los mastocitos, que son desgranulados (histamina) por la fijación de los antígenos. En 40% de los casos puede haber asociación con IgG-TS (IgG sensibilizante a corto plazo, de clase IgG4, o IgG2).

- Por excepción, tipo III (complejos inmunes con fijación de complemento) o IV, de mediación celular.
- Las formas mixtas son frecuentes.
- La alergia tipo I debe distinguirse de la “falsa alergia” alimentaria de mecanismo no inmunológico, histamínico, sobre todo.

Circunstancias del diagnóstico

Náuseas, vómitos.

- Dolores abdominales.
- Diarrea aguda o crónica.
- Excepcionalmente hemorragia digestiva o urgencia quirúrgica (edema o infarto segmentario del intestino delgado).

Con frecuencia se asocian (41%) los tropalérgenos, avanzados o no por la enfermedad. **Cuadro 15.5**

Cuadro 15.5. Frecuencia comparada de tropalergenos en el adulto (según DA De Monneret-Vaytrin, C André).

Pescado	16.3%
Huevo	14.4%
Leche	13.8%
Crustáceos	13.8%
Mejillones	3.1%
Apio	6.9%
Harina	4.4%
Manzana, pera	4.4%
Nuez, cacahuete	4.4%
Leguminosas	3.6%
Papas	2.5%
Puerco	1.2%
Uvas	1.2%
Res	3.7%
Fresa, plátano	1.2%
Mostaza	1.2%

Confirmación del diagnóstico

Antecedentes atópicos, personales o familiares.

- Manifestaciones alérgicas sistémicas asociadas, en realidad raras.
- Búsqueda del alérgeno que el paciente incrimine o no a un alimento. Es necesaria la historia alimentaria, con la naturaleza y alteraciones digestivas eventuales (más de 2 horas entre la ingestión y las molestias excluye a la alergia tipo I).
- Confirmación por una prueba de provocación doble ciego, repetida en varias ocasiones y juzgada conforme a la reproducción de los síntomas (positivo en 20-40% de los casos) por el alérgeno sospechoso, de realización compleja pero probatoria, más que los otros exámenes propuestos.
- Las pruebas cutáneas positivas no siempre son determinantes.
- La dosificación de IgE total del suero y, sobre todo, de las heces, puede tener valor en la detección de IgE específicas.
- Las pruebas de desgranulación de basófilos y la de transformación linfoblástica dependen de la pureza de los antígenos utilizados.
- La búsqueda de complejos inmunitarios circulantes tiene un interés discutible (alergia de tipo III).

La puesta en evidencia de alteraciones en el aparato digestivo es una vía interesante:

- Alteración de la mucosa gástrica o cólica (urticaria) en endoscopia con instilación de alérgeno.
- Infiltración mastocitaria con IgE de superficie en las mucosas digestivas.
- Desencadenamiento de la aceleración del tránsito de un émbolo de bario por la ingestión de alérgeno o alternancia de zonas de hipertonía, incluso atonía del intestino delgado.
- Alteración de la permeabilidad intestinal con la prueba de lactosa-manitol.

Diagnóstico diferencial

Deficiencias enzimáticas específicas a los azúcares, edulcorantes de carga. Falsa alergia, que simula alergia de tipo I por horario temprano y alteraciones, debido a:

- Contenido elevado de histamina en el alimento.
- Liberación no específica de histamina.
- Otros agentes (tiramina, fenilalanina, aditivos).
- Producción de metabolitos del ácido araquidónico.
- Síndrome de intestino irritable; la alergia digestiva puede ser una causa rara, excepto en pacientes atópicos.

Tratamiento

Exclusión de los alimentos que la desencadenan.

- Cromoglicato a dosis crecientes, sin pasar de 40 mg/kg/24 h.
- Corticosteroides locales y sistémicos: prednisona a dosis de 30 a 40 mg cada 12 h y disminuir conforme se controla la alergia.

El coronavirus SARS-2 (la pandemia del 2020)

Los síntomas iniciales más comunes de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) son: fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgias y diarrea.¹ La enfermedad grave suele iniciar a los 7 a 14 días posteriores al comienzo de los síntomas. En ocasiones, la náusea, el vómito y la diarrea son los únicos datos clínicos de gastroenteritis no explicable o relacionada con otros síntomas.

La disnea es el síntoma más común de enfermedad grave y, a menudo, se acompaña de hipoxemia. Una característica sorprendente de COVID-19 es la rá-

Mucho más frecuente evocada que comprobada, la alergia digestiva debe confirmarse con base en criterios rigurosos.

pida evolución de la insuficiencia respiratoria. Los pacientes con COVID-19 grave suelen cumplir los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o SARS, que es la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia severa y edema pulmonar, que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos.

La mayoría de los pacientes con COVID-19 grave tienen linfopenia, y la insuficiencia orgánica puede asociarse con síndrome de liberación exagerado o tormenta de citocinas caracterizado por: fiebre, trombocitopenia, hiperferritinemia y elevación de otros marcadores inflamatorios. Esta tormenta de citocinas puede afectar al hígado y conducir a insuficiencia hepática severa.

Circunstancias del diagnóstico

La OMS, la American Thoracic Society, la Infectious Diseases Society of America, the National Institutes of Health, and the Surviving Sepsis Campaign ha emitido algunos criterios y puntos clave:

Puntos clínicos clave

Evaluación y tratamiento de pacientes con COVID-19 severo.

- Los pacientes con enfermedad grave por coronavirus SARS 2-COVID 19 pueden tener síndrome de dificultad respiratoria aguda que generalmente se inicia una semana después de los primeros síntomas. Estos pacientes ameritarán: intubación endotraqueal y apoyo con ventilador mecánico.
- Decidir cuándo un paciente con COVID-19 grave debe recibir intubación endotraqueal es un componente decisivo de la atención.
- Después de la intubación, los pacientes deben recibir ventilación de protección pulmonar con una presión de meseta menor o igual a 30 cm de agua y con volúmenes de líquido basados en la altura del paciente.
- Colocar al paciente en posición prona es una estrategia de tratamiento potencial para la hipoxemia resistente.
- La trombosis y la insuficiencia renal son complicaciones ampliamente reconocidas de COVID-19 grave.

- Se requieren aún informes de ensayos aleatorios para informar las ventajas y riesgos de las terapias antivirales o inmunomoduladoras para Covid-19 grave.

A mediados de mayo de 2020, la Food and Drug Administration de Estados Unidos no había aprobado agentes para tratar a estos pacientes.

- Los datos preliminares de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó pacientes con COVID-19 grave sugieren que el remdesivir es un agente antiviral en investigación que acorta el tiempo de recuperación pero no soluciona de inmediato la infección.

Métodos diagnósticos para COVID-19 y afectación de la mucosa digestiva del intestino delgado y del colon

El diagnóstico de COVID-19 debe establecerse con base en la historia clínica, con interrogatorio dirigido para esa posibilidad diagnóstica que incluya: síntomas digestivos (náusea, vómito y diarrea) antes, durante o después de los síntomas respiratorios y la detección del ARN de SARS-CoV-2 en las secreciones respiratorias. La telerradiografía de tórax suele mostrar consolidaciones bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado o despulido. Los hallazgos bioquímicos comprenden: leucocitosis o leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y de reactantes de fase aguda.

- El diagnóstico de disnea se refiere a una frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre de 93% o menos, relación de la presión parcial de oxígeno arterial a la fracción de inspiración ($\text{PaO}_2: \text{FiO}_2$) menor de 300 mmHg, o infiltrados en más de 50% del campo pulmonar en las 24 a 48 horas a partir del inicio de los síntomas.² En una cohorte de pacientes con COVID-19 se reportó que 81% tenía enfermedad leve, 14% enfermedad grave y 5% se agravó con insuficiencia orgánica. La mortalidad en el grupo crítico fue de 49%.² La mayoría de los pacientes críticos con COVID-19 reciben ventilación mecánica prolongada.
- Las personas con enfermedades crónicas cardiovasculares, diabetes mellitus y obesidad tienen más probabilidades de enfermar gravemente con COVID-19. La incidencia de enfermedades críticas también es más alta entre los hombres que entre las mujeres y más alta entre individuos mayores de 65 años que entre los más jóvenes.^{3,4,5} Las personas sanas, de

cualquier edad, también son susceptibles de enfermar gravemente con COVID-19.

- Puesto que COVID-19 es una enfermedad nueva, poco a poco se dispone de mayor evidencia que el gastroenterólogo debe tener en mente. Los coronavirus son virus de tipo ARN que afectan, primordialmente, las vías respiratorias. De las 7 familias de Coronavirus hay 39 especies que afectan al ser humano y algunas de ellas tienen origen zoonótico y son potencialmente fatales: SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) y MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus). Se sabe que el SARS puede ser causa de diarrea, demostrada incluso en 74% de los casos pediátricos.
- Mediante microscopia electrónica para el análisis de muestras de mucosa gastrointestinal en niños con coronavirus y SARS y de muestras de heces fecales de niños con diarrea se demostró que incluso 97% de los pacientes han tenido esta alteración en la absorción intestinal. Esto apoya la teoría de transmisión fecal-oral y, al parecer, el comportamiento del SARS 2 es muy similar.
- En los estudios de Xu la infección por SARS-CoV-2 se confirmó con PCR en tiempo real en 10 niños con reportes positivos persistentes en los hisopados rectales, incluso después de que las pruebas nasofaríngeas se reportaron negativas. Esto aumenta y confirma la posibilidad de transmisión fecal-oral.^{2,6} El coronavirus SARS-CoV-2 también afecta el hígado en alrededor de 53% de los pacientes infectados, en quienes se elevan las cifras de aminotransferasas; esto es más frecuente en quienes se internan en unidades de cuidados intensivos.⁶ En los supervivientes a la enfermedad el daño hepático es transitorio, después de permanecer hospitalizados vuelven a tener pruebas de funcionamiento hepático normales.
- Los pacientes cirróticos se comportan como inmunodeprimidos y pueden agravarse con facilidad; las alteraciones en los síntomas digestivos incluyen: dolor abdominal (2%), vómito (3%), náusea (10%), diarrea (10%) y anorexia (83%). Los enfermos hepáticos cursan con encefalopatía hepática grados III y IV. Algunos pacientes pueden, también, tener ageusia y anosmia, por afectación de la sensibilidad de las mucosas debida a la infección viral.
- Es necesario tener en mente que los pacientes valorados durante la pandemia, con los

síntomas mencionados, pueden estar infectados con coronavirus; por lo tanto, deben practicárseles pruebas de PCR en tiempo real. Si ésta resulta positiva es confirmatoria, si es negativa, no necesariamente descarta la infección.

Prevención

Consiste, fundamentalmente, en el seguimiento de cuidados básicos: lavado frecuente de manos con agua y jabón, de las muñecas a la punta de los dedos y los pliegues interdigitales por un tiempo no menor a 30 segundos, utilizar cubrebocas o mascarillas y lentes de protección o caretas, en especial en la atención en áreas críticas y aún si fuere necesario utilizar equipo desechable: overoles que cubran todo el cuerpo, mantener el saludo de etiqueta al estornudar o toser, no solo durante la crisis epidemiológica sino como un hábito cotidiano.

- En pacientes a quienes se efectuarán estudios endoscópicos convendrá practicar una prueba de coronavirus por PCR; se recomienda evitar los estudios endoscópicos que no sean urgentes, los electivos deben reprogramarse. A todos los pacientes debe tomárseles la temperatura. Cada miembro del equipo de endoscopia debe tener la protección personal adecuada, doble o triple par de guantes. El anestesiólogo será el primero en entrar solo a la intubación del paciente y el último en salir después del procedimiento. Además, deberá utilizar un overol que proteja la cabeza, el cuello y todo el cuerpo, incluidos los pies y los zapatos, que ya deberán de estar cubiertos con botas desechables, y protectores faciales desechables. En los pacientes cirróticos se recomienda no suspender la medicación.

Tratamiento

Aún no se dispone de un tratamiento específico o una vacuna para evitarlo. Los informes iniciales de la enfermedad COVID-19 reportan que el antiviral redemsvir puede reducir el tiempo de la enfermedad, pero no curarla de inmediato. Quizá los anticuerpos en plasma, obtenidos de pacientes recuperados de la enfermedad, puedan servir de vacuna para disminuir los contagios y que la recuperación sea más rápida.

Referencias

1. David A, et al. Weill Cornell Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, Severe COVID-19 New York. NEJM, May 15, 2020. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009575?query=RP

2. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (4): 420-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
3. Guan W, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Peiris JS, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet* 2003; 361 (9371): 1767-72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5)
5. Goh GK, et al. Prediction of intrinsic disorder in MER-SCoV/HCoVEMC supports a high oral-fecal transmission. *PLoS Curr* 2013; 5. <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.22254b58675cdebc256dbe3c5aa6498b>
6. Xu Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591020-0817-4>.

Capítulo 16

Patología pancreática

JORGE HERNÁNDEZ GALLEROS

Pancreatitis aguda

Es una inflamación súbita de la glándula pancreática que puede afectar a los órganos vecinos y a distancia.

Las lesiones histológicas pueden variar desde un simple edema intersticial hasta la necrosis del tejido pancreático o, incluso, de los tejidos vecinos.

Las causas de la pancreatitis aguda son diversas pero, sin duda, las dos más importantes son la ingesta de alcohol y la litiasis biliar, esta última particularmente en las mujeres. La hipertrigliceridemia es otra causa de pancreatitis aguda, de origen metabólico; si bien la elevación de sus concentraciones es susceptible de inducir una pancreatitis aguda no se ha sido definido claramente. La pancreatitis aguda, secundaria a la hipercalcemia, particularmente causada por hiperparatiroidismo, es más frecuente en el hombre, aun cuando esta enfermedad sea más reiterada en las mujeres. También la hipercalcemia maligna puede causar pancreatitis aguda.

Existe también la pancreatitis aguda de origen hereditario, secundaria a la mutación en el gen del trip-

sinógeno catiónico (PRSS1), que es poco frecuente pero que se identifica cada vez con mayor certeza y que es fuente de pancreatitis aguda de repetición, de inicio en la infancia o en la adolescencia. Otras causas genéticas de pancreatitis aguda son las mutaciones en el gen de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística o del gen SPINK 1, que son genes que favorecen la inflamación pancreática ante otros estímulos nocivos, como el alcohol y el tabaco.

Otras causas pueden ser las tumorales, como las secundarias a obstrucción del conducto pancreático, por un carcinoma del ámpula de Vater, o de la cabeza del páncreas, que son más frecuentes en personas mayores de 50 años. Las metástasis pancreáticas de un cáncer del estómago, de riñón o broncopulmonar son raras e indistinguibles por métodos de imagen de un carcinoma pancreático, pero pueden causar pancreatitis aguda por obstrucción del conducto pancreático.

Entre las causas estructurales es importante mencionar al páncreas divisum, el páncreas anular y cualquier anomalía de la unión biliopancreática, el coledococelo o la duplicación duodenal. También se han descrito como causa de pancreatitis aguda, la secundaria a disfunción del esfínter de Oddi y la

originada por procedimientos endoscópicos, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y el ultrasonido endoscópico.

Una causa difícil de demostrar, pero que cada vez es más frecuente, es la pancreatitis aguda secundaria a medicamentos y tóxicos (hasta 30% en niños). Son muchas las sustancias que se han implicado como causantes demostradas de pancreatitis aguda: ácido valproico, azatioprina, carbamacepina, cisplatino, cotrimoxazol, enalapril, furosemida, ganciclovir, mesalazina, metronidazol, estrógenos, paracetamol, fenformina, prednisona, sulfazalasina, tetraciclina y las tiazidas.

También existen las pancreatitis agudas posoperatorias, cuyo riesgo es de 0 a 0.2% para la colecistectomía laparoscópica, del 1% en gastrectomía o hasta del 4% en cirugía pancreática.

Los traumatismos abdominales pueden ser causa de pancreatitis, así como las infecciones por diferentes agentes patógenos: bacterias (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Legionella*, *Leptospira*, *Chlamydia*, *Brucella* y *Yersinia*), virus (de la parotiditis, varicela, Epstein-Barr, hepatitis A, B y E, enterovirus, ecovirus, adenovirus, vacunas con virus vivos atenuados como rubéola, parotiditis y sarampión) o parásitos como áscaris, estrongiloides o tenias.

El páncreas es susceptible de inflamación aguda en algunas enfermedades sistémicas, sin otra causa aparente. Esto es más frecuente en padecimientos como: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémicas o la sarcoidosis. La isquemia o hipoxia, en caso de choque hemorrágico, puede también ser causa de pancreatitis aguda.

Un episodio de pancreatitis aguda puede ser revelador de un paciente con pancreatitis crónica por diferentes causas. La pancreatitis aguda es más frecuente en personas afectadas por enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Existe, también, la pancreatitis autoinmune, la secundaria al síndrome hipereosinofílico, a quemaduras extensas o el pseudotumor inflamatorio del páncreas.

Signos clínicos

El dolor coexiste casi en la totalidad de los casos; es de inicio súbito, progresivo en intensidad, localizado en el epigastrio, posteriormente transfectivo, o irradiado en hemicinturón, a uno o a ambos flancos. Se asocia con fiebre, náusea o vómito, taquicardia, íleo, hipotensión, disnea, oliguria o anuria y, menos frecuentemente, con signos neurológicos o hemorragia digestiva.

A la exploración física es frecuente encontrar ictericia en los casos de patología biliar asociada, datos clínicos de deshidratación, palidez, taquicardia, hipotensión arterial y fiebre como parte del síndrome inflamatorio. El paciente puede tener disnea e hipoventilación basal bilateral; el abdomen con hiperestesia, hiperbaralgia y datos de irritación peritoneal como rebote, con disminución de la peristalsis o su ausencia y distensión abdominal. Las equimosis periumbilicales (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Grey-Turner) pueden referir hemorragia intraabdominal; aunque son excepcionales.

Estudios de laboratorio

Hiperamilasemia. Aparece desde las primeras horas del inicio de la enfermedad y su elevación no se asocia con la gravedad de la pancreatitis. El páncreas es responsable solo del 40% de la producción de amilasa, el resto la producen las glándulas salivales y, en casos aislados, puede generarse en los pulmones, la tiroides, las tubas uterinas y en algunos tumores malignos, entre otros. La amilasa puede cuantificarse en orina y en el páncreas, lo que aumenta la sensibilidad de la prueba.

Lipasemia. La cuantificación de la lipasa en suero tiene sensibilidad y especificidad mayores que las de la amilasa para el diagnóstico de pancreatitis aguda, con la ventaja de que su duración es más prolongada. El único sitio fuera del páncreas en donde se produce lipasa es el estómago, pero su cantidad es muy pequeña. Otras causas de elevación de lipasa, además de la pancreatitis aguda, son los tumores pancreáticos.

Estudios de imagen

Tomografía computada. En caso de diagnóstico clínico y de laboratorio indudable, no se justifica una tomografía al inicio de los síntomas. Sin embargo, en caso de duda, es el estudio más útil para investigar patología abdominal. La tomografía es más útil en el caso de duda diagnóstica o para evaluar la gravedad del evento después de algunos días de iniciado. También es útil para conocer la necrosis o las complicaciones tardías. La inyección de medio de contraste intravenoso hace que los hallazgos sean más claros y, por lo tanto, vale la pena practicarla de esta manera en gran parte de los casos. Si la deshidratación es grave o hay insuficiencia renal, la tomografía debe practicarse sin inyección de medio de contraste.

Los hallazgos, en caso de pancreatitis aguda, pueden ser: aumento de volumen de la glándula, densidad heterogénea, contornos más lisos, ausencia

de cápsula pancreática bien definida, densidad del tejido peripancreático “acuosa” en lugar de “grasosa”, colecciones líquidas en el espacio pararenal anterior izquierdo y en la transcavidad de los epiplones, incluso por delante de los músculos psoas; líquido hasta en el 7% en las formas graves. Además, pueden observarse zonas que no refuerzan después de la inyección del medio de contraste, lo que hace pensar en necrosis, que puede extenderse a zonas de grasa peripancreática. La sensibilidad de la tomografía varía del 77 al 92% de acuerdo con la inyección de medio de contraste; la especificidad es superior al 95%.

La tomografía sola o acompañada del ultrasonido permite encontrar litiasis biliar, asociada o no con dilatación del conducto biliar, lo que puede ser un apoyo al diagnóstico etiológico.

Diagnóstico de gravedad y pronóstico

La clasificación de gravedad es útil para conocer grupos de pacientes que requieran indicaciones especiales o más urgentes. De acuerdo con la clasificación revisada de Atlanta, la pancreatitis aguda se clasifica en leve, moderadamente grave o grave. La primera se caracteriza por síntomas y signos moderados y lesiones que se limitan a una infiltración interlobular y representan del 80 al 90% de los casos. La distinción entre moderadamente grave y grave tiene que ver con la insuficiencia orgánica transitoria o persistente según la escala de insuficiencia orgánica de Marshall. La mortalidad global de la pancreatitis aguda es del 3 al 5% pero, en el caso de la pancreatitis aguda grave, el porcentaje se eleva hasta 30%. Su morbilidad y mortalidad están ligadas a la infección de la necrosis y a las complicaciones locales y sistémicas, 60% de las muertes suceden en la primera semana y son secundarias a insuficiencia orgánica múltiple.

Algunos signos de mal pronóstico son: edad mayor (más de 80 años), obesidad, insuficiencia orgánica preexistente o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Para tratar de definir la gravedad de una manera más sencilla y sin invadir al paciente, se han utilizado muchos marcadores biológicos; el único que ha mostrado utilidad es la proteína C reactiva. La limitante en su utilización es que es mejor después de las 72 horas de iniciado el cuadro. Está, también, la interleucina 6 (IL-6) y la procalcitonina que también han demostrado utilidad como predictores de severidad.

Durante años se han utilizado muchas escalas para determinar la gravedad en la pancreatitis aguda. La mayor parte de ellas se ha descontinuado por baja

sensibilidad o especificidad o por que la utilidad es después de 24 a 48 horas de iniciado el cuadro. Es el caso de la escala de Ranson y la de Glasgow. La escala de APACHE II sigue utilizándose, aunque existen otras escalas que han demostrado superioridad, como el BISAP (*Bedside Index for severity in Acute Pancreatitis*) y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La escala de BISAP utiliza al nitrógeno ureico mayor de 25 mg/dL, alteración en el estado mental, síndrome de respuesta inflamatoria, edad mayor de 60 años y la existencia o no de derrame pleural. Cada uno aporta un punto a la escala y puntajes por arriba de 3 han demostrado riesgos mayores de insuficiencia orgánica múltiple y orgánica persistente.

La tomografía después de las 72 h de inicio de los síntomas se ha utilizado como factor pronóstico, dependiendo de los hallazgos; dio origen al índice de gravedad por tomografía. Este índice toma en cuenta la clasificación de Balthazar y el porcentaje de necrosis pancreática en donde los puntajes superiores a 5 representan un riesgo elevado de morbilidad y complicaciones, así como de mortalidad en comparación con puntajes menores.

La infección de la necrosis pancreática es la complicación local más grave y sucede en 40 a 60% de las pancreatitis agudas necrosantes. La mortalidad de la pancreatitis aguda es mayor en este grupo debido a complicaciones sépticas localregionales. En 13 a 60% son infecciones polimicrobianas y los anaerobios son responsables en el 4 al 15%. Las infecciones por hongos suceden con realtiva frecuencia.

Tratamiento

Al inicio, lo más importante es comenzar el tratamiento adecuado lo más temprano posible e identificar la gravedad del cuadro. El siguiente paso es la administración de soluciones, el ayuno y el control del dolor.

El ayuno es indispensable en todos los pacientes para evitar un dolor más acentuado y un mayor estímulo en la producción de enzimas pancreáticas. Este ayuno debe seguir hasta que el paciente con una pancreatitis leve deje de tener dolor y no tenga analgésicos intravenosos; en los pacientes graves debe continuarse el tiempo que sea necesario. En caso de ser necesario, más de 72 horas se deberá estudiar la posibilidad de administrar nutrición elemental, por vía enteral o intravenosa.

- La administración intravenosa de soluciones es la base del tratamiento inicial para los pacientes con pancreatitis aguda. Mucho se ha estudiado la cantidad de líquidos que deben recibir y el tipo de solución más adecuada. Los estudios más recientes refieren la necesidad

de administrar suficiente líquido para garantizar una perfusión adecuada; sin embargo, no tanto que genere edema de los tejidos porque se ha demostrado que la falta de líquido puede ser tan grave como su exceso.

- En primer lugar, la administración de soluciones cristaloides ha demostrado ventajas sobre las coloides en mortalidad e insuficiencia orgánica. La administración temprana, definida como una tercera parte de las soluciones a recibir en 72 horas, en las primeras 24 horas de iniciada la pancreatitis aguda, disminuye la respuesta inflamatoria sistémica y la insuficiencia orgánica en comparación con administrar menos de ese volumen en las primeras 24 horas. Por último, aunque no se ha demostrado una ventaja tangible, la solución que más ventajas aporta al tratamiento inicial del paciente es el Ringer con lactato, en comparación con la solución fisiológica.
- No hay lugar para la administración de albúmina o de productos hemáticos de forma rutinaria en los pacientes con pancreatitis aguda, leve o grave. Estos productos solo deben administrarse si es necesario.
- En lo que respecta al tratamiento del dolor, se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol en los casos leves o moderados. En quienes el dolor es más intenso o de difícil control puede recurrirse a otro tipo de analgésicos más potentes, incluidos los opiáceos. Estos medicamentos han demostrado seguridad, incluso en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar. En años recientes se han emprendido diferentes estudios que han demostrado las ventajas de la anestesia epidural en etapas iniciales de la pancreatitis aguda para el tratamiento del dolor. Las conclusiones avalan su indicación con seguridad y efectividad en reducir el dolor, pero, además, han demostrado aumentar la perfusión pancreática, disminuyendo la necrosis y la mortalidad.
- La utilización de la sonda nasogástrica es motivo de controversia. Puede ser útil en el control del dolor en pacientes con datos de obstrucción mecánica o íleo; sin embargo, existen múltiples estudios que han demostrado que su uso es inconveniente, pues retarda el inicio de la alimentación, alarga el periodo de dolor, aumenta la necesidad de analgésicos y el tiempo de hospitalización.
- En los casos de control del dolor y del ayuno no es necesario volver a cuantificar las enzimas pancreáticas en suero (amilasa o lipasa). No hay relación entre su elevación y la gravedad del cuadro, así como tampoco son de utilidad para valorar el mejor momento para el inicio de la alimentación.
- En cuanto a la indicación de medicamentos inhibidores de la secreción ácida del estómago, no se justifican en enfermos sin factores de riesgo para úlcera gástrica o duodenal.
- Los pacientes con pancreatitis aguda leve, de origen biliar, tienen un riesgo elevado de recidiva en los siguientes dos meses, por tal motivo es importante programar la colecistectomía antes de que el paciente salga del hospital por el cuadro de pancreatitis aguda. En los pacientes con criterios de gravedad, o con colangitis, es recomendable una esfinterotomía endoscópica de urgencia, para evitar el riesgo de complicaciones.
- Quienes padecen pancreatitis aguda grave pueden tener necesidades especiales, según su estado inicial o las complicaciones. Estas necesidades deberán solventarse lo más temprano posible para evitar complicaciones mayores.
- La insuficiencia respiratoria es una condición en la que puede necesitarse la administración de oxígeno por cánula nasal o por medio de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. También puede necesitarse la vigilancia estrecha por la probabilidad de tener derrame pleural, atelectasias o insuficiencia pulmonares.
- En caso de insuficiencia hemodinámica puede requerirse la administración de medicamentos vasoactivos por periodos cortos o largos según sea el requerimiento de cada paciente y quienes tienen insuficiencia renal pueden requerir diálisis para solventar la insuficiencia aguda.
- En relación con la indicación de antibióticos existe una controversia importante. Las dos corrientes aceptadas son su prescripción de manera profiláctica y la indicación dirigida. Los grupos que los prescriben de forma profiláctica argumentan la conveniencia de imipenem durante 10 a 14 días como lo más adecuado. La corriente que argumenta la prescripción dirigida de los antibióticos refiere la posibilidad de seleccionar gérmenes y de favorecer infecciones por hongos.
- El tratamiento quirúrgico solo está indicado en pacientes seleccionados de necrosis pancreática infectada. Está demostrado que la cirugía temprana en el tratamiento de la necrosis pancreática infectada implica un riesgo

elevado de complicaciones y de mortalidad, por eso se prefiere esperar, administrar anti-bióticos y llevar a cabo procedimientos menores si es necesario, antes que optar por una necrosectomía temprana. En la actualidad se prefiere un procedimiento más conservador en el que está incluido el equipo de radiología intervencionista y el de ultrasonografía endoscópica en comunicación constante con el grupo quirúrgico.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria continua del páncreas caracterizada por alteraciones morfológicas irreversibles del tejido pancreático exocrino y endocrino. En su histología hay fibrosis irregular, con destrucción y desorganización permanente del tejido pancreático, desde las células acinares hasta las ductales. Las lesiones pueden ser focales, segmentarias o difusas. Estos cambios se acompañan de alteraciones en el conducto principal y los secundarios, con estenosis y dilataciones; en su interior pueden encontrarse coágulos de proteínas y calcificaciones.

- El consumo crónico de alcohol es la causa principal de la pancreatitis crónica. El tiempo promedio a la aparición de las lesiones de pancreatitis crónica en los consumidores habituales de alcohol es, en general, superior a los 10 años y casi siempre se manifiesta antes que la cirrosis hepática. El consumo de alcohol en las personas afectadas de pancreatitis crónica es muy elevado (150 a más de 200 g por día), aunque en los individuos con consumo cotidiano en menores cantidades, la enfermedad puede iniciarse más tardíamente. También se reconoce que la cantidad de alcohol consumido diariamente que puede originar pancreatitis crónica en las mujeres es menor que en los hombres.
- En el caso de la pancreatitis crónica no relacionada con el consumo de alcohol, su frecuencia es mucho mayor en el hombre que en la mujer con una relación de 8-9:1, y para la pancreatitis crónica relacionada con mutaciones genéticas, la frecuencia es 1:1, cualquiera que sea la mutación. En estas últimas el inicio de los síntomas es muy temprano, alrededor de los 12 años.
- La pancreatitis crónica idiopática representa aún, un porcentaje alto de los casos no relacionados con el consumo de alcohol.

Histología

La pancreatitis crónica se caracteriza por una destrucción progresiva del parénquima pancreático, que se sustituye por fibrosis. El diagnóstico de pancreatitis crónica se fundamenta, tradicionalmente, en tres elementos: 1) Fibrosis en el parénquima; 2) Calcificaciones pancreáticas y 3) alteraciones en los conductos.

- Los hallazgos macroscópicos muestran una alteración total de la arquitectura pancreática, con cambios que van desde atrofia importante de la glándula pancreática hasta la formación de pseudotumores.
- El aspecto histológico muestra fibrosis irregular, pobre en fibroblastos, constituida por colágena de tipo I, III y IV. Los conductos muestran zonas de estenosis alternadas con zonas de dilatación en el conducto principal y en los secundarios. En el epitelio de los conductos se observa desaparición de la membrana basal y también es visible una endarteritis obliterante en gran parte de la vasculatura intrapancreática. Los islotes de Langerhans se conservan durante más tiempo.

Manifestaciones clínicas

El dolor es el síntoma principal en los pacientes con pancreatitis crónica. Las características del dolor pueden variar y se identifican distintos patrones. En un inicio el dolor puede ser intermitente, localizado al epigastrio, transfixivo y de intensidad variable. Existen pacientes con cuadros de pancreatitis aguda recurrente. Posteriormente, el dolor se hace constante, casi siempre se agudiza en el periodo posprandial y puede acompañarse de sitofobia. El dolor puede ser más frecuente en los casos secundarios a alcoholismo, aunque no es una regla. Los enfermos que han suspendido el consumo del alcohol, en general, tienen menos episodios dolorosos.

- A lo largo del tiempo, los episodios de dolor pueden disminuir paulatinamente hasta desaparecer. Se reconoce que cuando esto sucede coincide con la pérdida de la función del páncreas y los pacientes tienen insuficiencia pancreática exocrina y diabetes.
- La diabetes es una de las complicaciones mayores de la pancreatitis crónica y su frecuencia aumenta con el tiempo de evolución. A los 5 años es de alrededor del 30%, a los 10 años del 50% y a los 15 años del 70%. La diabetes de los pacientes con pancreatitis crónica es de difícil control debido a la falta concomitante de glucagón. Por eso, los pacientes son muy lábiles

a la acción de la insulina y con frecuencia tienen picos de hipoglucemia con hiperglucemia. No es frecuente que tengan cetoacidosis como complicación de la diabetes, pero pueden resultar las complicaciones crónicas de la enfermedad en relación con el descontrol crónico, como retinopatía y enfermedad renal crónica.

- La insuficiencia pancreática exocrina comienza entre los 8 a 15 años después del inicio de la pancreatitis crónica y más tempranamente en las formas secundarias a alcoholismo. Se manifiesta, predominantemente, por esteatorrea, secundaria a una disminución en la producción de lipasa, y posteriormente sobreviene la creatorrea.
- Los enfermos con pancreatitis crónica pueden tener, además, alteraciones en la absorción de vitaminas liposolubles una vez que la esteatorrea se manifiesta. Esto puede causar trastornos de la coagulación, osteopenia, dificultad para la visión nocturna, entre otros. También pueden padecer anemia megaloblástica por déficit en vitamina B₁₂.
- La ictericia puede aparecer en pacientes con pancreatitis crónica y es secundaria a la compresión de las vías biliares, a la fibrosis pancreática, inflamación de la glándula o pseudoquistes. Es importante hacer notar que después de 10 años de evolución de la pancreatitis crónica, la aparición de ictericia debe hacer sospechar malignidad.
- Un síntoma menos frecuente es la obstrucción duodenal, que se manifiesta por intolerancia a la vía oral, con vómito posprandial mediato. Esta complicación es causada por una hipertrofia de la cabeza del páncreas, o por fibrosis alrededor del duodeno, así como por un pseudoquiste o una distrofia quística de la pared duodenal. La prevalencia de la estenosis duodenal va del 0.8 al 15%.
- Con menos frecuencia, los pacientes con pancreatitis crónica pueden tener hemorragia del tubo digestivo superior. Que puede deberse a úlceras duodenales relacionadas con la disminución de la secreción de bicarbonato, que genera un pH duodenal más bajo. En pacientes con trombosis de la vena esplénica las várices gástricas típicas pueden sangrar por su relación con la trombosis de la vena esplénica. Por último, en frecuencia, puede haber *hemosuccus pancreaticus* en relación con un aneurisma de la arteria esplénica o con erosiones del conducto pancreático.
- Otra complicación de los pacientes con pancreatitis crónica son los pseudoquistes relacio-

nados con la rotura de conductos secundarios o incluso del conducto pancreático principal. Pueden existir acumulaciones de líquidos que posteriormente formarán un pseudoquiste.

Metodos diagnósticos

Pruebas de exploración funcional pancreática

Prueba de estimulación con secretina. Este método se fundamenta en la medición de la concentración del gasto de bicarbonato y de enzimas pancreáticas cuantificadas en el líquido duodenal después de una estimulación directa del páncreas mediante secretina. En la actualidad se practica por medio de endoscopia con visión directa y canulación del conducto pancreático principal, aunque existe la posibilidad de hacer la prueba sin necesidad de invadir al paciente, por medio de una pancreatorresonancia magnética. Se trata de un método sensible y específico que se aplica, sobre todo, en estudios fisiológicos y farmacológicos. Además de ser útil para cuantificar la función pancreática exocrina permite la cuantificación de marcadores bioquímicos en busca de neoplasias pancreáticas, como el K-ras o, incluso, el antígeno carcinoembrionario.

- Existen muchas pruebas que pueden ser útiles para cuantificar el funcionamiento exocrino del páncreas de manera indirecta. Entre las pruebas no invasivas están:

Determinación de grasa en las heces. Esta prueba tiene una duración de cinco días porque debe estandarizarse la dieta del paciente con 100 gramos de grasa durante ese lapso y recolectar la totalidad de las heces de los últimos tres días de la prueba. Se considera positiva si existen más de 7 g de grasa en 24 horas. La sensibilidad de la prueba no es muy buena y tiene el inconveniente de tener falsos negativos en relación con la recolección.

Cuantificación de la elastasa fecal. Es una enzima que ha demostrado buena correlación entre su tasa duodenal y fecal. Por tal motivo, cuantificarla en las heces es un método indirecto de valoración para la función pancreática exocrina, sin invadir al paciente con estudios endoscópicos. Otra ventaja es que no se modifica el resultado de la prueba si el paciente está recibiendo enzimas pancreáticas como parte de su tratamiento. Un resultado menor a 100 µg/g refiere insuficiencia pancreática grave. La sensibilidad de la prueba no es muy alta y correlaciona mejor con casos floridos de insuficiencia pancreática exocrina.

Prueba de aliento con triglicéridos marcada con carbono. Esta prueba consiste en dar al paciente triglicéridos marcados con carbono 13 o 14 en forma de

mantequilla. Si el paciente tiene una buena función exocrina del páncreas, podrá digerir los triglicéridos y absorberlos a la circulación. El carbono se unirá al oxígeno y podrá ser recuperado posteriormente en aire espirado. Si no se recupera es señal de un mal funcionamiento pancreático. Tiene una alta sensibilidad, incluso en etapas tempranas de la enfermedad.

Radiología

Ultrasonido. El ultrasonido transcutáneo puede ser un estudio muy útil practicado por manos expertas. En los pacientes con pancreatitis crónica puede observarse un aumento de la ecogenicidad del parénquima, con dilatación del conducto pancreático principal y, en ocasiones, pseudoquistes; más adelante por la atrofia se vuelve difícil identificar su contorno, se aprecian las calcificaciones y las irregularidades de los conductos. Puede, además, existir compresión de las vías biliares, con dilatación proximal. La sensibilidad de este estudio va de más del 50% en los períodos iniciales y puede ser superior al 90% en los casos avanzados.

Tomografía computada y pancreato resonancia magnética. Estos estudios han desplazado a la colangiopancreatografía endoscópica, para fines diagnósticos.

- La tomografía puede mostrar diferentes afecciones pancreáticas que van desde modificaciones del tamaño de la glándula, alteraciones del contorno y de la densidad del parénquima, calcificaciones pancreáticas, irregularidades del calibre de los canales, colecciones líquidas, compresiones digestivas o vasculares, trombosis venosas con o sin pseudoaneurismas. Su sensibilidad es superior al 90% y es el estudio más sensible para el diagnóstico de las calcificaciones pancreáticas. Es imperativo llevar a cabo el estudio con inyección de medio de contraste intravenoso y con el protocolo de tres fases, una simple, una arterial y una venosa. Los hallazgos son diferentes en cada fase y complementarios entre sí.
- La pancreatorresonancia magnética tiene las mismas ventajas que la tomografía en comparación con la colangiografía endoscópica; sin embargo, es superior en la visualización de los conductos pancreáticos y en la caracterización de las lesiones quísticas, aunque no permite ver las calcificaciones con tanta resolución como la tomografía.

Ultrasonido endoscópico. Este estudio es de gran utilidad en la pancreatitis crónica porque permite encontrar, con sensibilidad mayor que los estudios de imagen, lesiones hipercógenas que correspon-

den a calcificaciones, bandas hipercógenas provocadas por la fibrosis y calcificaciones con sombra sónica posterior, incluso tan pequeñas que no son visibles en la tomografía. También permite establecer los contornos de los pseudoquistes, y las alteraciones de los conductos con una excelente resolución. Además, permite la ejecución de procedimientos como: toma de biopsias, invasión del conducto principal, drenaje de pseudoquistes o colecciones.

Colangiopancreatografía endoscópica. Durante largo tiempo fue el patrón de referencia para el diagnóstico de pancreatitis crónica no calcificada, pues muestra con claridad las anomalías de los conductos. Su sensibilidad es de alrededor del 80%. El inconveniente es la alta frecuencia con la que los pacientes tienen pancreatitis aguda posterior al procedimiento. Por esta razón se utiliza en la actualidad solo como un procedimiento terapéutico.

Tratamiento

El tratamiento de la pancreatitis crónica se divide en varios segmentos debido a la complejidad de la enfermedad y a las afecciones principales. Deben tratarse de manera concomitante el dolor, las insuficiencias endocrina y exocrina y las complicaciones derivadas de la enfermedad.

Medidas dietéticas

La alimentación de los pacientes con pancreatitis crónica debe ser la normal, sin restricciones generales, solo las que el paciente necesite por otras causas, como intolerancia a la lactosa u otras. Debe contener una cantidad de grasa normal y solo deben suplementarse las vitaminas liposolubles en pacientes con deficiencia. La cantidad de fibra de la dieta debe ser moderada porque puede aumentar la motilidad intestinal y disminuir el tiempo de acción de las enzimas suplementarias que esté consumiendo el paciente.

- La suspensión del alcohol es indispensable y permite obtener una desaparición del dolor en más del 50% de los enfermos en caso de enfermedad leve o moderada.
- El ayuno es necesario en los casos de enfermedad aguda y si se prolonga puede iniciarse la alimentación enteral.

Tratamiento del dolor

El control del dolor es decisivo para que el paciente tenga calidad de vida adecuada, pueda alimentarse de manera correcta y evitar la desnutrición y para

que pueda tener acceso al tratamiento de otras complicaciones, secundarias a la pancreatitis crónica. Para el control del dolor existen tratamientos no quirúrgicos consistentes en medidas generales, dietéticas y farmacológicas y quirúrgicos con indicaciones claras y momentos específicos.

Los tratamientos no quirúrgicos disponibles son:

Medidas dietéticas que permitan poner en reposo la glándula y, particularmente, la suspensión inmediata de la ingestión de alcohol. Estas medidas tienen un efecto leve en el dolor pancreático, pero pueden ser de utilidad en combinación con otros tratamientos.

Analgésicos: antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol. La buena tolerancia y poca probabilidad de adicción los hace ideales en pacientes con etiología alcohólica. Su potencia analgésica no es tan fuerte y pueden no ser suficientes para desaparecer el dolor agudo.

Opioides: ideales para tratar a los pacientes con dolor de la pancreatitis crónica. No se recomiendan en pacientes alcohólicos por la potencial generación de adicción. Sus efectos adversos pueden limitar su indicación.

Enzimas pancreáticas: tienen efecto en el tratamiento de la insuficiencia exocrina y en la desaparición del dolor de la pancreatitis crónica.

Antioxidantes: existen estudios que han demostrado que las combinaciones de antioxidantes pueden ser útiles para tratar el dolor de la pancreatitis crónica. Lo lamentable es que los estudios son heterogéneos, con diferentes antioxidantes o combinaciones y sin dosis estandarizadas.

Tratamientos endoscópicos: indicados cuando el dolor es consecuencia del aumento en la presión de los conductos pancreáticos. La colocación de prótesis plásticas en el conducto principal puede aliviar transitoriamente el dolor. Solo debe recurrirse a ellos como puente hacia algún tratamiento definitivo porque la duración útil de las prótesis es corta y deben cambiarse. La litotripsia extracorpórea está indicada para la destrucción de los litos intraductales y la colocación de una prótesis plástica para el drenaje del conducto. También está la esfinterotomía, que ayuda a liberar o a drenar el contenido del conducto pancreático principal hacia el duodeno.

- **Inyección del plexo celiaco.** El dolor de la pancreatitis crónica puede ser neuropático por afectación de las ramas eferentes del plexo celiaco. No es fácil hacer esta demostración; sin embargo, si la sospecha es que el dolor del paciente es de este tipo pueden inyectarse esteroides o alcohol absoluto para bloquear o lisar el plexo. Este método puede aplicarse por vía

transcutánea, guiado por tomografía o fluoroscopia, o por vía transgástrica con ultrasonografía endoscópica. La efectividad es variable y existe controversia en la utilización de este método en pacientes con causa alcohólica.

- **Drenaje de pseudoquistes.** Los pseudoquistes pueden ocasionar dolor por compresión de otras estructuras o por aumento de la presión del conducto pancreático principal, en especial cuando el conducto está roto y drenando hacia el pseudoquiste. De esta manera, el drenaje del quiste puede disminuir el dolor ocasionado. Ese drenaje puede practicarse por vía transcutánea o transgástrica, por ultrasonido endoscópico.

Tratamiento quirúrgico

Las intervenciones quirúrgicas destinadas a tratar el dolor son de dos tipos: de derivación y resección. Los primeros se destinan a pacientes en quienes el dolor es cotidiano y no se consigue disminuirlo o eliminarlo con otros tratamientos. Consisten en derivar el conducto pancreático principal a un asa intestinal, con una anastomosis más amplia que la que existe con el duodeno de manera natural y, en la medida de lo posible, liberando de obstrucciones al conducto pancreático. Estos procedimientos requieren que el conducto pancreático se encuentre dilatado para poder practicarlos y un cirujano experto para que la efectividad sea mayor. En gran parte de estas intervenciones no se reseca el parénquima pancreático, aunque pueden combinarse ambos procedimientos.

- Los tratamientos de resección de algún segmento pancreático pueden practicarse para control del dolor en algunos pacientes. Casi todos se indican para tratar otras enfermedades pancreáticas, como carcinoma o tumores quísticos. La resección de la cabeza del páncreas, en conjunto con el duodeno y la vía biliar intrapancreática, puede hacerse como mecanismo analgésico en el caso de enfermedad localizada a este segmento del páncreas o en pacientes en quienes haya un aumento de la presión del conducto pancreático principal por fibrosis de esta zona, con o sin afectación de la vía biliar. Los desenlaces asociados con esta intervención son efectivos incluso hasta en el 90% de los casos. La morbilidad asociada con el procedimiento es cercana al 40% por lo que debe practicarse en centros de alto volumen de cirugía pancreática y por cirujanos con suficiente experiencia.
- La resección de la cola del páncreas, con esplenectomía, está indicada cuando hay fístulas

en esta zona o pseudoquistes que compriman este segmento pancreático, lo mismo que en pacientes con un síndrome de conducto desconectado, con formación de complicaciones crónicas asociadas.

Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática exocrina es una complicación grave de la pancreatitis crónica que puede llevar a desnutrición grave y que aumenta la mortalidad de este grupo de pacientes. El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina consiste en la administración de enzimas pancreáticas exógenas de la forma más fisiológica posible. Es decir, que deben administrarse cuando el paciente come porque es en ese momento en el que, de forma fisiológica, se secretan las enzimas producidas por los acinos pancreáticos.

- Un tratamiento enzimático ideal debe tener ciertas características que le permitan ser de utilidad para el paciente. Las enzimas pancreáticas deben ser resistentes al pH bajo porque para que funcionen necesitan un pH superior a 4, de otra manera se inactivan. Para tal efecto deben tener una cubierta entérica que les permita soportar el paso por el pH ácido del estómago. El tamaño molecular debe ser suficientemente pequeño para permitir el paso de las enzimas por el píloro de manera paralela al alimento para que la reunión de ambos sea en el intestino delgado y no antes. Por último, debe tener una cantidad suficiente de amilasas, proteasas y lipasas que permitan digerir los alimentos que el paciente consume y, posteriormente, absorberlos en la mucosa intestinal. Las preparaciones comerciales se miden en unidades de lipasa porque esta enzima es la más estable. Debe garantizarse un aporte de 30,000 unidades de lipasa para prevenir la esteatorrea, aunque la dosis debe ajustarse en cada paciente según sus necesidades, antecedentes y respuesta clínica.

Tratamiento de la diabetes secundaria

La diabetes es una complicación difícil de tratar debido a que los pacientes tienen, concomitantemente, falta de producción de insulina y glucagón.

- En la mayoría de los casos es indispensable la administración de insulina porque el tratamiento con hipoglucemiantes orales no es suficiente a falta de la producción endógena de insulina. Su dosificación suele ser difícil

porque los pacientes tienen requerimientos importantes con una falta de contrarregulación que ocasiona una gran labilidad al tratamiento. Con frecuencia, los pacientes tienen picos de hiperglucemia, seguidos de picos de hipoglucemia asociada con la aplicación de insulina. Para tal efecto, el paciente debe tener una dieta estricta, con horarios fijos de administración de alimentos para tratar de evitar al máximo los picos en la glucemia que complicarán, a largo plazo, la enfermedad.

- La aplicación de la insulina puede hacerse por cualquier método, de manera que el control del paciente sea más efectivo. Pueden indicarse dosis divididas, insulinas de acción lenta o ultralenta en combinación, o no, con insulinas de acción rápida o bombas de infusión continua.

Pseudoquistes pancreáticos

Los pseudoquistes del páncreas son colecciones que contienen líquido pancreático puro o mezclado con residuos de necrosis o de sangre, situados dentro del parénquima pancreático o a distancia. Estas lesiones están siempre precedidas de un evento de pancreatitis aguda del que el paciente puede estar consciente o no. Una característica importante de los pseudoquistes es que no tienen una pared verdadera, sino que ésta está constituida por tejido fibroso.

- Los pseudoquistes complican la pancreatitis aguda en el 20 al 38% de los casos. La edad media a su aparición es entre los 44 y los 50 años; es decir 5 años después de los primeros síntomas.
- Se manifiestan, principalmente, con dolores abdominales (76-94%), vómitos (50%), masa abdominal en el 25%, y más raramente (10%) por ictericia. Los pseudoquistes son más frecuentes en la región cefálica; su tamaño varía de 1 a 20 cm, y pueden ser múltiples hasta en el 15% de los casos, en la mitad de ellos se comunican con los canales pancreáticos o pueden producir compresión de los órganos vecinos. La evolución hacia la desaparición es rara cuando son secundarios a pancreatitis crónica y solo suceden en el 7 al 10%.
- Las complicaciones asociadas pueden ser la hipertensión portal segmentaria o una trombosis esplenoportal. Cuando hay compresión de la vía biliar aparece la ictericia; además, pueden comprimir órganos digestivos y provocar

vómito. Los pseudoquistes pueden infectarse o sangrar e, incluso, en ocasiones romperse hacia algún órgano y provocar una fístula interna o a la cavidad peritoneal y generar ascitis pancreática.

- Los pseudoquistes pueden aparecer en 5 al 15% de los pacientes con pancreatitis aguda necrosante; en ellos pueden regresar incluso hasta en la mitad de los pacientes. Los pseudoquistes secundarios a una pancreatitis aguda es más fácil que se sobreinfecten en comparación con los secundarios a pancreatitis crónica. En esta última su frecuencia general es mayor. La localización más frecuente de los secundarios a pancreatitis crónica es en la cabeza del páncreas y en la pancreatitis aguda es la corporocaudal. Los pseudoquistes en pancreatitis crónica provocan más compresión a otros órganos y se comunican a los conductos pancreáticos con más frecuencia que los que aparecen en la pancreatitis aguda. La infección, ruptura, hemorragia o ictericia es dos veces más frecuentemente en los casos secundarios a pancreatitis aguda que crónica.

Diagnóstico

El ultrasonido abdominal y la tomografía axial computada suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. La colangiopancreato resonancia magnética permite, además del estudio del quiste, determinar la enfermedad pancreática de base. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica permite, además, demostrar la existencia de una comunicación del quiste con los canales pancreáticos, aunque al ser invasiva es menos utilizada que la colangiorresonancia y el ultrasonido endoscópico.

- El ultrasonido endoscópico también permite establecer el diagnóstico del quiste y de la enfermedad que lo causa, así como el diagnóstico diferencial con los tumores quísticos. En caso de duda, la punción guiada facilita la obtención de líquido del quiste, donde es posible la citología y determinación de ACE, CA 19-9 y CA72-4 y dosificar la amilasa. Este estudio permite, también, establecer la posibilidad de practicar una anastomosis quisto-entérica o gástrica transendoscópica con menor riesgo.

Tratamiento

La indicación de drenaje endoscópico de los quistes o pseudoquistes del páncreas existe en todas las lesiones mayores de 4 cm de diámetro, sobre todo si son extrapancreáticos, pues difícilmente regresa-

rán. El drenaje puede ser transpapilar o transmural, dependiendo de su tamaño y localización.

Métodos y resultados

1. **Punción simple** con aguja bajo guía de ultrasonido o TAC, poco eficaz y de recidivas frecuentes.
2. **Drenaje percutáneo.** Después de la punción guiada y vaciamiento del quiste se deja un catéter multiperforado en la cavidad, guiado por ultrasonido o TAC. El método es simple, de poco riesgo y muy eficaz (90%); sin embargo, requiere de un drenaje por largo tiempo y es mal tolerado.
3. **Drenaje endoscópico.** Puede ser transmural hacia el estómago o al duodeno, dependiendo donde haya más compresión del quiste a la pared y previa verificación si es posible de la ausencia de vasos dilatados entre las dos paredes. Se hace una punción que se convierte en fístula y, a través del orificio, se coloca una prótesis con doble cola de cochino. La tasa de éxito es superior al 90%, la morbilidad es de alrededor del 15% y la mortalidad del 1%. El drenaje transpapilar se indica en los quistes que se comunican con los conductos pancreáticos y requiere de una esfinterotomía pancreática y la colocación de una prótesis. Los resultados son excelentes en el 85% de los casos, con una morbilidad muy baja.
4. **Punción mediante un ultrasonido endoscópico.** Es otra opción para el drenaje con resultados satisfactorios.
5. **Drenaje quirúrgico,** actualmente reservado a los casos de fracaso del tratamiento endoscópico. Puede efectuarse a los órganos vecinos o, incluso, una resección del quiste o del segmento pancreático afectado, sea por vía abierta o laparoscópica. La morbimortalidad es muy superior al tratamiento endoscópico y las complicaciones más frecuentes son las fístulas secundarias.

Cáncer de páncreas

El páncreas es un órgano que puede ser sitio de inicio de múltiples tumores de diferentes estirpes celulares. El carcinoma ductal representa más del 80% de los tumores malignos del páncreas y, en general, se le refiere como cáncer de páncreas. Gran parte de estos tumores aparecen en la cabeza del páncreas,

como una masa mal definida, de color blanco amarillento, en ocasiones con zonas microquísticas. En los tumores del cuerpo, o de la cola del páncreas, las lesiones suelen ser de diámetro mayor debido al retraso en el diagnóstico, y que, al no afectar la vía biliar, dan síntomas poco específicos. La metástasis de estos cánceres es por orden de frecuencia al hígado, pulmones, suprarrenales, riñones, huesos, cerebro y piel.

- En la mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas éste manifiesta como una neoplasia moderada o bien diferenciada y se caracterizan por formaciones glandulares, tubulares o ductales, que crecen en un estroma desmoplástico.
- A pesar de los esfuerzos para el diagnóstico temprano y a esquemas de tratamiento más efectivos, la supervivencia a cinco años es de alrededor del 5%.
- Existen algunas variantes histológicas menos frecuentes, como los carcinomas adenoescamosos, los indiferenciados que pueden ser anaplásicos o sarcomatoides, los indiferenciados de células gigantes, los mucinosos no quísticos, los adenocarcinomas de células en anillo de sello y los mixtos exocrinos y endocrinos.

Epidemiología

Cada año se registran en el mundo alrededor de 170,000 nuevos casos de cáncer del páncreas. Los países de América Latina se encuentran en el medio en lo que respecta a incidencia (6 a 9 casos por cada 100,000 habitantes). La incidencia aumenta con la edad pues más del 80% de los casos se diagnostican entre los 60 y 80 años y, con muy poca frecuencia, se observan antes de los 30 años.

- El cáncer de páncreas es más frecuente en hombres, con una relación hombre:mujer de 2.1:1; sin embargo, esta diferencia desaparece con la edad.
- Los estudios poblacionales han logrado establecer los factores de riesgo ambientales o hereditarios importantes para la aparición del cáncer de páncreas. El más aceptado y reconocido de estos factores de riesgo es el consumo de tabaco, con un riesgo de 2.2 veces más para padecer cáncer de páncreas que la población no fumadora. Se calcula que alrededor del 25% de los cánceres de páncreas son atribuibles al consumo crónico de tabaco. Dejar de fumar reduce el riesgo de manera importante, acercándolo al de la población general mientras más tiempo haya pasado de la suspensión del hábito.

- Otro factor de riesgo reconocido para el inicio de cáncer de páncreas es la diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución. El riesgo se ha calculado en 1.5 veces más de padecer cáncer de páncreas que la población sin diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, se desconoce cuánto tiempo de padecer la enfermedad es el que hace que el riesgo aumente, aunque los estudios llevados a cabo reportan una evolución mayor a 10 años. Además, la diabetes mellitus tipo 2 también puede ser un signo temprano del cáncer de páncreas, sobre todo si se inicia hasta tres años antes del diagnóstico de malignidad.
- El sobrepeso y la obesidad se han estudiado exhaustivamente y se ha demostrado que representan un factor de riesgo independiente a la diabetes mellitus tipo 2 para padecer cáncer de páncreas. Los estudios demuestran que el riesgo aumenta 1.55 veces en la población con índice de masa corporal superior a 35, en comparación con personas con índices entre 18 y 25. No se ha establecido, con certeza, si la pérdida de peso disminuye sensiblemente el riesgo de padecer cáncer; sin embargo, es probable que el riesgo disminuya en función de la disminución del índice de masa corporal.
- El consumo elevado de alcohol, definido como 6 o más bebidas por día, se ha encontrado como factor de riesgo de cáncer de páncreas, con un incremento en el riesgo a padecerlo de 1.46 veces en comparación con la población que ingiere menos de una bebida al día. El consumo moderado no parece incrementar el riesgo.
- Los estudios acerca de la pancreatitis crónica han demostrado que el riesgo aumenta 2.71 veces en comparación con la población que no la padece. Sin embargo, hay que tener precaución con el uso de esta información porque hay estudios que demuestran que el riesgo se debe, en mayor medida, a la causa de la pancreatitis crónica. Por tal motivo, el incremento de riesgo de 2.71 veces se atribuye a la pancreatitis crónica causada por el consumo crónico de alcohol.
- Las alteraciones genéticas representan, también, factores de riesgo especiales en poblaciones seleccionadas. Los registros familiares y los estudios poblacionales han sido de utilidad para encontrar relaciones y estudiar a grupos particulares en busca de cambios genéticos que puedan explicar la existencia de más de una persona afectada por cáncer de páncreas en una misma familia.

- La definición de cáncer de páncreas familiar implica la coexistencia de, al menos, dos familiares en línea directa con cáncer de páncreas en una misma familia, con un riesgo de 6.8 veces mayor de padecer cáncer de páncreas para los familiares en línea directa de estos pacientes que la población general. El riesgo se eleva hasta 17 veces en familiares directos de pacientes con tres familiares con cáncer de páncreas. Por si esto no fuera suficiente, este grupo de pacientes se encuentra en un riesgo incrementado de padecer otras neoplasias malignas extrapancreáticas: cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer de vía biliar.
- Las mutaciones puntuales en diversos genes han mostrado ser facilitadores para enfermedades pancreáticas ante ciertos estímulos, como tabaco o alcohol, o estar asociados con el cáncer de páncreas directamente, con genes con alta penetrancia, que incrementan de manera significativa el riesgo de por vida hasta genes de baja penetrancia que aumentan ligeramente el riesgo de cáncer de páncreas por arriba del riesgo de la población general.
- Las mutaciones en el gen *BRCA2* aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, de ovario, de próstata y de páncreas durante toda la vida de la persona. Estas mutaciones varían de manera muy importante según cada población y es especialmente prevalente en la población de descendientes de judíos Ashkenazi. La prevalencia de las mutaciones en el gen *BRCA2* aumenta de acuerdo con la cantidad de personas afectadas en la familia. La prevalencia aproximada es de 12% en individuos con dos familiares y hasta 16% en sujetos con tres familiares afectados.
- A diferencia del gen *BRCA2*, las mutaciones en el gen *BRCA1* no han demostrado de forma consistente ser precursoras de cáncer de páncreas en sus portadores.
- Las mutaciones en el gen *p16* se asocian con un riesgo elevado hasta 36 veces de por vida de padecer cáncer de páncreas en sus portadores. Así mismo, es factor de riesgo de melanoma maligno, por tal motivo, deben buscarse, intencionalmente, lesiones en la piel en el grupo de pacientes con esta mutación.
- El síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por su inicio a edades tempranas de cáncer de colon secundario a mutaciones en los genes de reparación del ADN. Los pacientes con síndrome de Lynch tienen un riesgo incrementado de

padecer cáncer de estómago, cáncer de endometrio, cáncer de intestino delgado, cáncer de ureteros y cáncer de páncreas. El riesgo para cáncer de páncreas se incrementa en 8.6 veces en comparación con la población general.

- La pancreatitis hereditaria es una forma rara de pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica que se inicia a edades tempranas, secundaria a una mutación en el gen del tripsinógeno catiónico (*PRSS1*). Es una mutación autosómica dominante que incrementa el riesgo de cáncer de páncreas en sus portadores 58 veces en comparación con la población general.
- Las mutaciones en el gen inhibidor de la serin proteasa (*SPINK1*) generan una forma de inflamación pancreática, autosómica recesiva que, ante el consumo de tabaco o alcohol, incrementa el riesgo de pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica y cáncer de páncreas.
- El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por máculas hiperpigmentadas en los labios y en los pulpejos, con pólipos hamartomatosos en el tubo digestivo. Produce un riesgo de cáncer de páncreas hasta 32 veces mayor que los no portadores de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

El paciente con cáncer de páncreas puede manifestar una variedad de signos y síntomas que, en su mayoría, no son específicos de la enfermedad, pero que en conjunto deben aumentar la sospecha diagnóstica. Desafortunadamente, las manifestaciones se originan en los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que hace que la mayoría no tenga posibilidad de acceder a un tratamiento curativo.

- Los síntomas más frecuentes son: dolor, pérdida de peso, síndrome icterico y el síndrome de obstrucción intestinal. El dolor se localiza, típicamente, en el epigastrio y puede o no ser transitorio. La pérdida de peso se debe, casi siempre, al tumor mismo porque produce sustancias que inhiben el apetito y aumentan los requerimientos metabólicos. Los pacientes con cáncer en la cabeza del páncreas pueden tener insuficiencia pancreática exocrina que genera malabsorción intestinal y aumenta la pérdida de peso. El síndrome icterico con ictericia, coluria y prurito se debe a la obstrucción de la vía biliar por los tumores de la cabeza del páncreas y el síndrome de obstrucción intestinal es secundario al crecimiento tumoral hacia el duodeno, que obstruye su luz y el paciente

puede tener vómito y datos de obstrucción intestinal.

- Los pacientes con cáncer de páncreas pueden tener diabetes mellitus tipo 2 como parte del conjunto de manifestaciones. Ésta se inicia, por lo general desde tres años antes de las demás manifestaciones hasta en el momento del diagnóstico del tumor. Sin embargo, si el paciente tenía diabetes de más de tres años de evolución, una característica importante para la sospecha de cáncer de páncreas es el descontrol sin una causa aparente en las cifras de glucemia.
- Otras manifestaciones menos frecuentes son: pancreatitis aguda, depresión y tromboflebitis migratoria.
- En la exploración física pueden corroborarse la ictericia y la pérdida de peso y encontrar una adenomegalia supraclavicular izquierda. A veces, puede palparse una masa en el epigastrio, aunque no es frecuente y, en los casos de afección de la cabeza del páncreas, puede palparse la vesícula dilatada y no dolorosa. En ocasiones pueden encontrarse hepatomegalia y ascitis.

Diagnóstico

Estudios de laboratorio. Los estudios de laboratorio no se utilizan como método diagnóstico de la enfermedad. Su utilidad más relevante es confirmar los hallazgos clínicos, como la ictericia, establecer la posibilidad de infección asociada o determinar la existencia de alteraciones nutricionales o descontrol glucémico.

- Por lo que se refiere a los marcadores tumorales, el que mayor utilidad ha demostrado es el antígeno CA 19-9 o antígeno de Lewis. Existe controversia acerca de la utilización que se le debe dar a este antígeno porque hasta 10% de la población no lo produce; por tanto, el hecho de no encontrarlo no significa que no exista la enfermedad. Cuando hay ictericia obstructiva, el antígeno CA 19-9 puede elevarse, incluso, si la enfermedad es benigna. En la actualidad se acepta su papel en el seguimiento de la enfermedad; es decir, en los pacientes que lo tuvieron elevado en el momento del diagnóstico y que con el tratamiento disminuyó su nivel, al momento de elevarse nuevamente puede significar que la enfermedad ha recidivado o avanzado.

Estudios de imagen. El objetivo de los estudios de imagen es la confirmación del tumor, conocer su extensión, demostrar la posible resecabilidad y des-

cartar la enfermedad a distancia o las complicaciones locales.

- El ultrasonido transcutáneo es útil solo cuando hay ictericia porque permite localizar su origen e identificar la dilatación de la vía biliar y determinar si ésta es secundaria a litiasis o no. Además, permite identificar lesiones hepáticas que sugieran abscesos o metástasis. Ocasionalmente, permite identificar el tumor pancreático pero su sensibilidad para ello es baja.
- La tomografía computada es el estudio de elección en cuanto a imagen del páncreas se refiere. Permite descubrir tumores de 1 a 2 cm de diámetro y es el examen de referencia para demostrar la resecabilidad del tumor, con base en la invasión vascular y la metástasis a distancia. El cáncer de páncreas es resecable tomando en cuenta que no exista invasión a la arteria hepática o a la vena porta, o que la invasión a la vena mesentérica no sea mayor a 180°, además de no tener metástasis.

El ultrasonido endoscópico es el examen más preciso para la visualización de tumores pequeños, especialmente en la confluencia biliopancreática, también es muy útil para la evaluación de la extensión locoregional. Es el examen de imagen más preciso para establecer el diagnóstico y evaluar la resecabilidad de un cáncer de páncreas. Su principal interés consiste en la posibilidad de hacer una citopunción dirigida para obtener material celular del tumor. Se puede establecer un diagnóstico de certeza en 85 a 90% de los casos.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica tiene, en la actualidad, menos indicaciones desde el punto de vista diagnóstico, aunque siempre será útil por la posibilidad de realizar una citología del líquido pancreático o la determinación del gen K-ras. Además, tiene un interés terapéutico muy importante por la posibilidad de introducir prótesis biliares, que permitirán el drenaje y mejorarán las condiciones generales del paciente.

La colangiografía por resonancia magnética permite, también, un diagnóstico de precisión entre el 78 y 84% de los casos.

La citopunción de la masa pancreática puede ser dirigida mediante ultrasonido regular o endoscópico o por TAC y está indicada para diferenciar los distintos tumores pancreáticos y las metástasis.

La arteriografía utilizada durante largo tiempo como examen de referencia se utiliza poco en la actualidad porque se dispone de otros de mayor sensibilidad y especificidad.

La tomografía con emisión de positrones puede utilizarse para caracterizar una lesión pancreática

sólida o quística. En estas últimas ha demostrado una mayor sensibilidad, incluso que la TAC. En las lesiones sólidas es, en teoría, útil en los pacientes con pancreatitis crónica para diferenciar un nódulo inflamatorio de un adenocarcinoma.

Diagnóstico diferencial

Debe establecerse en pacientes con pancreatitis crónica pseudotumoral, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda idiopática recidivante, otros tumores sólidos del páncreas (endocrinos, linfomas) y en el caso de ictericia de retención con los tumores de la vesícula y vías biliares y con el tumor del ámpula de Vater.

Pronóstico

El cáncer del páncreas tiene muy mal pronóstico porque generalmente las molestias se inician cuando el tumor ya está muy avanzado. El 50% de los enfermos tiene enfermedad metastásica al acudir al médico; 35% tienen una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. En un estudio de 69,000 enfermos con cáncer del páncreas se encontró que la tasa de supervivencia a cinco años fue, globalmente, del 0.5% y del 4% en los casos resecaados. En algunos estudios la supervivencia ha sido mejor, porque mezclan pacientes con cáncer del ámpula de Vater o de duodeno.

- Algunas consideraciones en relación con el pronóstico son: los tumores del proceso uncinado del páncreas son de peor pronóstico pues con mayor frecuencia se asocian con metástasis hepáticas o invasión ganglionar. Los tumores del cuerpo y cola están, generalmente, más extendidos en el momento del diagnóstico, lo que empeora el pronóstico. Los tumores menores de 2 cm son más fácilmente resecaables y, por consecuencia, tienen mejor pronóstico. Las metástasis ganglionares se asocian con mal pronóstico, así como la invasión vascular, particularmente arterial.
- Algunos factores pronósticos ligados al tratamiento son: experiencia del equipo médico y el carácter microscópicamente completo de la resección tienen mejor pronóstico.

Tratamiento quirúrgico

Constituye la sola oportunidad de curación, desafortunadamente solo del 10 al 20% de los enfermos tienen un tumor resecaable al momento del diagnóstico pero, por fortuna, la morbilidad de la cirugía

ha disminuido, así como la mortalidad que en la actualidad es inferior al 5%, la fístula pancreática es la complicación más temible.

- Es fundamental tratar de tener la mayor información preoperatoria en relación con el tipo de tumor y su extensión para planear la mejor cirugía, y llevar al enfermo en las mejores condiciones. Algunas de las acciones preoperatorias que se implementan son: el drenaje biliar mediante prótesis temporales, aunque el beneficio de esta acción ha sido cuestionado. También es importante valorar el estado nutricional del enfermo y establecer una nutrición parenteral desde el preoperatorio. Está demostrado que los desenlaces son en los grupos con mayor cantidad de procedimientos, así como la especialización y experiencia del cirujano en operaciones pancreáticas.
- La cirugía debe practicarse mediante una incisión media supraumbilical o una subcostal uni o bilateral, dependiendo de la localización del tumor y la cirugía planeada. La cirugía laparoscópica es una realidad, tanto para resecciones de la cabeza pancreática, como para el cuerpo y la cola. Es importante llevar a cabo, de principio, una exploración abdominal en la búsqueda de metástasis hepáticas o ganglionares y verificar la resecaabilidad del tumor. Para esto se requiere investigar si existe invasión de la arteria mesentérica superior, o del tronco celiaco, en cuyo caso contraindicaría la resección. Además, verificar si existe invasión del tronco venoso mesentericoportal que, en caso de existir y afectar menos de la mitad de la circunferencia venosa y menos de 1.5 cm podrá practicarse la resección-anastomosis.
- El tipo de cirugía depende de la localización del tumor:
 - **Tumor de la cabeza del páncreas:** duodeno-pancreatectomía cefálica (DPC) con o sin preservación pilórica y anastomosis duodeno-yeyunal, gastropancreática y coledocoyeyunal en caso de la primera resección, o gastroyeyunal, pancreaticoyeyunal y coledocoyeyunal en caso de no preservación del píloro. En todos los casos la anastomosis con mayor riesgo de fístula es la pancreática.
 - **Tumores del cuerpo o cola o situados a la izquierda del eje mesentéricoportal:** esplenopancreatectomía izquierda; en este caso se requiere la obturación del conducto y la brecha pancreática. De cualquier forma, el riesgo mayor es la fístula pancreática.

Resultados

Según diferentes estadísticas, la mortalidad postoperatoria de la duodenopancreatectomía cefálica va del 1.4 al 3% y la morbilidad del 34 al 41%. Las principales complicaciones son: retraso en el vaciamiento gástrico (19%), fístula de la anastomosis pancreático-digestiva (14%), absceso de pared (10%).

- En cuanto a la supervivencia actuarial, reportada en varios estudios después de la duodenopancreatectomía cefálica a cinco años varió del 5 al 15%, en algunas series específicas sin invasión ganglionar la supervivencia a 5 años fue de 15 a 59%, así mismo si el tamaño del tumor era de menos de 2.5 cm la supervivencia a 5 años fue de 12 a 33%.
- Para los tumores corporocaudales, después de esplenopancreatectomía izquierda no hubo supervivencia a cinco años en caso de invasión ganglionar o tumores de más de 4 cm de diámetro.

Tratamiento de las complicaciones

Como parte del tratamiento paliativo es importante considerar la necesidad de practicar una derivación biliar o digestiva en caso de obstrucción sea quirúrgicamente o por vía endoscópica.

Los objetivos de este tratamiento paliativo serán:

- Lograr la remisión lo más completa y prolongada posible de los síntomas.
- Limitar al máximo la morbimortalidad de estas intervenciones.
- Reducir al mínimo la cantidad de intervenciones posteriores.
- Limitar las posibilidades de iatrogenia en estos enfermos.

En caso de estenosis biliar, para sortear el obstáculo, puede operarse al paciente y practicar una anastomosis utilizando la vesícula biliar (poco recomendable) o el conducto biliar (el hepatocolédoco), y uniéndolos uno u otro al duodeno (poco recomendable) o a un asa en Y de yeyuno. Así, es posible hacer una derivación: colecistoduodenal, colecistoyeyunal, coledocoduodenal o coledocoyeyunal, esta última es la que aporta los mejores resultados, por el menor riesgo de obstrucción posterior por invasión tumoral, aunque técnicamente es la más complicada.

- La obstrucción biliar también puede resolverse mediante un tratamiento endoscópico que consiste en la introducción, durante una colangiopancreatografía endoscópica, de una o varias prótesis que pueden ser plásticas o

metálicas autoexpandibles, que franqueen el obstáculo. Las prótesis plásticas tienden a obstruirse con más frecuencia y en menor tiempo, tienen que ser por lo menos 10 Fr de diámetro y requieren de recambio cada 3 a 6 meses. Las prótesis metálicas son autoexpandibles y al dilatarse se obtiene un calibre interno correspondiente a una prótesis de plástico 11.5 Fr. Estas prótesis, en general, ya no se pueden cambiar pues se incrustan en el tejido. Sus características han ido perfeccionándose y ahora son recubiertas de una capa plástica que evita que el tumor proliferare al interior de la prótesis.

- Para la estenosis duodenal también puede indicarse tratamiento quirúrgico que consiste en una gastroenteroanastomosis transmesocólica o premesocólica; la primera, en general, de mejor funcionamiento si no existe invasión peritoneal. Otras intervenciones poco utilizadas son: la gastroenteroanastomosis con cierre del píloro o la antrectomía con gastroyeyunoanastomosis.
- El tratamiento endoscópico consiste en la instalación de una prótesis duodenal por vía endoscópica, principalmente, aunque también puede ser radiológica. Estas prótesis son autoexpandibles y con ellas se logra una luz de 18 a 20 mm en una extensión que puede ir de 4 a 9 cm de largo. Pueden instalarse al mismo tiempo, en caso necesario, la prótesis biliar y la duodenal, iniciando siempre por la primera.
- El tipo de derivación a practicar (quirúrgica o endoscópica) debe ser conforme al estado general del enfermo y a la esperanza de vida que tenga, considerando que estos tratamientos son siempre paliativos.

Tratamiento médico

El tratamiento médico de pacientes con cáncer de páncreas ha visto cambios relevantes en los últimos años. Los esquemas actuales de quimioterapia para este cáncer han aumentado la supervivencia, tanto en pacientes en etapas tempranas como en etapas tardías de la enfermedad.

- Así mismo, la manera de administrar estos tratamientos ha visto modificaciones que lo hacen más efectivo. La utilización de esquemas neoadyuvantes ha demostrado, incluso en casos resecables desde el principio, que la supervivencia y la tasa libre de enfermedad a dos años es mejor.
- Los dos esquemas con mejores tasas de supervivencia actualmente son gemcitabina con

nab-paclitaxel y folfirinóx (5-fluorouracilo, leucovorin, irinotecan y oxaliplatino).

- La inmunoterapia, sobre todo con pembrolizumab, no ha demostrado jugar un papel importante en el cáncer de páncreas; sin embargo, existen esquemas experimentales que pueden aportar resultados mejores en los próximos años.

Tratamiento del dolor

En los pacientes con cáncer del páncreas puede haber diferentes tipos de dolor: visceral, que ocurre en más del 70% de los casos, particularmente en los tumores de la cabeza del órgano, se expresa como un dolor difícil de describir (pesantez, contusión, torsión, distensión, arrancamiento) es sordo, lancinante, permanente, sin horario particular y su topografía es imprecisa (anterior, mediana, epigástrico, en cualquiera de los hipocondrios, dependiendo de la localización del tumor) tiene un carácter profundo. La proyección transfictiva clásica se representa el 25%. El dolor puede ser somático por exceso de nocicepción, de diferentes tipos: calambre, torsión, golpe, como puñalada, pesadez, aplastamiento, constricción, irritación. También puede ser neurógeno, por invasión del plexo celíaco. Puede manifestarse como sensación de quemadura, de arrancamiento o de compresión permanente, así mismo puede manifestarse como piquetes de agujas, toques eléctricos, incluso como adormecimiento, piquetes o sensaciones irritantes, puede haber alodiasias, hiper o hipoestusias, incluso áreas de anestesia.

- El dolor debe evaluarse mediante un interrogatorio minucioso, investigando su inicio, su evolución, su modo, y sitio de presentación e irradiaciones, los horarios en que aparece, en fin, los medicamentos utilizados para controlarlo y sus resultados. Hay que buscar alodiasias, hiperestusias, hipoestusias o déficit motor.
- La exploración física permite investigar alodiasias e hipoestusias, precisar si hay una masa; esto se facilita al poner en tensión los músculos de la pared y pedir al paciente que flexione la cabeza sobre el abdomen.
- El dolor provoca una ruptura socio profesional por las frecuentes hospitalizaciones y la incapacidad para trabajar. Además, provoca un sufrimiento espiritual, con un cuestionamiento de la razón de vivir, angustia por la posibilidad de muerte prematura y depresión que se asocia, frecuentemente, al diagnóstico, existe incluso un riesgo de suicidio, más importante durante el primer año después de establecido

el diagnóstico. Todo lo anterior implica, además, la necesidad de apoyo psicológico continuo para estos enfermos.

- Para el tratamiento de los dolores por exceso de nocicepción deben prescribirse los analgésicos establecidos por la OMS, que se dividen en tres clases:
 - **Clase I** que comprende el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico, solos o asociados a los medicamentos de la clase III como potenciadores. En esta clase se reagrupan también el nefopán y la ketamina, que son más potentes pero no morfínicos y se utilizan como co-analgésicos.
 - **Clase II** que comprende los opioides menores como la codeína, el polvo de opio, el dextropropoxifeno y el tramadol.
 - **Clase III** que comprende los morfínicos fuertes, que pueden ser agonistas puros (morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanil y metadona); agonistas parciales y los agonistas/antagonistas.

La Asociación Europea de Cuidados Paliativos ha propuesto algunas recomendaciones para la indicación de estos medicamentos:

- Iniciar por los de clase I y no pasar a la clase superior, hasta haber utilizado las dosis máximas de los primeros.
- Preferir la morfina de primera intención.
- Preferir la vía oral, siempre que sea posible.
- Asociar un tratamiento de crisis al tratamiento de fondo.
- Iniciar el tratamiento morfínico por la morfina de liberación inmediata para obtener una posología adecuada.
- Prevenir los efectos secundarios.
- Adaptar el tratamiento a cada paciente.
- Efectuar una rotación de morfínicos.
- Pueden sobrevenir algunos efectos secundarios que deben prevenirse y tratarse: estreñimiento mediante laxantes osmóticos o, eventualmente, estimulantes del peristaltismo; náuseas y vómitos en cuya prevención puede recurrirse al haloperidol en gotas. Puede haber efectos neuropsicodislépticos que son dosis-dependientes; la somnolencia y la depresión respiratoria deben vigilarse por el riesgo que implica. En los casos graves se justifica la prescripción de naloxona para revertir el efecto morfínico.
- Para los dolores neuropáticos es útil la administración de ansiolíticos, como el clonazepam;

antidepresivos, como la amitriptilina, gabapentina y oxcarbazepina.

- El dolor también puede tratarse mediante un bloqueo celiaco, que consiste en la aplicación de productos neurolíticos directamente en el espacio celiaco, es decir 1 a 2 cm delante de la aorta, entre el disco intervertebral D12-L1 y el cuerpo de la vértebra L2, bajo fluoroscopia. Se puede inyectar alcohol concentrado al 50 o 100% en dosis de 25 a 50 mL, así como la bupivacaína con triamcinolona. Otras técnicas útiles para la punción pueden ser a través de la guía ultrasonográfica, de la TAC, la resonancia magnética o el ultrasonido endoscópico. El beneficio para el control del dolor es muy importante, pero temporal y no exento de complicaciones con estas técnicas.

Tumores endocrinos del páncreas

Los tumores endocrinos del páncreas se originan en células de los islotes pancreáticos y son un grupo de neoplasias poco frecuentes. Se calcula la incidencia de este grupo de tumores en 1 caso por cada 100,000 habitantes y representan alrededor del 1.3% de todos los tumores del páncreas. La categoría de los tumores endocrinos del páncreas incluye a varias neoplasias malignas que desencadenan síntomas muy diversos en relación con la hormona que sea producida por el tumor; sin embargo, son solo el 10 al 30% los tumores que producen una hormona funcional. A este grupo se le conoce como tumores endocrinos funcionales y son múltiples las hormonas que se producen. El resto son conocidos como tumores no funcionales, aunque sí producen varias sustancias que pueden orientar hacia su origen endocrino como cromogranina y sinaptofisina entre otras.

- Practicamente todos los tumores endocrinos del páncreas se caracterizan por una proliferación de células bien diferenciadas, monomorfas, organizadas en estructuras insulares, trabeculadas o acinosas, en un estroma conjuntivo bien vascularizado.
- Estos tumores pueden ser benignos o malignos y pueden ser mixtos o productores de un solo grupo celular. Se manifiestan como microadenomas los que miden de 0.05 a 0.5 cm y macroadenomas, los que son mayores. Los tumores productores reciben su nombre en función de la sustancia que producen. De esta manera existen los insulinomas, gastrinomas,

VIPomas, glucagonomas, somatostinomas y PPomas.

- En general, estos tumores se localizan de manera equivalente en cualquier parte de la glándula, aunque específicamente los glucagonomas, insulinomas o VIPomas se encuentran con más frecuencia en el cuerpo o la cola del páncreas, los gastrinomas en la cabeza y los somatostatinomas en la región periampular.
- Los tumores endocrinos pancreáticos son bien diferenciados y su aspecto histológico característico suele ser suficiente para reconocer su naturaleza endocrina. La actividad secretora de los tumores puede evidenciarse mediante la inmunohistoquímica y los marcadores generales que pueden utilizarse son la cromogranina, la sinaptofisina y la enolasa neurona específica. Los marcadores de péptidos hormonales permiten correlacionar los signos clínicos con la puesta en evidencia de la producción in situ de los peptidos hormonales.
- La malignidad de los tumores endocrinos del páncreas es difícil de evaluar histológicamente, a excepción de los carcinomas poco diferenciados. Los únicos criterios indiscutibles son la invasión de órganos vecinos y las metástasis ganglionares. Además, los tumores endocrinos poco diferenciados (menos del 10%) corresponden siempre a tumores malignos de mal pronóstico.
- De acuerdo con su aspecto histopatológico en función del tamaño del tumor, su diferenciación, la invasión vascular, la cuenta de mitosis, el índice de proliferación y el tipo de secreción hormonal, la OMS ha establecido una clasificación de estos tumores en:
 - Tumores endocrinos benignos.
 - Tumores endocrinos de pronóstico incierto.
 - Carcinomas endocrinos bien diferenciados.
 - Carcinomas endocrinos poco diferenciados.

Los tumores endocrinos del páncreas pueden surgir de forma esporádica o tener una agregación familiar debidamente establecida como parte de enfermedades hereditarias. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 tiene tumores endocrinos del páncreas hasta en el 100% de los casos. Los más frecuentes en estos pacientes son los gastrinomas en el 54% de los casos y los insulinomas hasta en el 18% de los pacientes. Otras enfermedades que manifiestan tumores endocrinos del páncreas son el síndrome de Von Hippel Lindau, con tumores no funcionales en el 98% de los casos, la neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas dependerán de la producción hormonal de cada tumor y de si se trata de tumores funcionales o no. La incidencia es más alta en los insulinomas y los gastrinomas; los vipomas son 20 veces menos frecuentes, los glucagonomas 50 veces menos frecuentes y los somatostatatomas son muy raros.

- Los insulinomas tienen manifestaciones clínicas un año antes de ser diagnosticados en la mayoría de los casos. Los datos clínicos que orientan a pensar en un insulinoma son signos de hipoglucemia recurrentes con afectación neurológica. El paciente puede manifestar coma, estado confusional, estupor, trastornos visuales, amnesia, convulsiones, cefalea, temblor distal, parestesias, irritabilidad, acompañados de síntomas de descarga adrenérgica como astenia, diaforesis profusa, palidez, taquicardia y palpitaciones.
- Los exámenes de laboratorio útiles para el diagnóstico son la medición de glucosa y de insulina sérica, sobre todo en el evento agudo. La prueba de ayuno es la exploración fundamental para el diagnóstico de hipoglucemia orgánica. Los pacientes suelen padecer hipoglucemia sintomática antes de las 4 horas, pero se puede extender hasta 72 horas.
- Los gastrinomas se manifiestan como el síndrome de Zollinger-Ellison, que es más frecuente en el hombre con una relación 2:1, a una edad media de 45 años. El síndrome de Zollinger-Ellison se caracteriza por diarrea de características secretoras asociadas con lesiones ulceradas del tubo digestivo superior. Existe, además, hipertrofia de las glándulas de la mucosa gástrica con hipersecreción gástrica ácida, secundaria a una cantidad elevada de gastrina sérica. También pueden padecerse vómitos y el diagnóstico debe sospecharse ante una recidiva ulcerosa o la resistencia al tratamiento, en ausencia de *Helicobacter pylori*. En el caso de este tumor debe investigarse si hay una neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y buscar hiperparatiroidismo primario o un tumor en la hipófisis.
- Los estudios de laboratorio deberán confirmar la elevación de gastrina sérica. El diagnóstico de certeza requiere de un estudio dinámico que mide la secreción ácida y la gastrinemia, durante la perfusión de secretina.
- En lo que se refiere al glucagonoma, su incidencia anual es de 0.05 a 0.5 casos por cada 10 millones de habitantes. La edad media de presentación es a los 65 años, y no hay diferencias de presentación entre hombres y mujeres. Este tumor puede no manifestar síntomas hasta que se produce una gran secreción de glucagón.
- Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes en este tipo de neoplasia y las padecen 90% de los pacientes. Estas lesiones se caracterizan por un eritema necrolítico migratorio, que es crónico, recurrente y puede causar prurito si hay, o no, una infección cutánea. En casos menos frecuentes se acompaña de alopecia, distrofia ungueal, conjuntivitis y glositis. Los pacientes sufren pérdida de peso importante en el 96% de los casos y pueden tener manifestaciones tromboembólicas, diarrea, dolor abdominal, alteraciones psicológicas y en ocasiones encefalopatía, además de diabetes.
- Los exámenes de laboratorio confirman la diabetes en casi el 90% de los casos. Existe hipoalbuminemia inferior a 3 g/L en más del 80% de los pacientes, anemia, hipolipidemia, hipocolesterolemia e hipotrigliceridemia. El glucagón plasmático se encuentra elevado de manera muy significativa.
- Los VIPomas son los tumores productores de péptido intestinal vasoactivo, que originan el síndrome de Verner-Morrison o cólera pancreático. La principal manifestación secundaria a este tumor es la diarrea profusa, secretora y muy abundante. La mayor parte de las veces aparecen en la cuarta década de la vida y son más frecuentes en mujeres. La diarrea es generada por aumento en la secreción de electrolitos y agua en el intestino delgado acompañada de aumento en la secreción de potasio en el colon. Este grupo de pacientes son susceptibles de padecer deshidratación grave por la diarrea, que además se acompaña, ocasionalmente, de vómitos por desequilibrio electrolítico. Manifestaciones menos frecuentes son el dolor abdominal, la hiperpigmentación cutánea, las alteraciones psicológicas, la poliuria y la fiebre. La pérdida de peso es una constante en esta enfermedad y suele ser rápida e importante.
- Los exámenes de laboratorio muestran, sistemáticamente, disminución en las concentraciones de potasio sérico, hiponatremia, acidosis metabólica, con o sin elevación de creatinina y disminución de la función renal secundaria a deshidratación. Las concentraciones de péptido intestinal vasoactivo están elevadas y se pueden demostrar elevación de polipéptido pancreático, serotonina y calcitonina de manera concomitante.

- Los tumores productores de somatostatina son realmente excepcionales. Su localización puede ser intrapancreática o peripancreática, sobre todo en la región ampular. Son más frecuentes entre la quinta y la sexta décadas de la vida y más aún en el hombre. Las manifestaciones principales son la litiasis vesicular, diarrea, esteatorrea, hipoclorhidria, pérdida de peso, dolor epigástrico, ictericia, y diabetes en la mayoría de los casos.
- El diagnóstico de laboratorio se establece mediante la medición de la somatostatina plasmática, que puede estar hasta 50 veces por encima de sus valores normales.
- Existen otros tumores funcionales productores de otras hormonas que se manifiestan esporádicamente y se exhiben como reportes de caso por su baja frecuencia. Ejemplos de estos son los GRFomas que producen hormona de crecimiento, los neurotensinomas que producen neurotensina, o los PTHomas que producen hormona paratiroidea.
- También existen tumores no funcionales que se manifiestan por un síndrome tumoral, con tumor pancreático y metástasis hepáticas y síntomas de dolores inespecíficos y alteración del estado general o, en todo caso, se descubren fortuitamente.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen son la base diagnóstica de los tumores endocrinos del páncreas. Es importante tener la sospecha diagnóstica y demostrar la existencia de un tumor pancreático y su extensión para poder normar la conducta posterior. Los tumores funcionales suelen ser pequeños y difíciles de localizar por los medios de imagen convencional.

- En la actualidad es posible combinar estudios estructurales con estudios funcionales que son ideales para determinar adecuadamente la extensión y la metástasis.
- El ultrasonido transcutáneo cada vez tiene menos implicación en el diagnóstico de los tumores endocrinos del páncreas, debido a su baja sensibilidad.
- La tomografía computada es el estudio inicial de referencia para el diagnóstico de los tumores endocrinos del páncreas. Es importante que se practique con medio de contraste intravenoso y en fase simple, arterial y venosa. Los tumores endocrinos del páncreas son muy vascularizados, lo que hace que capten el medio de contraste fuertemente y se hagan ma-

nifiestos, aun cuando en la fase simple no se observen. Además de poder definir las características del tumor en cuanto a vascularidad, también es útil para demostrar calcificaciones en el tumor y metástasis ganglionares y hepáticas. La sensibilidad de la tomografía para la localización de los tumores funcionales es del 71 a 82% y los falsos negativos son, habitualmente, en tumores menores de 1 cm.

- La imagen por resonancia magnética cuenta con múltiples fases que pueden demostrar con gran valor predictivo positivo la coexistencia de tumores endocrinos en el páncreas. Puede considerarse, en algunos pacientes, con mejor sensibilidad que la tomografía.
- El ultrasonido endoscópico permite reconocer las lesiones sospechosas de ser tumores endocrinos, además de que permite identificar adenopatías peripancreáticas, mesentéricas, pilóricas, del hilio hepático, celiacas o perigástricas. Este estudio permite, también, practicar una punción dirigida para obtener material para estudio patológico.
- En términos globales, la sensibilidad de este estudio en pequeños tumores es excelente (80-90%), superior a la tomografía y a la imagen por resonancia magnética. El ultrasonido endoscópico es el estudio de referencia en los pacientes que van a operarse de la lesión, ya que localiza el tumor y su distancia del conducto pancreático principal, lo que facilita su resección por enucleación. En pacientes con gastrinomas, el ultrasonido endoscópico ha demostrado tener una alta sensibilidad para localizar las lesiones, incluso no observadas en los estudios de imagen.
- El gammagrama con análogos de somatostatina es útil en el diagnóstico de los tumores endocrinos del páncreas debido a que gran parte de los tumores endocrinos expresan los receptores de la somatostatina. El estudio se practica en un paciente sin ayuno. Se inyecta ¹¹¹In-pentaoctotido por vía intravenosa y se obtienen imágenes cada cuatro horas. Los tumores aparecen como un foco de captación del material radioactivo, con una sensibilidad para el diagnóstico superior al 78%.
- La asociación del gammagrama con el ultrasonido endoscópico tiene una sensibilidad del 90%, incluidos los gastrinomas del duodeno. La sensibilidad del gammagrama para la detección de metástasis hepáticas es del 93 al 95% porque este estudio permite detectar tumores tan pequeños incluso hasta de 5 mm.

Tratamiento

Sintomático. El tratamiento sintomático debe iniciarse lo más pronto posible, pues las complicaciones de la hipersecreción hormonal pueden ser muy graves, como una perforación ulcerosa o estenosis péptica del esófago en el caso de gastrinoma o hipoglicemia importante en caso de insulinoma, o deshidratación con insuficiencia renal secundaria en el vipoma. El tratamiento de los síntomas puede ser médico o quirúrgico. La resección quirúrgica cuando es curativa es el tratamiento de elección. Los tratamientos antitumorales, específicamente mediante quimioterapia o quimioembolización intraarterial hepática, tienen un efecto sintomático muy importante.

- En caso de hipersecreción ácida, el tratamiento temporal hasta la resección del tumor debe darse con inhibidores de la bomba de protones, particularmente con el omeprazol, con dosis que pueden ir desde 20 a 200 mg al día, 60 mg de inicio, por vía oral o en caso necesario intravenosa con omeprazol 60 mg en bolos cada 12 horas o pantoprazol 80 mg cada 12 horas. También pueden indicarse bloqueadores H2 de la histamina; y eventualmente se puede requerir de tratamiento quirúrgico para las complicaciones, como la estenosis péptica del esófago irreductible, o de una úlcera péptica sin respuesta al tratamiento médico.
- En pacientes con insulinoma e hipoglucemia, en las formas metastásicas, o fracaso de la cirugía, o antes de ella, se recomienda administrar glucosa en grandes cantidades, por vía oral o intravenosa y modificar la alimentación. También puede ser útil la administración de diazóxido o la somatostatina.
- En el vipoma se requiere la compensación continua de agua y electrolitos perdidos por la diarrea y, en ocasiones, debe asociarse la administración de somatostatina que inhibe la secreción intestinal de agua y electrolitos.
- Por último, en el glucagonoma, el tratamiento sintomático se basa en la corrección de las alteraciones metabólicas (renutrición, insulino-terapia, prevención de trombosis, asociada con la administración de un análogo de la somatostatina y, eventualmente, un tratamiento antitumoral con quimioterapia o quimioembolización).

Quirúrgico. Se pueden definir tres tipos de cirugía para este tipo de tumores:

1. Las resecciones con fin curativo que se aplican al tumor primario y a sus eventuales metástasis ganglionares o hepáticas.

2. Las resecciones citorreductoras, que son raramente indicadas para tratar un síndrome secretor hormonal no controlado mediante tratamiento médico.
3. Las resecciones para prevenir o tratar las eventuales complicaciones locales.

Es muy importante lograr la localización del tumor primitivo antes de la cirugía, mediante TAC helicoidal toracoabdominal, ultrasonido endoscópico y la scintigrafía de los receptores de la somatostatina.

Los diferentes tipos de resecciones pancreáticas son:

- **La enucleación**, que se practica en caso de tumores benignos situados a distancia del canal de Wirsung, en ocasiones se puede ejecutar por vía laparoscópica, su principal complicación es la fístula pancreática.
- **Resecciones pancreáticas medias e izquierdas**, que se reservan para los tumores localizados fuera de la cabeza del páncreas, no accesibles a la enucleación, pero sin relación estrecha con el Wirsung. La zona de sección pancreática se sutura sobre ella misma, y el muñón izquierdo se anastomosa con el estómago o un asa yeyunal. Puede practicarse una pancreatometomía izquierda, sin esplenectomía por vía abierta o laparoscópica. Cuando se hace una esplenectomía debe indicarse la vacunación profiláctica contra *Neumococo*.
- **Duodenopancreatectomía cefálica**, reservada para los tumores cefálicos malignos o de potencial maligno o benignos no enucleables.

Según la naturaleza del tumor primitivo

Tumores funcionales

Insulinoma esporádico. Se trata habitualmente de un tumor pequeño y único, en el que la enucleación es la técnica preferida, excepto si se encuentra cerca del Wirsung, en cuyo caso de requiere pancreatometomía.

Gastrinoma esporádico. Los duodenales de tamaño inferior a 4 mm deben tratarse por resección local de la mucosa y la submucosa. Los de tamaño menor de 2 cm, situados a distancia del canal principal, pueden ser enucleados, con supervivencia después de la resección es de 40% a 5 años, y de 34% a 10 años.

En caso de metástasis éstas pueden researse con fines curativos o de citorreducción para disminuir los síntomas provocados por las hormonas liberadas por los tumores. La supervivencia posterior a las hepatectomías parciales para la resección de metástasis a 5 años va de 47 a 91%; sin embargo, las recidivas son en más del 50% a 5 años. Si no es posible resear

todas las metástasis mediante hepatectomía parcial, se puede llevar a cabo el trasplante hepático en los tumores bien diferenciados, con supervivencias a 1, 3 y 5 años de 67, 55 y 50%, respectivamente.

Tratamiento médico antitumoral

Quimioterapia. Los tumores endocrinos del páncreas son quimiosensibles. El primer medicamento indicado en estos casos fue la estreptozotocina, con tasas de respuestas de 50%. Posteriormente se utilizaron la doxorubicina, dacarbazina y clorozotocina con tasas de respuesta del 17 al 53%, todos indicados en monoterapia. Posteriormente, las poliquimioterapias con asociación de dos o más medicamentos permitieron lograr mejores respuestas. Las combinaciones han sido diversas asociando 5FU con doxorubicina y cisplatino o con estreptozotocina con respuestas hasta en el 44%; en otros casos se ha asociado 5FU, ácido folínico e irinotecán, con respuestas hasta 69%. La asociación etoposido-cisplatino ha dado una respuesta en los tumores poco diferenciados hasta del 69% durante 8.9 meses, y una supervivencia de 15 meses. También el interferon alfa 2b ha permitido obtener una estabilización en 45% de los enfermos con tumores en progresión. Es conveniente señalar que la asociación de interferon y quimioterapia incrementa de manera sustancial la toxicidad.

Análogos de la somatostatina. Múltiples estudios han demostrado la utilidad de la somatostatina en la no progresión de tumores, como el gastrinoma, hasta en un 80% con estabilizaciones entre 11 y 25 meses.

- Las metástasis hepáticas de los tumores endocrinos suelen ser hipervascularizadas por la arteria hepática, por lo que las técnicas de quimioembolización o embolización simple son útiles, con tasas de respuesta clínica y biológica superior al 80%. Las principales complicaciones de estos tratamientos comprenden un síndrome que asocia náusea, vómitos, dolor abdominal, fiebre y citolisis hepática. Esta quimioembolización de metástasis hepáticas en tumores endocrinos del páncreas puede proponerse en circunstancias para control del síndrome secretor (insulinoma, vipoma, glucagonoma).
- Estos tratamientos médicos antitumorales en los tumores endocrinos diferenciados del páncreas solo se conciben en los pacientes como terapia paliativa, en los que la posibilidad de resección quirúrgica no existe. La indicación de embolización o quimioembolización se restringe, particularmente, a los tumores carcinoides.

Neoplasias quísticas del páncreas

Las neoplasias quísticas del páncreas representan del 10 al 15% de las lesiones quísticas del órgano. Las más frecuentes son los cistadenomas serosos, mucinosos y cistadenocarcinomas mucinosos, así como los tumores pseudopapilares sólidos y los tumores intraductales papilares mucinosos.

- Los cistadenomas mucinosos son los más frecuentes y representan casi la mitad de este tipo de neoplasias quísticas. Predominan en el género femenino y la edad media al diagnóstico va de los 55 a los 65 años, más tardíamente en los cistadenocarcinomas.
- Los cistadenomas serosos representan alrededor del 35% de estas neoplasias, son casi todos pequeños, con bajo potencial de malignización. Son más frecuentes en la mujer que en el hombre y sus síntomas aparecen entre la sexta y séptima décadas de la vida.
- Los tumores intraductales son los menos frecuentes, afectan más a los hombres entre los 60 y 70 años y pueden ser de canales secundarios, con bajo riesgo de degeneración o del canal principal o mixtos, con muy alto riesgo.
- Tanto los cistadenomas mucinosos como los intraductales papilares mucinosos histológicamente se parecen, aunque los mucinosos tienen un estroma parecido al del ovario y no se comunican con el Wirsung.
- Los tumores pseudopapilares y sólidos aparecen, sobre todo, en mujeres jóvenes, en su mayoría son asintomáticos. La edad media de presentación es de 26 años, con predominio en mujeres de raza negra; se localizan habitualmente en el cuerpo y cola.

Diagnóstico

En más del 70% estas lesiones quísticas del páncreas se descubren de manera fortuita; los cistadenomas mucinosos generan síntomas en más de las tres cuartas partes de los enfermos. El síntoma principal es el dolor, que puede asociarse con pérdida de peso, náusea e ictericia si se localizan en la cabeza del órgano; ésta es más frecuente en los tumores malignos (cistadenocarcinomas). También pueden cursarse episodios de pancreatitis recurrente en los intraductales, y los síntomas son: dolor intenso, pérdida de peso e ictericia.

- Los estudios de gabinete más útiles para establecer el diagnóstico de las neoplasias quísticas del páncreas son: tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y el ultrasonido

endoscópico. Este último, en particular, permite una punción dirigida con poco riesgo y obtener material para biopsia y citología, así como marcadores tumorales, que permiten establecer la naturaleza del quiste.

- Otros datos importantes en el cistadenoma y carcinoma mucinoso es que puede encontrarse diabetes en los exámenes de laboratorio, las más de las veces malignos, además de la elevación del CA 19-9 hasta en el 70% del CACM.
- El cistadenoma seroso es una lesión quística única, multinodular, habitualmente localizada en la cabeza o el cuerpo, que puede llegar a medir incluso hasta 20 cm de diámetro.
- El ultrasonido (cuyo valor diagnóstico es muy limitado) muestra una imagen en panal de abeja, asociada o no a una calcificación central. La TAC (practicada en forma helicoidal) muestra lesiones hipodensas e isodensas al páncreas. Es necesario practicarla con medio de contraste. La resonancia magnética muestra un aspecto microquístico, señal hipointensa y homogénea en T1 e hiperintensa en T2. En el ultrasonido endoscópico mostrará un aspecto de milhojas, microquístico, con calcificaciones centrales y una cicatriz fibrosa central estrellada. Los datos que sugieren degeneración son las vegetaciones, el engrosamiento de la pared y una masa adyacente.
- En los tumores intraductales papilares y mucinosos deben considerarse, cuando el Wirsung mida más de 3 mm y que tenga vegetaciones en el canal. La forma mixta que afecta al canal principal y a los secundarios es la más frecuente y representa hasta el 70% de los casos. Pueden existir calcificaciones y tapones de moco que se asocian con alto riesgo de degeneración. La sensibilidad de la colangio resonancia magnética para el diagnóstico de estos tumores en el conducto principal es del 80% y en los secundarios del 100%.
- El ultrasonido endoscópico es muy sensible para el diagnóstico de este tipo de tumores, permite observar la comunicación de las lesiones quísticas con los canales secundarios, el espesor de la pared del canal; además de las vegetaciones que son signo de degeneración. El valor actual de la colangiopancreatografía endoscópica es muy limitado.
- Los tumores pseudopapilares y sólidos ocurren, casi exclusivamente, en mujeres jóvenes entre los 20 y 30 años. Son lesiones lentas, de malignidad atenuada, de buen pronóstico después de la resección. La TAC muestra una

masa bien delimitada, encapsulada, de gran tamaño, localizada en el cuerpo o la cola del páncreas, con componentes sólidos y líquidos. La utilidad diagnóstica del ultrasonido endoscópico en estos casos puede ser limitada y generalmente no se recomienda la punción biopsia por el riesgo de diseminación de células malignas al peritoneo.

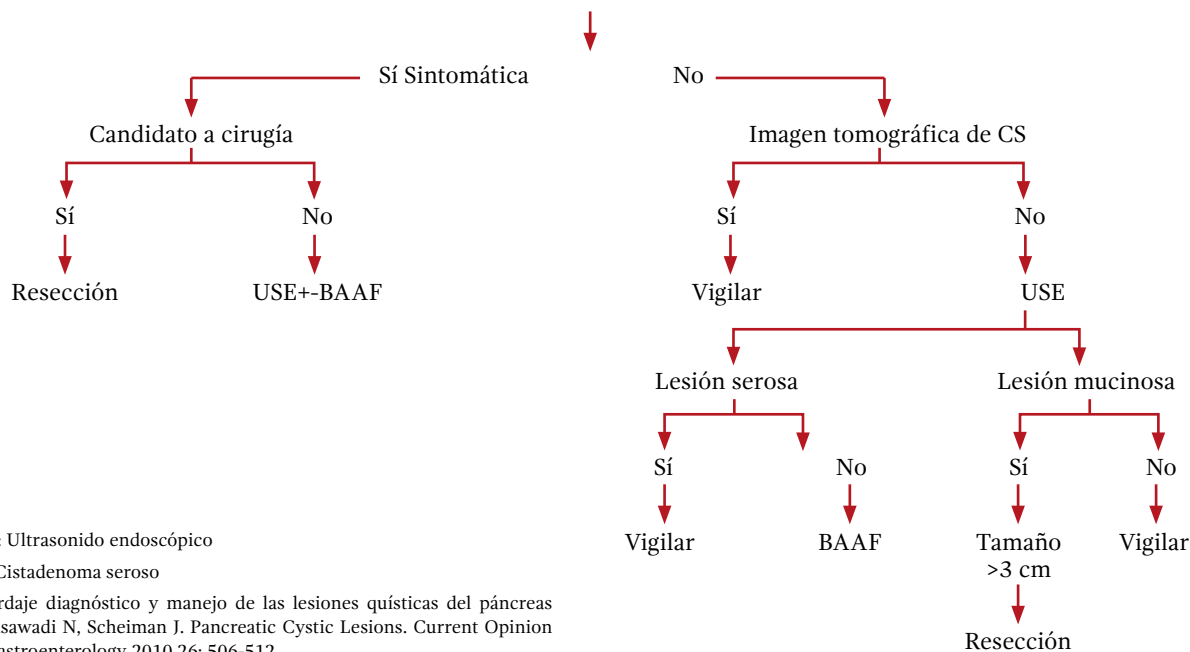
- En el estudio del líquido de la neoplasia quística, en el caso del cistadenoma seroso es de utilidad la elevación moderada de la amilasa por su sensibilidad y especificidad, además de la alta sensibilidad del ACE y la especificidad del CA 19-9 en valores inferiores a 5 ng/mL para el primero y menos de 150 UI/ mL para el segundo. En el cistadenoma mucinoso en el líquido obtenido la amilasa se encuentra en valores muy elevados (8,000 U/L), lo mismo que el ACE (más de 400 ngs/mL) y el CA 19-9 (más de 50,000 UI/mL; para el cistadenocarcinoma seroso la amilasa tiene un valor bajo (150 UI/mL), el CA 19-9 de alrededor de 20,000 Us/mL y el ACE de más de 2,000 ng/mL.

Tratamiento

En la actualidad, en el tratamiento de las lesiones quísticas del páncreas debe considerarse el riesgo-beneficio de la resección quirúrgica, lo que se determina por el potencial de malignización de la lesión, contra el riesgo de la resección. Por ello, el riesgo de malignización debe investigarse exhaustivamente antes de la cirugía. En la decisión de operar, tomar en cuenta las comorbilidades, el estado general del paciente y el tipo de cirugía a practicar, específicamente su morbilidad y mortalidad.

- En el cistadenoma seroso, cuando la lesión es sintomática, se complica o se tiene duda diagnóstica. si se localiza en la cabeza del páncreas habrá que practicar una duodeno pancreatectomía cefálica. En caso de lesiones corporeo-caudales habrá que llevar a cabo una pancreatectomía izquierda o distal sin esplenectomía. En quienes el diagnóstico de benignidad está definido y no tienen síntomas o muy pocos, pueden vigilarse una vez a año mediante TAC.
- En virtud de que el cistadenoma mucinoso tiene un alto potencial maligno se recomienda la resección, incluso si no hay síntomas, sin importar su tamaño. Es necesario tomar un ultrasonido en el transoperatorio para descartar metástasis hepáticas. Solo en los casos benignos, pequeños, muy localizados y sin comunicación con los conductos se recomienda la enucleación, al igual que en los serosos.

Identificación lesión quística del páncreas



USE: Ultrasonido endoscópico

CS: Cistadenoma seroso

Abordaje diagnóstico y manejo de las lesiones quísticas del páncreas (Pausawadi N, Scheiman J. Pancreatic Cystic Lesions. Current Opinion in Gastroenterology 2010;26: 506-512.

- La supervivencia a cinco años posresección de un cistadenocarcinoma mucinoso va del 20 al 60% y la vigilancia del paciente debe hacerse cada seis meses, mediante determinación del CA 19-9 y cada año con TAC.
- En los tumores intraductales papilares y mucinosos de canal principal debe hacerse la resección por el riesgo alto de malignización (40 a 60%). En los de canales secundarios también, cuando miden más de 3 cm, o si son menores, pero con vegetaciones o nódulos intraquísticos, o si el tumor aumenta de tamaño. La supervivencia posresección depende de la naturaleza de la lesión. En el caso de las benignas, al igual que en las serosas, a 5 años es de 90-100% y en caso de las malignas es de aproximadamente el 50%. La vigilancia postoperatoria debe efectuarse cada año mediante colangiorresonancia y, en caso de sospecha, con ultrasonido endoscópico.
- En los tumores pseudopapilares y sólidos del páncreas las lesiones, en general, son benignas y con bajo potencial de malignidad. La supervivencia es excelente después de la resección, por ello la cirugía es necesaria, con resección completa que asegure la curación en el 85% de los casos.

Pancreatitis aguda

1. Abou-Assi, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-62. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05979.x>
2. Ahmed O, Donohue CL, Murphy DB, et al. Selective necrosectomy for infected pancreatic necrosis. *Dig Surg* 2017; 34:180-85. <https://doi.org/10.1159/000447562>
3. Al-Leswas D, Baxter N, Lim WB, et al. The safety and efficacy of epidural anaesthesia in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2023; 25 (2): 162-71. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.12.004>
4. Applebaum SE, Kant JA, Withcomb DC, Ellis IH. Genetic testing, counseling, laboratory and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multicenter studies of unhereditary pancreatic diseases. *Med Clin North Am*, 2000, 84: 575-588.
5. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 4: 472-475
6. Baltatzis M, Jegatheeswaran S, O'Reilly DA, et al. Antibiotic use in acute pancreatitis: Global overview of compliance with international guidelines. *Pancreatology* 2016;2:189-193
7. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP et al; Acute pancreatitis prognostic value of CT. *Radiology*, 1985, 156: 767-772
8. Balthazar EJ, Robinson DL, Mejibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990, 174; 331-336.
9. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1983, 78: 637-640

10. Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35: 50-60
 11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111
 12. Bernard JP, Sahel J, Giovanninni M, Sarles H. Pancreas divisum is a probable cause of pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990, 5: 248-254.
 13. Cardoso FS, Ricardo L, Gondar P, et al. C-reactive protein may influence decisively the prescription of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: a population based cohort study. *Pancreas* 2015;44:404-408
 14. Cavestro GM, Zuppardo RA, Bertolini S, et al. Connections between genetics and clinical data: Role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the setting of acute, acute recurrent, and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:199-206
 15. Ellis I, Lerch MM, Withcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatology*, 2001, 1: 405-415.
 16. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med*, 1997, 336: 237-242.
 17. Freeman SL, Di Sario JA, Nelson DB et al. Risk factors post ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54: 425-434.
 18. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 1998, 2: 496-503.
 19. Griffin N, Wastle ML, Dunn WK et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography, versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 809-813.
 20. Janka Zires M, Hernandez Calleros J, Gomez Perez FJ, et al. Decrease in the prevalence of pancreatitis associated with primary hiperparathyroidism: experience at a tertiary referral center. *Rev Invest Clin* 2015;67:177-181
 21. Keim v, Bauer N, Teich N et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001, 111: 622-626
 22. Keim V, Teich N, Fiedler et al. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas*, 1998,16: 45-49
 23. Khanna AK, Meher S, Prakash S, et al. Comparisson of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI scores, IL-6, CRP and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg* 2013;2013:367581
 24. Levy P, Boruchowicz A, Hastier P et al. Diagnostic criteria in predicting biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation in 213 patients. *Pancreatology* 2005;5: 450-456
 25. Marta K, Farkas N, Szabo I, et al. Meta-analysis of early nutrition: The benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2016;17:1691
 26. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: *Pancreas*. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006; 25:275-284.
 27. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996, 13: 356-371
 28. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966-971
 29. Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors for acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 210-212
 30. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluids on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:2044-2052
- ### Pancreatitis crónica
1. Adamek HE, Jakobs R, Butmann A, et al. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 1999; 45: 402-45.
 2. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 295-311. <https://doi.org/10.1177/0884533614529996>
 3. Aoufi Rabih S, García Agudo R, Legaz Huidobro ML, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? *Pancreas* 2014; 43: 730-34. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000085>
 4. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 593-612. [https://doi.org/10.1016/S1521-6918\(03\)00050-7](https://doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00050-7)
 5. Apte MV, Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 316-20.
 6. Bouwense SAW, Olesen SS, Drewes AM, et al. Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study. *PLoS ONE* 2013; 8: e55460
 7. Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF, et al. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 795-800. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000139051.74801.43>
 8. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014; 43: 1143-62.
 9. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a one-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas* 2014; 43: 834-41.
 10. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-58. doi: 10.1055/s-2003-40237
 11. Dominguez Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 12-16
 12. Dominguez Muñoz JE, Iglesias Garcia J, Iglesias Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized three way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 993-1000
 13. Gress F, Scmitt C, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 409-416.
 14. Gupte AR, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 5: 500-05.
 15. Halttunen J, Weckman L, Kempainen E, et al. The endoscopic management of pancreatic fistulas. *Surg Endosc* 2005; 19: 559-62.
 16. Hirano K, Saito T, Mizuno S, et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver* 2014; 8: 563-68

17. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-61.
18. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H, et al. New developments in diagnosis and non-surgical treatment in chronic pancreatitis. *J gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 108-12.
19. Ketwaroo GA, Friedman SD, Sheth SD. Approach to patients with suspected chronic pancreatitis: a comprehensive review. *Pancreas* 2015; 44: 173-80.
20. Lankisch MR, Imoto M, Layer P, et al. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 242-51.
21. Luth S, Teyssen S, Forssmann K et al. Fecal elastase-1 determination: "gold standard" of indirect pancreatic function test? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1092-99.
22. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2672-75. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08730.x>
23. Olesen AE, Brokjaer A, Fisher IW, et al. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7302-7307
24. Pelaez Luna M, Robles Diaz G, Canizales Quinteros S, et al. PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11788-92.
25. Rosch T, Daniel S, Scholz M et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long term follow up. *Endoscopy*, 2002, 34: 765-771.
26. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 484-89
27. Téllez Avila FI, Villalobos Garita A, Giovannini M, et al. Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8612-16.
28. Van Berkel AM, Cahen DL, Van Westerloo DJ, et al. Self expanding metal stents in benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2004; 36: 381-84. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814319>
29. Witt H, Hennies HC, Becker M. SPINK 1 mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 2001; 120:1060-61. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23086>
9. Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 2002, 236: 149-158
10. Seifert H, Dietrich C, Schmitt C et al. Endoscopic ultrasound guide done step transmural drainage cystic abdominal lesions with a large channel echo endoscope. *Endoscopy* 2000, 32: 255-259.

Tumores endocrinos del páncreas

1. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* , 1996, 23: 241-250
2. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG et al. Long term survival after pancreatic resection for pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 2609-2615.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreas ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999, 117: 1463-1484
4. Angeli E, Venturini M, Vanzulli A et al. Color Doppler imaging in the assessment of vascular involvement of pancreatic carcinoma. *AJR*, 1997, 168:193-197.
5. Aramaki M, Matsumoto T, Etoh et al. Clinical significance of combined pancreas and portal vein resection in surgery for pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50: 263-266.
6. Araneo M, Bruckner HW, Grossbard ML et al. Biweekly low dose sequential gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin (GFP): a highly active novel therapy for metastatic adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Cancer Invest*, 2003, 21: 489-496.
7. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL et al. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001,136: 391-398.
8. Barnett SP, Hodul PJ, Creech s et al. Ocreotide does not prevent postoperative pancreatic fistulaor mortality following pancreaticoduodenectomy. *Am Surg*, 2004, 70: 222-226
9. Barthet M. Interventions palliatives endoscopiques pour adenocarcinoma pancreatique. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001, 25: C15-C18
10. Baulieux J, Delpero JR. Traitement chirurgical de cancer du pancreas: les exereses a visée curative. *Ann Chir*, 2000, 125, 609-617.
11. Beger HG, Rau B, Gansauge F et al. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg*, 2003, 27: 1075-1084.
12. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymphnode ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic carcinoma. *Am Surg*, 2004, 70: 235-240
13. Berthelemy P, Bouisson M, Escourrou J ET AL. Identification of K-ras mutations in pancreatic juicein the early diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 188-191.
14. Binoche T. Analyse clinique de la douleur. In T Binoche, C Martineau. *Guide pratique du traitement des douleurs*. Paris, MMI Editions, 2001: 19-40
15. Borie F, Rodier JG, Guillon F, Millat B. Chirurgie palliative de l'adenocarcinome du pancreas. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001, 25: C7-C14.
16. Bourguet P (Standards, options and recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in digestive system neoplasms) *Bull Cancer*, 2003, 90 (Spec No): S56-S66

Pseudoquistes pancreáticos

1. Andersson E, Cwikiel W. Percutaneous cystogastrostomy in patients with pancreatic pseudocysts. *Eur J Surg* 2002, 168: 345-348.
2. Andersson R, Janzon M, Sundberg I, Bengmark S. Management of pancreatic pseudocyst. *Br J Surg*, 1989, 76: 550-552
3. Baillie J. Pancreatic pseudocyst . *Gastrointest Endosc* , 2004, 59: 873-879
4. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC , Terblanche J. Longterm outcome of endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Am J Gastroenterol* , 1999, 94: 8-9
5. Fuchs M, Reimann FM, Gaebel C et al. Treatment of infected pancreatic pseudocysts by endoscopic ultrasonography-guided cystogastrostomy. *Endoscopy* 2000, 32: 654-657.
6. Gouyonb, Levy P, Ruzsniowski P et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997, 41: 821-825.
7. Heyries L, Barthet M, Sahel J. Pseudo-kystes: histoire naturelle et prise en charge. En: Levy P,Ruzsniowski P, Sauvanet A. *Traité de pancreatologie clinique*, 2005: 121-126.
8. Mori T, Abe N, Sugiyama M et al. Laparoscopic pancreatic cystogastrostomy: the first operation in the new field of

17. Burcharth F, Trillingsgaard J, Olsen SD et al. Resection of cancer of the body and tail of the pancreas. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50: 563-566.
18. Buscail L, Pages P, Berthelemy P et al. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability for prognosis. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50: 781-787.
19. Catalano C, Laghi A, Fragioli F et al. Pancreatic carcinoma, the role of high resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. *Eur Radiol*, 2003, 13, 149-156.
20. Ca van Kouwen M, Jansen JB, Van Goor H et al. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005,32: 399-404.
21. Cheverton P, Friess H, Andras C et al. Phase III results of Exatecan (DX-8951f) versus gemcitabina in chemotherapy naive patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: 314 S (abstract)
22. Clearly SP, Gryfe R, Guindi M et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5 year survival. *J Am Coll Surg*, 2004, 198: 722-731.
23. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003, 14 (suppl 5) 128-149.
24. Conroy T, Paillot B, François E et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer. A Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer study. *J Clin Oncol*, 2005, 23:1228-1236
25. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when Diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab*, 2004, 30: 203-207
26. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patient with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med*, 2002, 2: 440-443.
27. Diab M, Azmi A, Mohammad R, Philip PA. Pharmacotherapeutic strategies for treating pancreatic cancer: advances and challenges. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Apr;20(5):535-546.
28. Escourrou J, Buscail L, Pages P et al. Prognostic de l'adenocarcinome du pancreas. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001: C30-C33.
29. Farnell MB, Nagorney DM, Sarr MG. The Mayo Clinical approach to the surgical treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Clin North Am*, 2001, 81: 611-623
30. Filiberti C, Ripamonti C. Suicide and suicidal thoughts in cancer patients. *Tumori* 2002, 88: 193-199
31. Fletcher J, Wiersema M, Farrell M et al. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic and hepatic phase imaging with multidetector row CT. *Radiology*, 2003, 229: 81-90
32. Fung MC, Ishiguro H, Takayama S et al. Survival benefit of chemotherapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: A288
33. Gaudernack G, Gouanes T, Meo M et al. Clinical trials of a peptide-based vaccine targeting telomerase. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 166
34. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin North Am*. 1998, 7,; 67-91
35. Goyal V, Mehta JM, Jenaw RK. Does preoperative biliary stenting affect the outcome of pancreaticoduodenectomy? *Indian J Gastroenterol*, 2003, 22:164-165.
36. Gress FG, Haves RH, Savides TJ et al. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointestinal Endosc*, 1997, 45: 243-250
37. Iacono C, Accordini S, Bartolasi L et al. Results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: extended versus standard procedure. *World J Surg* 2002, 26: 1309-1314.
38. Imbriaco M, Megibow AJ, Camera L et al. Dual phase, versus single phase helical CT to detect and assess resectability of pancreatic carcinoma. *AJR*, 2002, 178: 1473-1479.
39. Kellogg TA, Horvath KD. Minimal access approaches to complications of acute pancreatitis and benign neoplasms of the pancreas. *Surg Endosc*, 2003, 17:1692-1704.
40. Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In SR Hamilton, LA Aaltonen. *Tumours of the digestive system*, 2004, 221-230.
41. Kotwall CA, Maxwell JG, Brinker CC et al. National estimated of mortality rates for radical pancreaticoduodenectomy in 25,000 patients. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9: 826-827.
42. Kristian P et al. MRI guided celiac plexus block. *J Mag Res Imaging*, 2000, 12: 562-564.
43. Kuriansky J, Saenz A, Astudillo E et al. Simultaneous laparoscopic biliary and retrocolic bypass in patients with unresectable carcinoma of the pancreas. *Surg Endosc* 2000, 14: 179-181.
44. Legmann P, Vignaux O, Dousset B et al. Pancreatic tumours: comparison of dual phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR*, 1998, 170: 1315-1322
45. Levy P, Boudet MJ, Zins M, Gayet B. Bilan pre-operatoire de l'adenocarcinome pancreatique: attitude pratique des gastroenterologues et des chirurgiens digestifs français. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, 23: 1055-1061
46. Levy P, Hammel P, O'toole D et al. Survie des malades ayant un adenocarcinome non resecable: les donnees de la litterature sont rendues caduques par les nouvelles modalites therapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2002,26: A53
47. Lévy P, Ruzsiewicz P, Sauvanet A. Adenocarcinome pancreatique. In *Traité de pancreatologie clinique*, 2004, 151-213
48. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004, 363: 1049-1057
49. Magistrelli P, Antinori A, Crucittia et al. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol*, 2000, 74: 36-40
50. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002, 51, 849-852.
51. Menack MJ, Spitz JD, Arregui ME. Staging of pancreatic cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound. *Surg Endosc*, 2001, 15: 1129-1134
52. Michaud DS, Giovanucci E, Willett WC et al. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*, 2001, 286, 921-929.
53. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1200-1210
54. Peng SY, Mou YP, Liu YB et al. Binding pancreaticojejunostomy: 150 consecutive cases without leakage. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7: 898-900
55. Phillip A. Symptomatic treatment of painful neuropathy. *JAMA*, 1998,280: 1863-1864.
56. Poon RT, Lo SH, Fong D et al. Prevention of pancreatic anastomosis leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*, 2002, 183: 42-52
57. Potts Jr 3rd, Broughan TA, Herman RE. Palliative operations for pancreatic carcinoma. *Am J Surg*, 1990, 159: 72-77
58. Queneau P, Navez ML, Peyron R, Laurent B. La douleur en gastroenterologie, introduction a la physiopathologie, application aux douleurs viscerales. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, 27: 1S59-1S67.

59. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration in patients presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003, 7: 118-126
60. Richter A, Niedzergethmann M, Sturm JW et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head: 25 years of experience. *World J Surg*, 2003, 27: 324-329.
61. Safran H, Iannitti D, Ramanathan R et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancer that overexpress HER-2/neu. *Cancer Invest*, 2004, 22: 706-712.
62. Saleh MM, Norregard P, Jorgensen HL et al. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56: 529-534
63. Shibata C, Kobari M, Tsuchiya T et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas. *World J Surg*, 2001, 25: 1002-1005
64. Singh RR, O'Reilly EM. New Treatment Strategies for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Drugs*. 2020 May;80(7):647-669.
65. Sobin LH, Wittekind Ch. Pancreas. In: LH Sobin, CH Wittekind. TNM classification of malignant tumors. New York, Wiley 2002, 93-98.
66. Spanknebel K, Conlon KC. Advances in the surgical management of pancreatic cancer. *Cancer J*, 2001, 7: 312-323
67. Suc B, Msika S, Piccinini M et al. Ocreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective multicenter randomized trial. *Arch Surg*, 2004, 139: 288-294.
68. Takano S, Ito Y, Watanabe Y et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 2000, 87: 423-427.
69. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl*, 2000, 6: 302-308
70. Tillou A, Schwartz MR, Jordan PH Jr. Percutaneous needle biopsy of the pancreas: when should it be performed? *World J Surg*, 1996, 20: 283-286
71. Titton RL, Lucey B, Gervais DA et al. Celiac plexus block: a palliative tool underused by radiologists. *AJR*, 2002, 179: 633-637.
72. Torrisani J, Buscail L. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse pancréatique. *Ann Pathol* 2002, 22: 349-355.
73. Van Geenen RC, Van Gulik TM, Offerhaus GJ et al. Survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: an update. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27: 549-557.
74. Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphase technique with curved planar reformations. *AJR*, 2004, 182: 419-425.
75. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg*, 2000, 135, 81-87
76. Wilett CG, Safran H, Abrams RA et al. Clinical research in pancreatic cancer: The Radiation Therapy Oncologic Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56: 31-37
77. Withcomb DC, Pogue Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002, 31: 663-678
78. Wolk A, Gridley G, Svensson M et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden) *Cancer causes control*, 2001, 12:13-21
79. Wong YT, Brams DM, Munson L et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical vs endoscopic palliation. *Surg Endosc*, 2002, 16: 310-312.
80. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg*, 2002, 236: 355-366.

Neoplasias quísticas del páncreas

1. Brugge W et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1218-1226
2. Buetow PC, Buck JL et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging pathologic correlation on 56 cases. *Radiology* 1996; 199: 707-711.
3. Crippa A, Slavia R et al. Mucinous cystic Neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity. Lessons of 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571-579
4. Curry CA, Eng J, Horton km ET AL. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? *AJR* 2000; 175: 99-103.
5. Fernandez del Castillo C. Surgery of cystic neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2002; 12:803-812.
6. Ferrone C, Correo-Gallego C et al. Current trends in pancreatic cyst neoplasms. *Arch Surg* 2009, 144: 448-454.
7. Gress F, Gottlieb K, Cummings O ET AL. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 961-965
8. Khalid A, Brugge W. ACG Practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2339-2349.
9. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas, 2 ed Berlin, springer 1996.
10. Kobari M, Egawa S, Chibuya K et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arh surg*, 1999; 134:1131-1136
11. Kosmahl M, Pauser U, Peters K et al. Cystic neoplasm of the pancreas and tumor like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchow Arch*, 2004; 445:168-178.
12. Le Borgne J, De Calan L, Partensky C. Cistadenomas and cistadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *French Surgical Association. Ann Surg* 1999, 239: 152-160
13. Lévy P, Ruszniewski P, Sauvanet a. *Traité de pancréatologie clinique*. Medecine-Sciences. Flammarion 2005.
14. Pausawasdi N, Scheiman J. Pancreatic cystic lesions.. Current opinion in gastroenterology 2010; 26: 506-512.
15. Saar MG, Murr M, Smyrk TC et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance. Current state of the art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg* 2003, 7: 417-428
16. Strobel O et al. Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion* 2003, 68: 24-33
17. Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP et al. Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* 2000, 217: 757-764
18. ZW D, KP Goh B, HW Than E et al. Cystic neoplasms of the pancreas: current diagnostic modalities and management. *Ann Academ Med* 2009, 38: 251-259.

Capítulo 17

Patología de la vesícula, vías biliares y ámpula de Vater

JOSÉ ÁNGEL CÓRDOVA VILLALOBOS

Cáncer de la vesícula biliar

En la República Mexicana el cáncer de la vesícula biliar ocupa el cuarto lugar en frecuencia de las neoplasias malignas del aparato digestivo, después del cáncer gástrico, de colon y páncreas. Es más frecuente en mujeres que en hombres, al igual que la litiasis vesicular, que es un factor predisponente y, en general, es inversamente proporcional a la situación socioeconómica. Existe, además, una predisposición genética, que explica su mayor prevalencia en algunos grupos indígenas de México, Chile, Perú, Bolivia y en el Suroeste de Estados Unidos. Su pronóstico es grave, porque cuando aparecen las manifestaciones clínicas el tumor evoluciona a metástasis; la mitad de los casos son hallazgos histopatológicos en especímenes obtenidos de colecistectomías por colelitiasis.

Circunstancias del diagnóstico

Por lo general aparece en mujeres de entre 60 a 70 años de edad. Se caracteriza por dolor pungitivo, casi siempre en el hipocondrio derecho, intenso, continuo, semejante a un cuadro de colecistitis aguda (de hecho, en 80% coexiste el cáncer con litiasis) acompañado de náuseas y vómito, hipertermia o escalofrío. En ocasiones, la manifestación puede ser por invasión del tumor a las vías biliares, concomitante con ictericia obstructiva, hipocolia, coluria y prurito, acompañadas de manifestaciones de ataque al estado general (astenia, hipodinamia y pérdida de peso). En algunos casos, el hallazgo de irregularidades en la vesícula durante el ultrasonido hepatovesicular y las metástasis hepáticas harán sospechar el diagnóstico. Alrededor del 10% de los pacientes tiene síndromes paraneoplásicos: Cushing, neuropatía sensorial, hipercalcemia o dermatomiositis.

Métodos de diagnóstico

Los estudios de laboratorio pueden reportar: anemia, leucocitosis, elevación de las bilirrubinas y, en ocasiones, transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa; bilirrubina en la orina y alargamiento de los tiempos de coagulación. También pueden estar elevados: el antígeno carcinoembrionario y el Ca 19-9, aunque no son específicos para este tipo de cáncer.

Los estudios de imagen utilizados con mayor frecuencia son: el ultrasonido hepatovesicular, la tomografía computada y la resonancia magnética. Los hallazgos incluyen: engrosamiento irregular de la pared vesicular, o una masa nodular, litiasis, invasión directa al hígado o metástasis.

El 60% de los tumores se originan en el fondo de la vesícula, en algunos casos pueden encontrarse vesículas calcificadas (en porcelana); casi todos son de estirpe epitelial, y su clasificación se establece según el sistema TNM, que toma en cuenta el tamaño del tumor y la invasión a los ganglios linfáticos, así como las metástasis, y con ello se designan las etapas clínicas que van de 0 a IVB. Desde el punto de vista molecular, la alteración más frecuente es la mutación del TP53.

Complicaciones

Están relacionadas, principalmente, con obstrucción tumoral, que cuando es en el cístico provoca colecistitis aguda con hidro o piocolecisto, y cuando es en las vías biliares provoca ictericia, con sus signos acompañantes (acolia, coluria y colangitis).

Diagnóstico diferencial

Se establece con otros padecimientos vesiculares y de las vías biliares, como litiasis, principalmente, o con otros tumores hepatobiliares: hepatocarcinoma, carcinoma de las vías biliares o del ámpula de Vater o la cabeza del páncreas.

Tratamiento

La única posibilidad de curación radica en la cirugía, especialmente en carcinomas no invasores ni metastásicos; sin embargo, en algunos casos puede completarse la colecistectomía con la resección del lóbulo derecho del hígado y los ganglios satélites. La radio y quimioterapia son de poca utilidad.

Colecistitis

La litiasis biliar es uno de los padecimientos más frecuentes de la vesícula y, secundariamente, de las vías biliares. Casi 15% de la población mexicana tiene este padecimiento, aunque en muchos casos es asintomático. La mayoría de los afectados son mujeres y su frecuencia en relación con los hombres varía de 3-5:1, según diferentes estudios. Esto se explica, entre otros factores, por las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) que provocan estasis vesicular y concentración de los solutos de la bilis, con la progresiva formación de cálculos a través de los años. Los cálculos biliares pueden ser, en gran parte, de colesterol, incluso pigmentarios, pues incluyen bilirrubinato de calcio, fosfato o carbonato de calcio, colesterol y sales biliares.

La colecistitis crónica es uno de los padecimientos que con más frecuencia se manifiestan con cálculos biliares. En ocasiones, un cuadro de colecistitis aguda puede ser la primera manifestación provocada por la obstrucción del cístico, la contaminación subsecuente de la bilis (por bacterias gramnegativas o anaerobias), y la dilatación del órgano que se traduce, principalmente, en dolor. Su tratamiento siempre es quirúrgico y el pronóstico, en general, es bueno.

Circunstancias del diagnóstico

Dolor cólico en el hipocondrio derecho, irradiado al epigastrio, de origen espontáneo o posterior a la ingestión de alimentos grasos, continuo, intenso, persistente durante varias horas, que casi siempre cede con antiespasmódicos o analgésicos potentes. El dolor puede acompañarse de náuseas y vómito, anorexia e hipertermia, escalofríos y, eventualmente, ictericia leve, hipocolia y coluria si se asocia con litiasis del colédoco. El signo más característico es el de Murphy, que consiste en incremento del dolor al palpar por debajo del reborde costal derecho y pedirle al paciente que inspire profundamente, en ocasiones, incluso palpar una masa en este sitio. En casos de colecistitis crónica el paciente puede permanecer asintomático y solo después de un cuadro agudo, o como hallazgo, mediante un ultrasonido se demuestran los cálculos en la vesícula.

Métodos de diagnóstico

Los exámenes de laboratorio reportarán: leucocitosis, neutrofilia y bandemia, eventualmente alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, con elevación de la bilirrubina directa, la fosfatasa alcalina, y la gamma glutamil transpeptidasa. En caso de asociación con litiasis de la vía biliar, incluso ligera elevación de las transaminasas. El estudio diagnóstico más importante es el ultrasonido del hemiabdomen superior, con el que podrán encontrarse: dilatación de la vesícula con impactación de un cálculo en el cístico y engrosamiento de la pared en caso de cuadro agudo; uno o múltiples cálculos, dilatación del colédoco en caso de que un cálculo haya migrado y, casualmente, inflamación pancreática cuando el cálculo migrado ha provocado inflamación pancreática, en cuyo caso serán necesarios otros exámenes complementarios.

Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con pancreatitis, úlcera péptica perforada o penetrada, apendicitis, hepatitis, infarto de miocardio, y litiasis renoureteral derecha.

Complicaciones

La complicación más frecuente es la infección vesicular, generalmente por *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* o por anaerobios. Incluso en 30% de los casos puede haber gangrena vesicular y otras complicaciones asociadas: perforación con peritonitis secundaria, abscesos o, incluso, fistulización al intestino delgado, al colon o a la vía biliar principal.

Tratamiento

Ayuno, rehidratación, antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de cuarta generación o fluoroquinolonas), analgésicos y antiespasmódicos. El tratamiento es quirúrgico: colecistectomía por vía laparoscópica y, en casos complicados con litiasis de la vía biliar, exploración translaparoscópica o antes, durante o después de la colecistectomía, por vía endoscópica. En caso de contraindicación quirúrgica: mismo tratamiento médico y, eventualmente, colecistectomía para drenaje por vía percutánea, guiada por ultrasonido o tomografía.

Coledocolitiasis

La coledocolitiasis se caracteriza por cálculos biliares en el interior del colédoco, generalmente de origen

vesicular, que por cuadros repetidos de colecistitis pueden ir dilatando el cístico y pasar al colédoco. Se encuentra en 7-15% de pacientes operados de colecistectomía por colecistitis crónica litiásica; sin embargo, los cálculos pueden ser primarios de la vía biliar, en pacientes con “bilis litogénica” o por problemas de vaciamiento, por estenosis benigna o tumoral.

Circunstancias del diagnóstico

Puede ser asintomática (rarísimo), pero casi siempre se manifiesta con dolor cólico en el hipocóndrio derecho, ictericia acompañada de hipocolia y coluria, hipertermia, con escalofríos (tríada de Charcot) y, eventualmente, con manifestaciones de pancreatitis aguda agregadas (dolor intenso en el epimesogastrio, irradiado al dorso, y alteraciones hemodinámicas importantes). La hipertermia y los escalofríos suelen ser mucho más intensos que en una colecistitis aguda. En los casos graves se asocian estado de choque y alteraciones del estado mental, lo que sugiere colangitis supurativa.

En la exploración física deben buscarse signos de choque e ictericia; el signo de Murphy es menos frecuente, a menos que se asocie con colecistitis aguda.

Métodos de diagnóstico

Los exámenes de laboratorio reportarán leucocitosis con neutrofilia y bandemia, alteración de las pruebas de función hepática, con elevación principalmente de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa. Puede haber, incluso, elevación moderada de las transaminasas. Progresivamente pueden alterarse las pruebas de coagulación (TP y TPT), con mala absorción de vitamina K, secundaria a la obstrucción biliar.

En los estudios de imagen, el ultrasonido hepatobiliar puede mostrar litiasis vesicular, que apoyaría más el diagnóstico de cálculos, la dilatación de vías biliares, con un colédoco mayor de 7 mm o, incluso, la visualización de un cálculo o su sombra sónica posterior.

Sin duda, el estudio más útil es la colangiopancreatografía endoscópica que permite mostrar la causa de la ictericia, tomar una muestra del líquido biliar para cultivo o citología e, incluso, efectuar el tratamiento mediante esfinterotomía endoscópica o colocación de una prótesis biliar. La utilidad de la tomografía axial computada o la resonancia magnética, en general, es menor.

Complicaciones

El drenaje de una vía biliar obstruida es urgente, pues de no practicarse el paciente puede entrar en

choque séptico y morir, es incluso más importante que los antibióticos, pues estos con una vía biliar obstruida pueden ser poco efectivos. Como consecuencia de la obstrucción pueden formarse abscesos piógenos en el hígado.

Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con otras causas de obstrucción del colédoco, principalmente: tumores malignos, parásitos (áscaris o fasciola hepática), estenosis del ámpula de Vater por tumor o fibrosis. Otros diagnósticos a descartar son: colestasis intrahepática de otro origen: consumo de medicamentos, cirrosis biliar primaria o secundaria, colangitis esclerosante, hepatopatías crónicas como hepatitis B o C, cirrosis hepática por alcohol, absceso hepático, en cuyo caso los exámenes de laboratorio o gabinete permitirán diferenciar el diagnóstico.

Tratamiento

La reanimación del paciente es con líquidos intravenosos, antibióticos de amplio espectro contra gramnegativos, específicamente (aunque puede haber grampositivos) y anaerobios, aplicación de vitamina K si los tiempos de coagulación están alargados. Realización, a la brevedad, de una CPE para corroborar el diagnóstico y, subsecuentemente, esfinterotomía endoscópica y liberación de la vía biliar mediante extracción de los cálculos con balón o canastilla o, incluso, litotripsia intracorpórea o, en casos muy difíciles, colocación de una endoprótesis, para un intento de extracción posterior. También puede resolverse quirúrgicamente el problema, mediante la exploración de las vías biliares, translaparoscópica o incluso cirugía abierta, lo que obligará a dejar un drenaje mediante sonda en T si se abre la vía biliar o transcística para descomprimir la vía biliar.

Cáncer de las vías biliares (o colangiocarcinoma)

La incidencia real de los tumores de las vías biliares ha cambiado y se ha modificado; ahora incluye los tumores de las vías biliares intra y extrahepáticas (perihiliares y distales). Alrededor del 50% de los colangiocarcinomas surgen en la región perihiliar de las vías biliares: 40% en la región distal y 10% en la región intrahepática. Muchos cánceres de las vías biliares son multifocales. En la mayoría de los pacientes no es posible la extirpación quirúrgica completa del tumor; por lo tanto, son incurables. La

resección, la radioterapia o la colocación de endoprótesis permiten mejorar la calidad de vida.

Los tumores de la región perihiliar, donde se unen los conductos intrahepáticos derecho e izquierdo y forman el hepático común, se denominan tumores de Klatskin. Los tumores del colédoco son los colangiocarcinomas extrahepáticos.

Circunstancias del diagnóstico

El cáncer de las vías biliares es más frecuente en pacientes con antecedentes de colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa crónica inespecífica, quistes del colédoco, infestaciones por *Clonorchis sinensis*.

- La manifestación clínica más frecuente es silenciosa, caracterizada por ataque al estado general, anorexia, astenia, hipodinamia y pérdida de peso progresiva, a veces con asociación de ictericia progresiva, acompañada de hipocolia y coluria y, eventualmente, dolor pungitivo en el hipocondrio derecho.

Métodos de diagnóstico

Los estudios de laboratorio pueden reportar: anemia, leucocitosis, elevación de la bilirrubina directa e indirecta de la fosfatasa alcalina y la gammaglutamil transpeptidasa; no es raro que exista hipoalbuminemia, bilirrubina en orina y alargamiento de los tiempos de coagulación.

Los marcadores tumorales alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario y el Ca 19-9 pueden estar elevados aunque no son específicos para este tipo de cáncer porque pueden encontrarse en hepatocarcinoma o en cáncer de vesícula o de páncreas.

Los estudios de imagen fundamentales para establecer el diagnóstico incluyen: ultrasonido hepatovesicular, que mostrará una tumoración en las vías biliares, con dilatación proximal asociada o no, con litiasis, o metástasis hepáticas. La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear contrastadas son muy útiles para diagnosticar tumores pequeños, sobre todo en las vías biliares intrahepáticas; lo mismo que la colangiografía. La colangiopancreatografía endoscópica ofrece la posibilidad de tomar muestras de bilis o cepillado de las vías biliares para el estudio histopatológico de los tumores, así como la colangioscopia con el *babyscope* que, además, permite la terapia paliativa mediante la instalación de prótesis, que temporalmente descompriman los conductos biliares y mejoran parcialmente la condición clínica del enfermo.

Complicaciones

Se relacionan con la compresión de las vías biliares, que dan lugar a la colangitis bacteriana, que puede llegar hasta el choque séptico. Por esto, la derivación de la bilis y la indicación de antibióticos específicos contra gérmenes gramnegativos y anaerobios son acciones de suma urgencia, pues el paciente, puede morir por un choque séptico.

Diagnóstico diferencial

Se establece, básicamente, con los estudios complementarios de gabinete: ultrasonido y, en particular, la tomografía axial computada, resonancia magnética y la colangiografía, así como la colangiopancreatografía endoscópica que permite, además, tomar muestras de tejido y de bilis para iniciar un tratamiento puntual y específico e instalar prótesis, aunque sean temporales, para mejorar las condiciones del paciente mientras se indica el tratamiento específico.

Tratamiento

Puede ser temporal o definitivo, paliativo o curativo, dependiendo del tipo y localización del tumor. El tratamiento curativo requiere intervención quirúrgica, dependiendo del estadio y localización del tumor. En algunos casos se requieren resecciones locales limitadas o extensas, como en el caso de las hepatectomías parciales, evidentemente con mayor morbilidad y mortalidad; se complementa con quimioterapias de diferentes tipos.

- El tratamiento paliativo puede ser quirúrgico, mediante derivaciones biliodigestivas, o endoscópico mediante prótesis que se instalan en los conductos biliares. También se asocia con quimioterapia e inmunoterapia, pero con resultados por lo general muy limitados, dependiendo de la ubicación y extensión de los tumores. La resección total es posible en 25 al 30% de las lesiones que se originan en la vía biliar distal.

Factores pronósticos desfavorables. Antecedentes de colangitis esclerosante primaria, concentración elevada del antígeno Ca 19-9, patrón de crecimiento periductal infiltrante e invasión de las venas hepáticas.

Carcinoma de la vías biliares extrahepáticas

Tumor menos frecuente que el cáncer de vesícula, más común en hombres que en mujeres, sin asociación con la litiasis. Se relaciona con ciertos factores

predisponentes como los quistes del colédoco, la colangitis esclerosante y la colitis ulcerosa crónica inespecífica, y en los países asiáticos, con la infestación por parásitos: *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*. En Japón se ha relacionado con la unión anormal del conducto pancreático con el colédoco porque el jugo pancreático puede originar cambios metaplásicos en la mucosa del colédoco que pueden evolucionar a displasia y carcinoma. También se ha mencionado la papilomatosis biliar, que consiste en adenomas papilares múltiples en la vía biliar que pueden evolucionar a displasia y carcinoma. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, aunque puede haber casos de carcinomas adenocarcinomas o epidermoides.

Cuadro clínico

El síntoma predominante es la ictericia porque estos tumores rápidamente obstruyen la vía biliar. Esta ictericia es progresiva y ascendente sin remisión, asociada con hipocolia, coluria y prurito. Otros síntomas son el dolor cólico en el hipocondrio derecho, por la dilatación de la vía biliar, fiebre y calosfríos por la colangitis secundaria. Además, puede haber manifestaciones de ataque al estado general: pérdida de peso, astenia, adinamia y anorexia.

- A la exploración física puede encontrarse signo de Murphy positivo en caso de obstrucción del cístico por el tumor; hepatomegalia dolorosa, eventualmente nodular en caso de cirrosis asociada o metástasis. En los casos avanzados puede encontrarse masa palpable en hipocondrio derecho asociada con ascitis neoplásica.

Exámenes de laboratorio

En la biometría hemática puede haber leucocitosis con neutrofilia, por la colangitis asociada; alteraciones en las pruebas de función hepática con patrón obstructivo, como elevación de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y gamaglutamiltranspeptidasa. Progresivamente puede haber elevación de las transaminasas por daño hepático secundario también a la obstrucción biliar. El antígeno carcinoembrionario y el Ca 19-9 pueden estar elevados, pero son inespecíficos para este tumor.

Exámenes de gabinete

El ultrasonido endoscópico es uno de los exámenes más útiles para el diagnóstico y estadificación de estos tumores porque permite establecer las adenopatías peritumorales e identificar la dilatación de las vías biliares y la existencia de masas intraluminales.

También la colangiopancreatografía endoscópica asociada o no a colangioscopia permite la toma de biopsia o de material para citología y establecer el diagnóstico definitivo.

- Sin duda, en la valoración de extensión la TAC y la colangiorresonancia permiten identificar el sitio de la obstrucción y la existencia o no de metástasis ganglionares o hepáticas.

Tratamiento

El único tratamiento curativo es el quirúrgico, cuando los tumores son resecables y la cirugía a practicar depende de la localización del tumor. En tumores del tercio superior (vías biliares intrahepáticas y confluencia) se requiere realizar, según el nivel, en caso de tumor intrahepático, una hepatectomía derecha o izquierda. En los tumores de la confluencia se puede llevar a cabo la resección del tumor, con hepatectomía parcial y anastomosis hepático yeyunal bilateral con un asa en Y de Roux. En los tumores del tercio medio, cuando son resecables, se asocia colecistectomía y anastomosis hepático yeyunal, en asa en Y. En los tumores del tercio inferior retro e intrapancreáticos, duodeno-pancreatectomía cefálica con anastomosis gastro-yeyunal, hepático yeyunal y pancreatogástrica o yeyunal. La radio y quimioterapia no han mostrado utilidad.

Pronóstico

El pronóstico en este tipo de tumores es malo, en general, aunque evidentemente depende del tipo histológico y de la extensión tumoral, que a la vez depende de lo temprano del diagnóstico.

Carcinoma del ámpula de Vater

Es uno de los tumores malignos del aparato digestivo más raros; representa menos del 1% de los mismos. La mayor parte se inician a partir de tumores benignos (adenomas) del ámpula y, al igual que en los tumores del colon, los adenomas vellosos son los que con mayor frecuencia se malignizan. Así como en los síndromes de poliposis familiar o en el Gardner existe una predisposición al inicio de estos tumores. Además, cerca de 20% de los pacientes con carcinoma del ámpula resultan con otra neoplasia maligna (casi siempre en el colon). Su tratamiento es quirúrgico y su pronóstico es mejor que en el caso del cáncer del páncreas o de las vías biliares.

Entre los tumores del aparato digestivo, los del ámpula de Vater son los menos frecuentes y con mejor pronóstico. Cuando no hay invasión su resección puede ser curativa; por ello la importancia del diagnóstico oportuno e, incluso, la resección de los adenomas del ámpula antes de que se malignicen.

Circunstancias del diagnóstico

Se trata de pacientes entre la séptima y octava décadas de la vida. Cuando se asocian con poliposis, la edad a la manifestación puede ser menor. Es más frecuente en hombres que en mujeres.

El signo más frecuente es la ictericia obstructiva como signo inicial, asociada con hipocolia, coluria y prurito; es progresiva, aunque en ocasiones al desprenderse un fragmento del tumor hacia la luz intestinal puede disminuir la ictericia y asociarse con melena o hematemesis, por el sangrado.

Puede aparecer el signo de Courvoisier, que consiste en la palpación dolorosa de la vesícula distendida por la obstrucción del flujo biliar a nivel del ámpula.

Otras manifestaciones pueden ser: dolor abdominal, especialmente en el hipocondrio derecho o la hemorragia del tubo digestivo por necrosis del tumor.

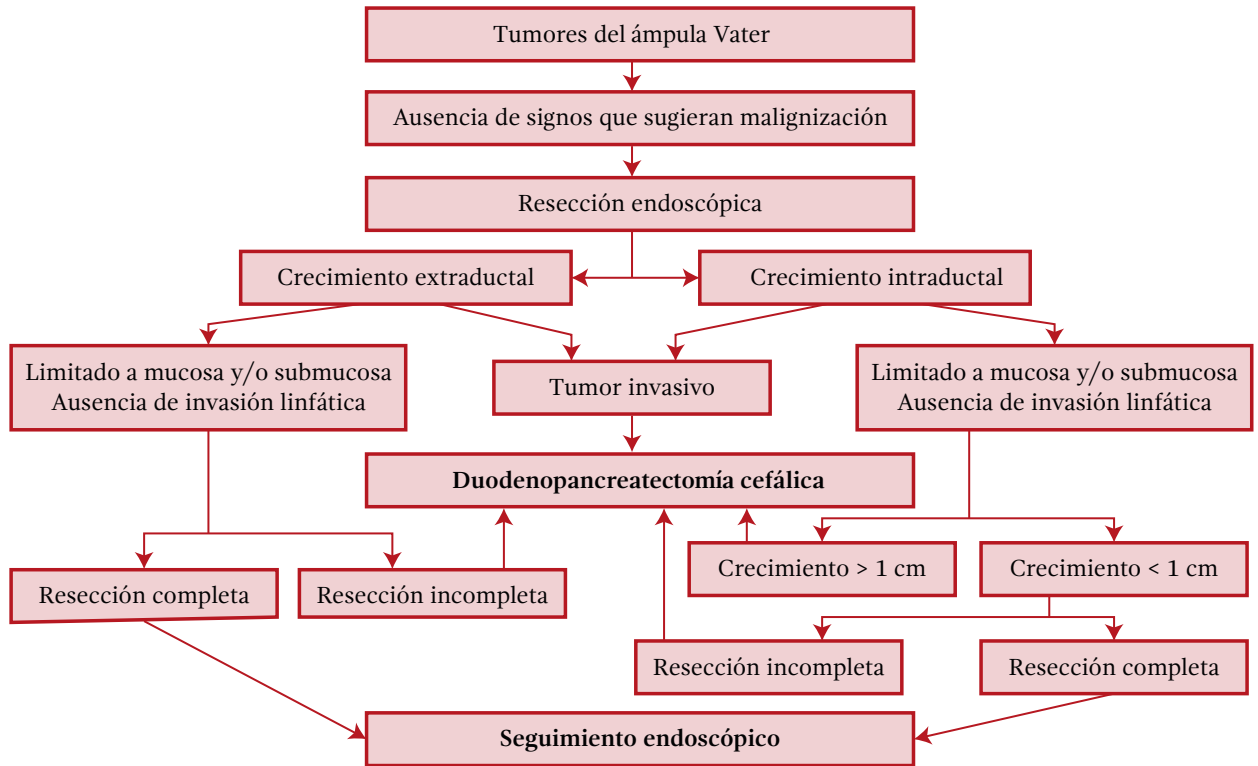
Métodos de diagnóstico

Los pacientes pueden tener: anemia, leucocitosis y alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático con elevación preferentemente de la bilirrubina directa, de fosfatasa alcalina, de la gammaglutamil transpeptidasa. A veces, dependiendo del tiempo de evolución, de la elevación de las transaminasas, del alargamiento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina.

El estudio de gabinete más útil es el ultrasonido endoscópico, con el que pueden observarse las características del tumor, su invasión a los tejidos circundantes y ganglios, y tomar biopsias y muestras para citología.

La colangiopancreatografía endoscópica permite la visualización del tumor, la toma de biopsias y el estudio radiográfico de las vías biliares, para descartar otras causas.

La tomografía axial computada y la resonancia magnética son de menos utilidad, fuera de permitir conocer si hay metástasis a distancia; la colangiorresonancia también puede ser útil y menos invasiva, pero no permite, por sí misma, el diagnóstico histopatológico. **Figura 17.1**



Gastroenterol Hepatol. 2009; 32: 101-8.

Figura 17.1. Conducta a seguir en los tumores del ámpula de Vater.

Complicaciones

La obstrucción de las vías biliares es una urgencia médico-quirúrgica, especialmente cuando se asocia con colangitis, sobre todo por gérmenes gramnegativos o anaerobios, por lo que la liberación de la obstrucción o drenaje de la vía biliar son prioritarios para salvar la vida del paciente.

Diagnóstico diferencial

Se establece con otras causas benignas o malignas de obstrucción de las vías biliares, como la litiasis biliar, el cáncer de la vesícula, de las vías biliares, cáncer de la cabeza del páncreas, incluso el hepatocarcinoma. Los estudios de imagen y el ultrasonido endoscópico permiten distinguir entre estos padecimientos.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico y consiste en realizar una operación de Whipple, que es una duodenopancreatectomía cefálica, la misma operación que

se realiza en los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas o de la parte distal del colédoco. Los del ámpula tienen mejor pronóstico porque la supervivencia a cinco años, si el tumor está confinado al ámpula, es de casi 90%, y si solo tiene invasión regional será apenas del 50%.

En caso de inoperabilidad puede colocarse una prótesis por vía endoscópica en la vía biliar para descomprimir el conducto obstruido y disminuir el riesgo de sepsis por colangitis, de la misma forma puede colocarse un drenaje nasobiliar temporal, con el mismo objetivo o en la preparación del paciente para la cirugía.

Bibliografía

Patología de la vesícula y vías biliares

1. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39: 343-357.
2. Gore RM, Thakrar KH, Newmark GM et al. Gallbladder imaging. *Gastroenterol Clin NAm*; 2010; 39: 265-287.
3. Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39: 229-244.

4. Julka K, Ko CW. Infectious diseases and the gallbladder. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 885-898.
5. Litwin DEM, Cahan MA. Laparoscopic cholecystectomy. *Surg Clin N Am*; 2008, 88: 1295-1313.
6. Méndez Sánchez N, Jessurum J, Ponciano Rodríguez G et al. Prevalence of gallstone disease in Mexico. A necropsy study. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 680-683.
7. Rubens DJ. Ultrasound imaging of the biliary tract. *Ultrasound Clin*, 2007; 2: 391-413.
8. Venneman NG, Van Erpecum KJ. Gallstone disease: primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (6): 1063-1073.
2. Edeline J, Toucheafeu Y, Guiv B. Radioembolisation plus Chemotherapy for first line treatment of locally advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma, A phase II Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6 (1) 51-59; 2020
3. Sharma BB, Rai K, Blint H et Al. Pathogenic DPYD variants and treatment related mortality in patients receiving Fluoropyrimidine Chemotherapy. A Systemic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021; 26 (12): 1008-1016.
4. Lau Mori KS, Varughese LA, Nelson MN et al. Preemptive pharmacogenetic testing to guide chemotherapy dosing in patients with gastrointestinal malignancies: a qualitative study of barriers to implementation. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 47.
5. Baker SD, Bates SI, Brooks GA et al. DPYD Testing time to put patient safety first . *J ClinOncol* 2023; 41 (15): 2701-2705.

Cáncer de la vesícula biliar

1. Albores-Saavedra J, Chablé MF, Gonzalez RMA, Ramírez JM, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expresión of gastric mucins, and incidence of high grade displasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol* 2013.
2. Albores-Saavedra J, Chablé MF. Cáncer de la vesícula biliar. En *Gastroenterología*, Villalobos, 2012: 775-777.
3. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumours of the gallbladder, extrahepatic bile duct and ampolla of Vater. Atlas of tumour pathology . Third series Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 2000.
4. Albores-Saavedra J, Tuck M, Mc Laren BK et al. Papillary carcinomas of the gallbladder. Analysis of non invasive and invasive types. *Arch Patol Lab Med*, 2005 ; 129: 905-9.
5. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK et al. Gallbladder cancer (GBC): 10 year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Surg Oncol* 2008; 98: 485-9.

Litiasis del colédoco

1. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Cholelithiasis, ascending colangitis , and gallstone pancreatitis. *Med Clin N Am*. 2008; 92: 925-960
2. Baron RL, Tublin ME, Peterson MS. Imaging the spectrum of biliary tract disease. *Radiol Clin North Am*, 2002; 40(6): 1325-1354
3. Beckingham, I. Infectious disease and the gallbladder. *Infect Dis Clin N Am*. 2010; 24:885-898
4. Gurusamy KS, Davidson BR, Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010, 39: 229-244.
5. Kroh M, Chand B. Cholelithiasis, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Clin N Am* 2008; 88: 1019-1031
6. Rubens DJ. Ultrasound imaging of the biliary tract. *Ultrasound Clin*, 2007; 2: 391-413.

Carcinoma de las vías biliares (o colangiocarcinoma)

1. Amin MB, Edge SB, Green F. Intrahepatic Bile Ducts. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. Springer 2017; 295-302.

Carcinoma de las vías biliares extrahepáticas

1. Albores-Saavedra J, Chablé MF. Carcinoma de las vías biliares extrahepáticas. En *Gastroenterología*, Villalobos, 2012; 775-777
2. Albores-Saavedra J, Murakata L, Kruger JE et al. Noninvasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts. *Cancer*, 2000; 89: 508-515.
3. Edge SB, Compton CC . The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer manual in the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17: 1471-1474.
4. Hoang MP, Murakata LA, Katabi N, Henson DE, Albores-Saavedra J. Invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 1251-1258.
5. Katabi N, Albores-Saavedra J. The extrahepatic bile duct lesions in end-stage sclerosing colangitis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 349-355.

Carcinoma del ampulla de Vater

1. Albores-Saavedra J, Chablé MF. Carcinoma de la ampolla de Vater, en Villalobos: *Gastroenterología*, 2012: 779-781
2. Albores-Saavedra J, Hruban RH, Klimstra DS. Invasive adenocarcinoma of the ampullary región. In Bosman FT, Carneiro F, HrubanRH et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon. IARC,2010: 87-91
3. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the Ampulla de Vater: Demographics, morphology and survival base don 5,625 cases of the SEER program. *J Surg Oncol*, 2009; 100: 598-605
4. Henson DE, Schwartz AM, Nsouli H, Albores-Saavedra J. Carcinomas of the Pnacreas, Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, and Ampulla of Vater share a field of carcinogénesis. A population based study . *Arch Patol Lab Med*. 2009; 133: 67-71

Capítulo 18

Patología hepática

JONATHAN AGUIRRE VALADEZ, LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO, ANA MARÍA COETO CANO,
CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO, IGNACIO GARCÍA JUÁREZ,
PABLO ALEJANDRO FLORES BARTRES, CARLOS MOCTEZUMA VELÁZQUEZ,
ALMA LAURA LADRÓN DE GUEVARA CETINA, NAYERI REYES SAAVEDRA

Exploraciones morfológicas y funcionales del hígado

CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

Alteración de las pruebas de función hepática

Generalidades. El hígado es un órgano compuesto por dos lóbulos (derecho, izquierdo) y ocho segmentos “de Couinaud”, basado en el drenaje venoso. Pesa, aproximadamente, 1.5 a 2 kg. Entre las funciones más importantes están: vasculares, metabólicas (proteínas, lípidos, carbohidratos, etc.), secretoras-excretoras, depuradoras (fármacos, toxinas, etc.) y de síntesis (proteínas, factores de coagulación, etc.). Su unidad funcional es el lobulillo hepático, formado por una triada portal: arteria, vena portal y conducto biliar (zona 1) y una vena central (zona 3).

Cuando en un paciente asintomático hay alteración de las pruebas de función hepática, lo primero que debe hacerse es confirmarla. Esa alteración puede manifestarse con tres patrones de daño: hepatocelular (factor R mayor de 5): con elevación predominante de alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, del factor colestásico (factor R menor a 2), elevación predominante de la fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa o mixta, factor R entre 2 y 5. Si se confirma la alteración de las pruebas de función hepática debe integrarse una historia clínica en la que se incluyan los antecedentes familiares, personales patológicos, no patológicos, ingesta de medicamentos, tés, herbolaria, alcohol, transfusiones y viajes recientes para tratar de descartar las principales causas de la enfermedad hepática: alcohol, hepatitis virales, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, daño

isquémico, daño inducido por fármacos o herbolaria o enfermedad celiaca.

Métodos de diagnóstico: pruebas de función hepática

Las pruebas de función hepática incluyen varios componentes que ayudan a orientar el diagnóstico y solicitar pruebas complementarias más dirigidas.

Transaminasas. Son un indicador sensible de daño hepatocelular. La aspartato aminotransferasa tiene una vida media de 17 horas y se encuentra en diferentes órganos (hígado, corazón, músculo, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos). La mayor cantidad de alanino aminotransferasa (ALT) se ubica en el hígado y es un marcador sensible de daño hepático, con vida media de 48 horas. Existen causas no hepáticas de elevación de las transaminasas: renales, cardíacas, enfermedad celiaca, muscular y consumo de medicamentos.

Fosfatasa alcalina. La sospecha de elevación aislada debe verificarse, en paralelo, con la de la gamma-glutamil transferasa. Si la elevación se confirma, se descartará la enfermedad colestásica intra o extrahepática. Su vida media es de siete días y, también, se encuentra en otros órganos, además del hígado: huesos, placenta, riñones e intestino.

Causas de elevación de la fosfatasa alcalina: hepatobiliar (obstrucción, estenosis, ductopenia, colangiopatía SIDA, enfermedades colestásicas (colangitis esclerosante primaria y colangitis biliar primaria), medicamentos o herbolaria, enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, hepatitis granulomatosa, tuberculosis, amiloidosis, metástasis, linfoma), abscesos hepáticos, hepatitis virales, cirrosis, síndrome de conductos biliares evanescentes, colangiopatía isquémica, colestasis benigna recurrente, hepatitis alcohólica, colestasis del paciente séptico, crisis de anemia falciforme, linfocitosis hemofagocítica, nutrición parenteral total.

Causas extrahepáticas (enfermedades óseas, de Paget, osteomalacia), malignidad ósea, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, embarazo, enfermedad renal crónica, linfoma, insuficiencia cardíaca, crecimiento (en los niños), infección, inflamación, intoxicación por metales pesados, tipo de sangre O y B, metaplasia mieloide, peritonitis, diabetes, úlcera gástrica. Hay afecciones de enfermedad colestásica con gamma-glutamil transferasa normal, entre ellas la colestasis benigna recurrente y la colestasis intrahepática progresiva familiar (tipos 1 y 2).

Gamaglutamil transferasa (GGT). Se encuentra en los hepatocitos y en los colangiocitos, su vida media

es de 21 a 26 días. La gamma-glutamil transferasa puede elevarse en diversos padecimientos, incluidas las enfermedades pancreáticas, infarto de miocardio, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y alcoholismo. También puede elevarse en pacientes en tratamiento con difenilhidantoína y barbitúricos, enfermedades de la tiroides y algunas de la microvasculatura hepática, y en el alcoholismo.

Otros marcadores de síntesis, como la albúmina producida en los hepatocitos, que tiene una vida media de 20 días, pueden estar disminuidos por causas extrahepáticas, como el síndrome nefrótico, desnutrición, etc. El tiempo de protrombina (factores de coagulación producidos en el hígado) puede prolongarse como consecuencia del daño hepático o por causas extrahepáticas, como el déficit de vitamina K, función secretora y conjugación de la bilirrubina, cuya vida media depende de la unión a la albúmina.

La elevación de las enzimas hepáticas puede orientar a la causa del daño hepático:

- Daño isquémico: elevación de transaminasas de valores generalmente mayores a 50 veces el límite superior normal (LSN), predominio de aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa-DHL menor de 1, asociado con bilirrubina total menor de 5 veces el valor superior normal.
- Daño tóxico: elevación de transaminasas más de 10 veces el LSN con bilirrubina total menor de 5 veces el LSN, patrón similar al daño isquémico.
- Daño por obstrucción: elevación de transaminasas superior a 10 veces el LSN, disminución rápida de transaminasas y aparición posterior de un patrón colestásico.
- Enfermedad de Wilson: elevación de transaminasas leve, radio aspartato aminotransferasa-alanino aminotransferasa mayor de 2.2, ictericia importante y elevación de fosfatasa alcalina-bilirrubina total menor de 4.
- Autoinmunitario: elevación de transaminasas en rango de 200 a 1000 asociado con aumento de la bilirrubina total. Elevación de globulinas.
- Alcohol: elevación de transaminasas menor que el de la aspartato aminotransferasa >50 y <400 UI/L, predominio de aspartato aminotransferasa/aspartato aminotransferasa mayor a 1.5 a 2) asociado con ictericia, leucocitosis (con neutrofilia) y colestasis intrahepática.
- Hepatitis viral aguda: elevación de transaminasas mayor de 10 veces el LSN, predominio

de alanino aminotransferasa. Elevación de la bilirrubina 5 a 10 veces el LSN. Disminución lenta de transaminasas.

Biopsia hepática

La biopsia hepática es un instrumento que aporta información muy importante para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En la actualidad, con los diversos métodos no invasivos de fibrosis su indicación ha disminuido. Es la prueba más específica para dilucidar la causa y severidad de una enfermedad hepática. En los últimos años la biopsia hepática se ha transformado porque se han validado alternativas no invasivas para estadificar la fibrosis hepática de tal manera que su práctica ya no es necesaria.

Circunstancias del diagnóstico

Existen varios métodos para establecerlo: percutáneo, transyugular, guiado por imagen, endoscópico y laparoscópico o quirúrgico. Las indicaciones de la biopsia hepática son: diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria, estadificación y diagnóstico de esteatohepatitis asociada con disfunción metabólica, colestasis intrahepática con anticuerpos antimitocondriales negativos, diagnóstico de enfermedad de Wilson mediante la cuantificación de concentraciones de cobre intrahepático (en pacientes con ceruloplasmina normal y cupruria alta), diagnóstico de masa hepática, discordancia entre dos marcadores no invasivos de fibrosis, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de injerto contra huésped, evaluación del injerto posterior al trasplante hepático con elevación de transaminasas para descartar un rechazo y alteración de pruebas de función hepática de causa desconocida. Sus principales complicaciones son menores a 2% (percutánea sin imagen y menos de 0.5% guiada por imagen): dolor, hemorragia, peritonitis biliar, neumotórax, perforación visceral, muerte (menos de 0.1%). Sus principales limitaciones son el error de muestreo (muchas enfermedades hepáticas no afectan el hígado de manera homogénea), la interpretación puede ser subjetiva e involucra la pericia del patólogo (discordancia interobservador), así como el costo.

Previo a la toma de la biopsia, debe solicitarse el tiempo de coagulación y plaquetas que debe reportarse: INR (International Normalized Ratio; rango normalizado internacional) menores a 1.5 y mayores a 50,000/mL de plaquetas, principalmente para biopsia percutánea y guiada por imagen.

Existen varios métodos de procedimiento para la toma de biopsias hepáticas.

Biopsia percutánea

Es la forma más frecuente para la toma de biopsias hepáticas. Se practica mediante la inserción de una aguja a través de la piel hasta el hígado, guiada por ultrasonido o por tomografía. Se recomienda tomar la biopsia con una aguja 16 Gauge (16 a 19 Gauge) de 20 a 23 cm, con la toma de 3 especímenes de mínimo 20 mm de longitud. La biopsia es útil cuando tiene, al menos, 11 espacios porta, de 15 a 20 mm de longitud no fragmentados y que mida 1.5 a 2 cm.

Evaluación previa

Deben suspenderse los medicamentos antiplaquetarios 10 días antes del procedimiento y reiniciarlos 48 a 72 horas después de la biopsia. Los anticoagulantes, como la warfarina, deben suspenderse 5 días antes de la biopsia y reiniciarse al siguiente día del procedimiento. La heparina y sus productos relacionados deben suspenderse 12 a 24 h antes del procedimiento. En pacientes con menos de 50,000 a 60,000 plaquetas debe considerarse la transfusión de plaquetas (en caso de biopsia percutánea). Los pacientes con insuficiencia renal crónica deben dializarse antes de la toma de biopsia (diálisis sin heparina).

El tamaño de la biopsia varía de 1 a 3 cm y 1.2 a 2 mm de diámetro y representa 1/50,000 del total de la masa hepática. Los pacientes pueden tomar una colación ligera 2 a 4 horas antes de la biopsia y después de ésta evitar cargar objetos que pesen más de 5 kg por al menos 72 horas.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas son: paciente no cooperador, antecedente de sangrado inexplicable, coagulopatía severa (menos de 50,000 plaquetas por mm³, INR mayor a 1.5), infección de la pared o del lecho hepático, ascitis, imposibilidad de realizar una transfusión, sospecha de hemangioma o de un tumor vascular, o de quiste hidatídico.

Complicaciones

Son excepcionales, cuando las hay 60% ocurren en las primeras 2 horas y 96% en las siguientes 24 h luego de la biopsia. Las complicaciones más frecuentes son: dolor (sitio de punción, cuadrante superior derecho o en el hombro derecho) e hipotensión. El dolor debe ser ligero e ir disminuyendo de intensidad; si aumenta (severo) debe descartarse una complicación mayor.

Complicaciones mayores

La hemorragia intraperitoneal es una complicación muy seria de la biopsia percutánea, sobreviene en las primeras 2 a 3 horas posteriores al procedimiento. La laceración puede ser secundaria a la inspiración profunda o debida a una lesión de ramas de la arteria hepática o de la porta secundaria a la inserción de la aguja. Pueden formarse hematomas subcapsulares, en general asintomáticos. Una complicación menos frecuente es la hemobilia, que se manifiesta con la triada de: hemorragia gastrointestinal, dolor biliar e ictericia, casi siempre cinco días después de la biopsia. En pacientes con prótesis (de válvulas cardíacas o de articulaciones) no existe indicación para la administración de antibióticos profilácticos antes de la biopsia. Otras complicaciones raras son: ascitis biliar, pleuritis biliar, peritonitis biliar, neumotórax, hemotórax, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, neumoescrito, absceso subfrénico, crisis carcinoide, pancreatitis debida a la hemobilia y ruptura de la aguja. La mortalidad debida al procedimiento es, aproximadamente, de 1 en 10,000 a 1 en 12,000. La mortalidad es mayor en pacientes con biopsia previa de una masa tumoral maligna. La cirrosis es otro factor de riesgo de sangrado masivo después de la biopsia.

Cuidados después de la biopsia

En todos los casos deben monitorizarse los signos vitales cada 15 minutos durante 1 hora y, posteriormente, cada 30 minutos en las siguientes 3 horas. El paciente debe estar, de preferencia, en observación por espacio de 4 horas; si se trata de biopsia percutánea debe permanecer en decúbito lateral derecho durante 1 a 2 horas y decúbito dorsal durante 2 horas adicionales. En caso de biopsia de una lesión hepática, la vigilancia deberá ser por 24 horas.

Biopsia percutánea

Está indicada en pacientes con alteración de la coagulación y mayor riesgo de sangrado. El espécimen debe medir 20 a 25 mm de largo, con más de cuatro espacios porta. El procedimiento implica la punción de la vena yugular interna, su introducción mediante fluoroscopia y su paso a la vena suprahepática derecha y la inserción de la aguja de biopsia a través del catéter. Este procedimiento facilita, además, la medición de la presión venosa. La duración del procedimiento es de 30 a 60 minutos. El paciente debe permanecer monitorizado para alertar la aparición de arritmias inducidas por la estimulación cardíaca del catéter.

Indicaciones: coagulopatía severa, ascitis masiva, obesidad masiva, sospecha de tumor vascular o pe-

Antes de tomar una biopsia hepática deben tenerse los resultados de los estudios de laboratorio para determinar la concentración de plaquetas y el INR (International Normalized Ratio; rango normalizado internacional).

Debe haber más de 50,000 plaquetas y el INR ser menor de 1.5. Si no es así, el riesgo de sangrado es muy alto y no podrá efectuarse el procedimiento, en el caso de acceso transyugular, quirúrgico o endoscópico.

Debe interrogarse acerca de los medicamentos que consume el paciente. Los antiplaquetarios deben suspenderse 10 días antes del procedimiento y reiniciarlos luego de 48 a 72 horas posteriores a la biopsia. La warfarina debe suspenderse 5 días antes de la biopsia y reiniciarla 1 día después del procedimiento. La heparina y sus productos relacionados también deben suspenderse 12 a 24 h antes del procedimiento.

Después de la biopsia hepática el paciente debe permanecer recostado sobre el costado derecho durante 1 a 2 horas. Deben vigilarse los signos vitales cada 15 minutos durante 1 hora y, posteriormente, cada 30 minutos por espacio de 3 horas más (observación 4 horas). El paciente no debe levantar objetos que pesen más de 5 kg, por lo menos 24 horas después de la biopsia (de preferencia 72 horas).

liosis hepática e insuficiencia de la biopsia hepática percutánea.

Complicaciones: dolor abdominal, arritmias supraventriculares, hematomas y dolor de cuello, síndrome de Horner transitorio, disfonía transitoria, neumotórax, formación de fístula de la arteria hepática a la vena porta o al árbol biliar, perforación de la cápsula hepática (especialmente en hígados cirróticos pequeños) y muerte.

Anestesia: puede ser local o sedación, sin afectar la medición de la presión portal, de igual forma deben permanecer vigilados toda la noche, por seguridad.

Biopsia quirúrgica, laparoscópica, endoscópica guiada por ultrasonido y transfemoral

Es útil en el diagnóstico de enfermedades peritoneales, evaluación de la ascitis de causa desconocida o en la estadificación de un cáncer.

Indicaciones

Estadificación de un cáncer, ascitis de causa desconocida, infecciones peritoneales, evaluación de una masa abdominal y hepatoesplenomegalia de causa desconocida. En general, la biopsia se toma mediante laparoscopia, cirugía abierta o por ultrasonido endoscópico, lo que permite observar toda la cavidad peritoneal y de sus órganos, apreciar las características de la glándula hepática, tomar una biopsia dirigida bajo visión y controlar las eventuales complicaciones; casi siempre es bien tolerada.

Contraindicaciones

Insuficiencia cardíaca severa, obstrucción intestinal, peritonitis bacteriana.

Marcadores no invasivos de fibrosis hepática

**NAYERI REYES SAAVEDRA,
CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO**

La evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatías crónicas es de suma importancia para el seguimiento y para determinar el riesgo de progresión y de aparición de potenciales complicaciones. El desarrollo de nuevos marcadores no invasivos de fibrosis hepática ha sido de mucha utilidad para poder dar seguimiento y tratamiento a estos pacientes para disminuir su avance y potencialmente evitar la regresión del daño. Se han validado en los últimos 20 años múltiples biomarcadores basados en algoritmos entre resultados de laboratorios y factores de riesgo. También se han desarrollado técnicas de radiología que evalúan la elasticidad hepática (Fibroscan, ARFI, elastografía por resonancia magnética). La combinación de biomarcadores asociados con estudios de elasticidad aumenta la precisión diagnóstica y puede utilizarse como estudio de seguimiento en estos pacientes.

Biomarcadores serológicos

Los marcadores no invasivos de fibrosis mediante biomarcadores serológicos se realizan mediante algoritmos de marcadores bioquímicos (transaminasas, fragmentos de matriz extracelular de regeneración hepática, tiempo de protrombina, recuento plaquetario, albúmina, entre otros) algunos de ellos asociados con factores de riesgo de progresión de

Se han creado múltiples puntajes para riesgo de fibrosis con alta sensibilidad y especificidad, lo que ha permitido desarrollar algoritmos diagnósticos para múltiples enfermedades hepáticas.

la fibrosis hepática: edad, índice de masa corporal, diabetes o glucosa alterada en ayuno.

1. **Puntaje APRI.** Se calcula mediante la siguiente fórmula: $APRI = \frac{\text{aspartato aminotransferasa (UI/L)}}{\text{recuento plaquetario (109/L)}}$. Un puntaje APRI superior a 1 tiene una sensibilidad de 76% y especificidad de 72% para predecir cirrosis; un puntaje superior a 2 tiene mayor sensibilidad, pero menor especificidad, además de un área bajo la curva para F3-F4 de 0.74. APRI es un biomarcador fácil de calcular y accesible, aunque sus valores diagnóstico y pronóstico son menores que otros biomarcadores, es útil asociado con otros marcadores (biomarcadores o por técnicas radiológicas) para la evaluación de la fibrosis de pacientes con hepatopatía crónica.
2. **Puntaje 4 de fibrosis (FIB4).** Es un biomarcador que se calcula utilizando la siguiente fórmula $FIB4 = \frac{\text{edad (años)} \times \text{aspartato aminotransferasa (UI/L)}}{\text{recuento plaquetario (109/L)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$. Se utiliza fundamentalmente para evaluar fibrosis en pacientes con virus de hepatitis C, virus de la hepatitis B y enfermedad por hígado graso asociado con disfunción enfermedad metabólica. Los valores de corte actualmente recomendados por las asociaciones internacionales para fibrosis son: bajo riesgo menor de 1.3, riesgo intermedio 1.3-2.67, alto riesgo mayor de 2.67. Recomendando la realización de otro método no invasivo de fibrosis (idealmente VCTE) cuando el FIB4 sea superior o igual a 1.3, siendo el biomarcador serológico más utilizado para el seguimiento y estadificación de fibrosis hepática.
3. **Puntaje NAFLD de fibrosis (NFS).** Se calcula con los siguientes parámetros: edad (años), índice de masa corporal (kg/m^2), diabetes, glucosa alterada en ayuno, aspartato aminotransferasa (UI/L), alanino aminotransferasa (UI/L), recuento plaquetario ($\times 109/L$), albúmina (g/L). Para el diagnóstico de fibrosis

Su sensibilidad y especificidad mejora cuando se combina un método de biomarcadores con un método de elastografía por radiología.

En todos los pacientes con enfermedad hepática es importante calcular, al menos, un biomarcador serológico de fibrosis. el más validado es el FIB4, para estadificación de fibrosis hepática y el riesgo de fibrosis hepática avanzada si tiene $FIB4 \geq 1.3$ se recomienda la práctica de un VCTE para estadificación.

avanzada (mayor o igual a F3) un NFS superior a 0.675 tiene un área bajo la curva de 0.85 y una especificidad de 98%. Es un marcador muy útil para el seguimiento y evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica.

4. **Índice de grasa hepática (FLI).** Incluye cuatro ítems (índice de masa corporal, gamaglutamil transferasa, triglicéridos y circunferencia abdominal), tiene un área bajo la curva de 0.84 para diagnosticar hígado graso con una sensibilidad de 87% y especificidad de 86%, sus componentes son sencillos de obtener, pero una de las limitaciones es que para su aprobación se utilizó únicamente ultrasonido en lugar de biopsia como referencia. Valores menores de 30 descartan hígado graso y mayores a 60 se consideran positivos.
5. **ELF (Enhanced Liver Fibrosis).** Puntaje desarrollado para determinar la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica. Se calcula con un algoritmo que combina la edad, ácido hialurónico, tejido inhibidor de metaloproteinasas (TIMP-1) y péptido procolágeno amino terminal 3 (P3NP). La predicción de cirrosis de este puntaje tiene un área bajo la curva de 0.83 con una especificidad de 95% y de sensibilidad de 42%. Para fibrosis avanzada (mayor o igual a F3) tiene un VPP 85%, VPN 71%. Un corte de 9.76 tiene una sensibilidad de 77% y especificidad de 66% para predecir progresión a cirrosis en pacientes con F3. Es más sensible en pacientes con enfermedad hepática por alcohol y por enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica. Sin embargo, la disponibilidad en México es limitada.
6. **BARD.** La puntuación de BARD se utiliza para determinar la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica, utiliza los siguientes parámetros: $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2 = 1$, aspartato aminotransferasa-alanino aminotransferasa ratio $\geq 0.8 = 2$, diabetes = 1. Este puntaje y el de enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica son específicos para enfermedad de hígado graso no alcohólico. Un puntaje de 2 o mayor predice 43% de fibrosis avanzada (F3-F4) con un área bajo la curva de 0.70-0.83. Recientemente se agregó el INR (cut off 1.07) al puntaje de BARD (BARDI) con lo que aumenta el valor predictivo positivo, con especificidad de 49% y sensibilidad de 96.3% e IC95%. Sin embargo, actualmente es poco utilizado.
7. **FIBROTEST (FIBROSURE en EUA).** Es un biomarcador patentado y desarrollado por Thierry Poynard y colaboradores que combina cinco marcadores bioquímicos (haptoglobina, alfa 2 macroglobulina, apolipoproteína-A, bilirrubina total, gamaglutamil transferasa) y 2 parámetros clínicos (edad y género). Su área bajo la curva para la predicción de cirrosis hepática en pacientes con diversas hepatopatías crónicas (virus de la hepatitis C, VHB, HA, EHGNA) es de 0.88. La asociación de Fibrotest con VCTE mejora la sensibilidad diagnóstica de cirrosis a 94%, con un área bajo la curva de 0.95.
8. **FIBROMAX.** Es un conjunto de puntajes que incluye el Fibrotest, Esteatotest (para medir esteatosis) y NashTest (para evaluar la actividad inflamatoria en enfermedad de hígado graso no alcohólico), AshTest (para evaluar la inflamación ocasionada por alcohol). Para este estudio la medición del Fibrotest se agrega a la de glucosa en ayuno, colesterol, aspartato aminotransferasa, peso, estatura, edad, género y triglicéridos.
9. **SAFE (Steatosis Associated Fibrosis Estimator).** Creado y validado específicamente para identificar fibrosis mayor o igual a F2. Se compone de siete variables (género, índice de masa corporal, diabetes, aspartato aminotransferasa, ALT, plaquetas y globulinas). Es similar al NFS; aunque se demostró su superioridad, sugiriendo que SAFE puede ser mejor para identificar estadios de fibrosis mayores o iguales a F2 con área bajo la curva de 0.86.
10. **FAST (FibroScan-AST).** Es un puntaje compuesto por la rigidez hepática y el CAP (parámetro de atenuación controlada) ambos determinados por VCTE y la aspartato ami-

notransferasa sérica (AST). Fue creado para valorar el riesgo de progresión a fibrosis/cirrosis en pacientes con hígado graso. Se considera que el paciente está en estadio mayor o igual a F2 con un valor mayor de 0.67 con especificidad de 90% y como descarte un valor menor de 0.35 con sensibilidad de 90%. Su valor predictivo positivo está entre 33-81% y tiene un área bajo la curva de 0.79.

Marcadores no invasivos con técnicas radiológicas

Elastografía. Es una técnica novedosa con el más alto nivel de evidencia, evalúa las propiedades intrínsecas de la rigidez del parénquima hepático asociadas con la fibrosis avanzada y demostrada como predictor de descompensación, carcinoma hepatocelular y mortalidad. Los métodos por ultrasonido son: elastografía de transición controlada (VCTE) y elastografía por ondas de corte (pSWE). Las dos requieren excitación mecánica externa del tejido a través de compresión manual, uso de radiación acústica (ARFI) o vibración externa controlada (VCTE).

Para que el resultado del estudio sea confiable: el paciente debe de acudir en ayuno (mayor de 2 horas), tener un valor de transaminasas menor a 5 veces el valor superior normal, no padecer colestasis extrahepática, ausencia de consumo de alcohol, ausencia de hígado cardiaco o insuficiencia cardiaca derecha, ausencia de trombosis porta. Las situaciones previamente descritas pueden alterar los resultados.

Elastografía hepática de transición controlada (VCTE) (Fibroscan®)

La elastografía hepática de transición controlada (TE, Fibroscan, Echosens, Paris) mide la velocidad de propagación de ondas de 50 MHz de presión a través del tejido hepático, lo que resulta en una onda de corte que es medida por el ultrasonido. Se coloca al paciente en decúbito supino con el brazo elevado y colocado atrás de la cabeza y se hace la medición en el espacio intercostal 9 al 11. Existen diversas sondas para medición según el peso del paciente M (normal), XL (obesidad IMC mayor de 30 kg/m² y S (pediátricos). Este estudio tiene un área bajo la curva para los distintos grados de esteatosis de alrededor de 0.90; sensibilidad de 83% y especificidad de 89% para el diagnóstico de cirrosis hepática. Para que el estudio pueda ser interpretado de forma confiable, es necesario tener una tasa de éxito de ≥60%, un IQR/M (variabilidad entre mediciones) menor de 30%, con al menos 10 mediciones válidas. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa), de

igual forma se puede medir la esteatosis hepática en dB/m. El tiempo de realización óptimo aún está por definirse, pero se recomienda cada año. Los valores de corte actualmente recomendados por la Asociación Americana de Gastroenterología para fibrosis son: bajo riesgo <8 kPa, riesgo intermedio 8-12 kPa, alto riesgo >12 kPa.

ARFI (impulso de fuerza de radiación acústica)

Es una técnica de imagen basada en ultrasonido con elastografía mediante una onda de corte unidimensional (pSWE) (Siemens, Berlin) o bidimensional (2d SWE) (Airxplorer SuperSonic Imagine S.A, Aix-en-Provence, France). Para la interpretación de este estudio, al igual que la VCTE, es necesario un periodo de ayuno de por lo menos dos horas, no padecer colestasis extrahepática y las concentraciones de transaminasas menores de cinco veces el valor superior normal, porque estas situaciones pueden sobreestimar la fibrosis hepática y alterar la interpretación de los resultados. Su certeza diagnóstica se reporta con un área bajo la curva entre 0.80 a 0.90. Tiene muy buena especificidad (91%) y sensibilidad (88%) para el diagnóstico de cirrosis hepática (F4) con un área bajo la curva de 0.95. La certeza diagnóstica de este estudio disminuye a 49% en pacientes con IMC superior a 30.

Resonancia magnética

Utiliza ondas de corte mecánicas que se propagan para identificar las propiedades del tejido hepático. El aumento del tejido fibrótico en el hígado ocasiona una expansión del espacio extracelular y una restricción en el movimiento del agua lo que puede medirse con técnicas de difusión. La misma restricción resulta en un lento lavado del contraste intravenoso de las áreas fibróticas. Por estas razones la resonancia magnética con uso de técnicas de difusión y contraste es útil para evaluar la fibrosis hepática con un área bajo la curva para fibrosis avanzada de 0.89-0.96, una sensibilidad de 85% y especificidad de 100% para cirrosis y de 89% y 80% para otros estadios de fibrosis. Se determinó que un corte mayor de 3 kPa como límite tiene buena predicción para fibrosis mayor de 5 kPa para cirrosis (F4). En el mismo estudio puede medirse el grado de esteatosis (MRI-PDFF), mediante la fracción de grasa de densidad proteínica. Se envían ondas mecánicas a 60 Hz, representa la proporción de densidad protónica del hígado que se atribuye a grasa. Tiene un área bajo la curva para esteatosis hepática de 0.99. Con valores de corte para esteatosis de S0-S1: 6.4%-17.4%, S2: ≥17.5%<22.1% y S3: ≥22.1%. Se

Pruebas de riesgo de fibrosis

Puntaje	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
FIB-4	< 1.3	1.3-2.67	≥2.67
NAFLD-FS	<-1.455	-1.455-0.675	≥0.675
APRI	<0.7	0.7-1	≥1
ELF	<7.7	7.7-9.8	≥9.8

Elastografía	F0-F1	F2-F3	F4	CSPH
VCTE	<8 kPa	8-12 kPa	≥12 kPa	≥20kpa asociado a <150,000 plaquetas o ≥25kPa
pSWE	<7.1-8.7 kPa	8.7-10.4 kPa	>10.4 kPa	ND
2D SWE	< 5.83 kPa	5.83-7.55 kPa	≥9.58 kPa	ND
RMN	<2.5 kPa	2.5<3.6 kPa	≥3.6 kPa	≥5 relacionado con mal pronóstico

Esteatosis	S1	S2	S3
Fibroscan (CAP)	285-310 dB/m	310-331 dB/m	≥331 dB/m
RMN PDFF	6.4 a <17.4%	17.4 a <22.1%	≥ 22.1%
% esteatosis →	≥5 a <33%	≥33 a <66%	≥66%

ha encontrado que pacientes con S3 tienen un riesgo de progresión a cirrosis de 6.7 veces.

Esta modalidad de imagen tiene buen desempeño en pacientes con alteraciones anatómicas hepáticas, obesidad y ascitis. Sin embargo, por su alto costo y poca disponibilidad el uso clínico de este estudio es limitado.

Hepatitis virales agudas y crónicas

ALMA LAURA LADRÓN DE GUEVARA

La hepatitis es un diagnóstico general que se refiere a una variedad de condiciones que causan inflamación o daño a los hepatocitos y se manifiesta con elevación de las pruebas bioquímicas de la función hepática. Se ha clasificado en aguda si se resuelve en menos de 6 meses, y cuando los hallazgos anormales permanecen más de ese tiempo se clasifica como crónica.^{1,2} Lo más común es que la hepatitis tenga un origen viral, aunque puede ser el resultado de una variedad de etiologías, en las que destacan por medicamentos, la producida por la ingesta de alcohol, la relacionada con daño inmunológico o condiciones en que el hígado es afectado de forma secundaria por la disfunción de la vía biliar. Más raro, la hepatitis puede estar relacionada con el embarazo, estados de choque o enfermedades malignas metastáticas.

Al mismo tiempo pueden coexistir diversos virus que causan hepatitis. Una clasificación básica es dividirlos en virus que su daño principal es en el hígado; se denominan hepatotropos, entre los que están el virus de hepatitis A, el virus de hepatitis B, el virus de hepatitis C, el virus de hepatitis D, el virus E, el virus G y el virus TT. También están los virus no hepatotrópicos, que son los que pueden infectar al hígado cuando hay una infección sistémica o aunado a un estado de inmunosupresión: citomegalovirus, herpes y virus de la influenza.³

Hepatitis A

El virus de la hepatitis viral A (HVA) fue identificado en 1973 y afecta, aproximadamente, a 1.4 millones de humanos al año.⁴ Es un virus de ARN, pertenece a la familia de los Picornavirus y se han identificado tres genotipos, dos subtipos y un serotipo que infecta a los humanos. Es un virus pequeño (60-70 nm), icosaédrico, con seis proteínas estructurales, de las que tres forman un complejo con ARN cubierto por una envoltura proteica. Su transmisión es por la vía fecal-oral y es endémico en varios países, incluido México. También se ha considerado la transmisión relacionada con alimentos procesados, principalmente frutas congeladas y a través de contacto sexual de hombres que tienen sexo con hombres.⁵

Este virus es resistente al pH gástrico y entra al hígado vía la circulación portal. Una vez en el hígado, se replica en los hepatocitos y se libera a los

conductos biliares, donde entra en el ciclo entero-hepático por lo que regresa al hígado y recontamina hepatocitos hasta que se producen anticuerpos neutralizantes que acaban con este ciclo. El periodo de incubación tiene un rango de 15 a 50 días, con un promedio de 28 días. El periodo de excreción del virus ocurre desde la incubación hasta el fin del cuadro clínico. En los infantes se ha encontrado que la excreción viral puede permanecer hasta 5 meses después de las manifestaciones clínicas. Esta peculiaridad puede ser la vía de contagio si no se aplican medidas de higiene adecuadas en el uso de pañales.⁵

Circunstancias del diagnóstico

El cuadro clínico puede variar y se reconocen las siguientes variedades: asintomático, hepatitis clásica, hepatitis recidivante, hepatitis colestásica y la insuficiencia hepática fulminante. Los síntomas no son específicos e incluyen: cansancio, fiebre, náusea, vómito, dolor abdominal e ictericia. La hepatitis asintomática es más común en infantes y niños. Los adultos tienden a tener síntomas, incluida la ictericia, en más del 70% de los casos.^{6,7}

La hepatitis A no debe diagnosticarse solo por su manifestación clínica: paciente sin vacunación, con fiebre, ictericia, náusea, vómito y artralgias.

Métodos del diagnóstico

La evaluación debe incluir exámenes de laboratorio que contengan bilirrubinas, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (ALT y AST), tiempo de protrombina y tromboplastina, así como albúmina. Los hallazgos habituales son: elevación de aspartato aminotransferasa y ALT, bilirrubinas y fosfatasa. La ALT es generalmente más alta que la aspartato aminotransferasa, con un rango de 500 a 5000 UI/L. La confirmación diagnóstica se basa en la serología a anticuerpos anti-HVA y, específicamente, la IgM está asociada; se considera la prueba confirmatoria. La IgM anti-HVA está positiva desde el 5 día de la enfermedad, pero no permanece positiva después de que la infección aguda desaparece. También puede manifestarse posterior a la vacunación. En algunas ocasiones es conveniente un ultrasonido hepatobiliar para descartar otros procesos hepáticos.⁵ En general, no es necesaria la toma de biopsia hepática para este diagnóstico, a no ser que surja alguna duda diagnóstica por los otros medios. En la biopsia hepática, el patrón de HVA es de hepatitis aguda de tipo lobulillar. En la forma clásica se caracteriza por hepatocitos con edema o balonoides, necrosis individual con for-

mación de cuerpos acidófilos e infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos (**Figura 18.1**). En la mayoría de los pacientes con hepatitis A, las zonas de necrosis individual desaparecen espontáneamente y el parénquima hepático no muestra secuelas histológicas. Las zonas extensas de necrosis con colapso del parénquima (necrosis confluyente) son una complicación de HVA cuya consecuencia es fibrosis hepática.⁷

El curso clínico de esta infección es la remisión en el 90%. En el 5% de los casos puede aparecer hepatitis colestásica que se manifiesta con un cuadro clínico mayor de 12 semanas, con concentraciones de bilirrubinas mayores a 10 mg/dL y que se asocia con infecciones en adultos mayores y con la coinfección con hepatitis B. Es un padecimiento de alivio espontáneo. Otra forma atípica es la hepatitis recurrente, que es una reinfección posterior a la infección primaria de hepatitis A. Esta variedad se ha atribuido a que no hay un aclaramiento completo del virus por un estado de inmunodeficiencia, pero su evolución es hacia la mejoría. La recuperación dura aproximadamente 6 meses con depuración viral.^{8,9}

El restante 5% lo ocupa el cuadro clínico de hepatitis fulminante. Ésta, consta de un cuadro progresivo con un deterioro acelerado de la función hepática que implica la coexistencia de una encefalopatía hepática en menos de seis semanas del inicio de la ictericia. Aproximadamente el 30% de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante fallece o requiere trasplante, mientras el 70% se recupera espontáneamente. Existen ciertas características clínicas que juegan un papel pronóstico en la

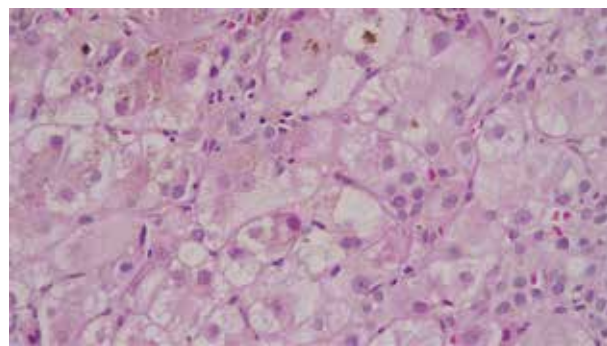


Figura 18.1. Hepatitis A. Lobulillo hepático con edema de hepatocitos, inflamación crónica, cuerpos acidófilos y colestasis intracitoplásmica. H&E; 20x.

insuficiencia hepática fulminante por HVA y son: creatinina mayor de 2 mg/dL, ALT mayor de 2600 U/L, necesidad de vasopresores, cargas virales bajas con frecuencia alta de sustituciones en la región no traducida 5' del genoma viral y como un factor de susceptibilidad, el antecedente de esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica, que es el padecimiento de mayor frecuencia en nuestro país. En estos casos es necesario enviar al paciente a un hospital de tercer nivel para su tratamiento de sostén y valorar la necesidad de trasplante, de acuerdo con los criterios del King's College o del puntaje MELD.^{10,11,12}

Tratamiento

Se indica tratamiento de soporte, principalmente: reposo, nutrición equilibrada, evitar el consumo de sustancias y medicamentos hepatotóxicos (alcohol, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, herbolaria, etc.). El 30% de los pacientes requiere hospitalización, por deshidratación, alteraciones en la coagulación o encefalopatía. Los pacientes con hepatitis A variante colestásica pueden requerir tratamiento con prednisona.

Inmunoglobulinas. La inmunoglobulina administrada por vía intramuscular protege durante 3 a 5 meses. Están indicadas en quienes se identificó la exposición al virus dos semanas previas. Su indicación profiláctica se sustituyó por la vacunación contra el virus.

Vacunación. La hepatitis A es una enfermedad prevenible por vacunación y está recomendada en todos los pacientes mayores de un año de edad. La inmunidad de la vacuna es de larga duración (entre 17 y 25 años pueden identificarse anticuerpos protectores). La vacuna con virus de hepatitis A inactivado (Havrix) está disponible en todo el mundo; es segura y efectiva por la alta inmunogenicidad que protege en contra de la infección y la enfermedad.

Hepatitis E

El virus de la hepatitis E (HVE) se identificó como un agente causal de hepatitis en 1983 y finalmente se pudo secuenciar en 1990; en la actualidad se considera la principal causa de hepatitis de transmisión fecal oral, con más de 20 millones de casos y 56,000 muertes anuales. Es un virus de ARN y pertenece a la familia Herpesviridae. Está formado por una partícula icosaédrica sin envoltura de unos 32 nm, resistente a la inactivación por las condiciones ácidas y alcalinas. Se reconocen 7 genotipos del 1 al 4 y el 7, infectan a los humanos. El genotipo 2 es el más frecuente en México. Así mismo, los

El virus de hepatitis E pertenece a la familia Herpesviridae y tiene 7 genotipos; su transmisión es fecal-oral y el periodo de incubación de 40 días (15 a 60 días).

En mujeres embarazadas el curso de la enfermedad es grave.

No es una enfermedad crónica, excepto en pacientes trasplantados e inmunodeprimidos.

genotipos 1 y 2 son más comunes en los adultos jóvenes y se encuentran asociados con la infección severa en mujeres embarazadas. Los genotipos 3 y 4 se asocian con infecciones en adultos mayores o pacientes trasplantados, con rutas de infección enteral (carne de puerco infectado, porque este animal es un reservorio) y parenteral (asociado con transfusión sanguínea). En este contexto es necesario aclarar que su principal vía de transmisión es fecal-oral.^{13,14}

Se consideran cuatro zonas de distribución global: la zona hiperendémica que está localizada en el sur y suroeste de Asia (India, Pakistán, Bangladesh, Burma, Camboya, Tailandia, Vietnam y Laos), Asia Central (Kazajistán, Tajikistán and Uzbekistán), Norte de Africa (Marruecos, Algeria, Sudán y Túnez) y México. La zona endémica que comprende países de Oriente Medio (Turquía, Saudi Arabia, Yemen, Libia, Omán, Bahrain, Irán, Kuwait y los Emiratos Árabes Unidos), algunas regiones del Sureste de Asia (Singapur) y América del sur (Brasil, Argentina, Ecuador y Uruguay), una zona de presentación especial (Egipto) y la zona esporádica (resto del mundo) donde las infecciones son generalmente importadas.^{13,15}

Circunstancias del diagnóstico

El periodo de incubación es de 40 días promedio (con un rango de 15 a 60 días). Se considera que puede cursar asintomática en 20% de los casos. Los síntomas incluyen anorexia, náusea, fatiga, mialgias e ictericia que duran menos de un mes (hepatitis clásica). En mujeres embarazadas, el 25% de las infectadas tienen insuficiencia hepática aguda, hemorragias y muerte fetal hasta en el 25% de los casos.

Métodos de diagnóstico

Los exámenes de laboratorio muestran elevación de la bilirrubina y enzimas hepáticas. No hay un con-

senso en cuanto al uso de anticuerpos anti HVE o la detección cuantitativa del ARN viral por medio de transcriptasa reversa en suero, plasma o heces porque su sensibilidad y especificidad tienen variaciones importantes. En la infección aguda, los anticuerpos anti HVE IgM son detectables justo antes del inicio de los síntomas e indetectables 4 a 6 meses después. La IgG anti-HVE se detecta inmediatamente después que aparece la IgM y persiste por años, inclusive se considera de por vida. Las pruebas de detección de ácidos nucleicos son esenciales en el contexto de pacientes inmunosuprimidos.^{13,15,16}

Tratamiento

No hay un tratamiento específico; en pacientes con una infección crónica, como los trasplantados de órganos sólidos o infectados por más de tres meses en que se detecte ARN viral, se recomienda prescribir ribavirina, aunque es una indicación no aprobada por las autoridades sanitarias. La dosis y el tiempo de tratamiento no se han establecido y varían desde 400 mg hasta 1000 mg al día y de 3 a 6 meses, respectivamente. Es importante señalar que la indicación a pacientes embarazadas no es recomendable porque la ribavirina es teratogénica. El nucleótido análogo, sofosbuvir, ha demostrado acción in vitro, pero se requieren estudios clínicos para recomendar su indicación.

Prevención

Se dispone, en China, de una vacuna (HEV-239) a base de proteínas de la cápside. La OMS ha declarado que aún faltan estudios clínicos en poblaciones especiales para poder recomendar su prescripción mundial.^{13,15,16}

Hepatitis B

Cerca del 30% de la población mundial es seropositiva a la hepatitis B (HVB), lo que se traduce en una de las infecciones más frecuentes, con 2000 millones de personas infectadas y 350 millones de portadores crónicos. En un estudio de 2010 referente a la carga mundial de enfermedades, ocupó el décimo lugar y se le atribuyeron 786,000 muertes anuales. El virus de la hepatitis B es un virus de ADN de doble cadena, de la familia de los Hepadnavirus y es un virus pequeño de solo 42 nm. Su ADN es de doble cadena parcial, circular. Tiene una nucleocápside de forma icosaédrica, con una envoltura exterior de lípidos. La cápside encierra el ADN viral y la ADN polimerasa con actividad de transcriptasa inversa. Se reconoce que hay 4 serotipos y 8 genotipos del virus.^{6,16,17,18}

La hepatitis B es un virus ADN con 8 genotipos diferentes (AH).

Los genotipos A y B son los de mejor respuesta al tratamiento con interferón pegilado.

Antes de iniciar el tratamiento debe determinarse el estadio de la infección, pues en estadios inmunotolerantes y con portador inactivo no está indicado el inicio del tratamiento.

Si el paciente está inmunoactivo, con fibrosis significativa, manifestaciones extrahepáticas, o que vaya a ser expuesto a inmunosupresión, está indicado el inicio del tratamiento. Los de primera línea son: entecavir o tenofovir.

Actualmente los tratamientos con lamivudina, adefovir o telvibudina no se indican debido a su alta resistencia.

La transmisión es parenteral, se reconoce la vía percutánea y permucosa, principalmente a través del semen, fluidos vaginales o de la sangre. La transmisión ocurre durante las relaciones sexuales, compartir agujas, o a través de la exposición a sangre por una herida abierta o una superficie mucosa. También existe la transmisión vertical de madre a hijo durante el parto. El periodo de incubación es variable y va de 45 a 180 días. El antígeno de superficie, el marcador de la replicación viral, puede detectarse tan temprano como 30 a 60 días después de la transmisión.^{6,17}

Circunstancias del diagnóstico

El cuadro clínico de la infección aguda es similar al de la hepatitis A, aunque la infección aguda por virus hepatitis B es asintomática en el 50% de los pacientes. La ictericia solo aparece en el 10% de los casos de los niños pequeños, mientras que incluso sucede hasta en el 50% de los adultos. Otros síntomas incluyen: fiebre, malestar, dolor abdominal, náusea, vómito y síntomas catarrales.⁶

Métodos de diagnóstico

Laboratorio. El diagnóstico se establece con base en las pruebas de laboratorio. Existe una elevación importante de aminotransferasas, con valores mayores de 1000 U/dL. La bilirrubina puede ser normal, en especial si el paciente no está icterico. Estas anomalías regresan a los valores normales en cuatro meses, aproximadamente.^{6,17}

Virología. Al igual que la recomendación para virus hepatitis A, es necesario hacer pruebas serológicas para identificar qué tipo de virus es el causante de la hepatitis porque son indistinguibles en su presentación clínica.^{6,16} Un panel de antígenos y anticuerpos para HVB es complejo de leer y entender, pero indica si la infección es reciente, crónica o si la persona está vacunada. Enseguida se enlistan los componentes del panel serológico y su interpretación: **(Cuadro 18.1)**

1. **Anticuerpo para antígeno de superficie (anti-AgS).** Es el más simple de explicar. Es el anticuerpo protector que neutraliza el virus. Cuando este valor es positivo indica que hay inmunidad al virus y que la persona ya no se infectará. Puede ocurrir cuando la persona se vacunó o, bien, después de una infección aguda.
2. **Anticuerpo anti-core (anti-HVBC).** La coexistencia de este anticuerpo indica una infección natural de HVB. Puesto que la vacuna contra virus hepatitis B solo contiene antígeno de superficie, cuando existe anti-core hay evidencia de exposición al virus. Es detectable posterior al periodo de incubación y justo al inicio de los síntomas, permaneciendo positivo por el resto de la vida. Si bien este anticuerpo revela que hay exposición, no determina si la infección es aguda, crónica o si existe curación.
3. **Antígeno de superficie (HVB AgS).** Si este valor es positivo indica que hay una infección activa de HVB. También indica que el paciente es infeccioso. Si no se encuentra, el paciente no está activamente infectado. Su coexistencia no distingue si la infección es aguda o crónica, solo que hay infección activa. En una infección aguda que no evoluciona a infección crónica, permanece, aproximadamente, 15 semanas.
4. **Anticuerpo anti-core IgM.** Posterior a tener un antígeno de superficie positivo, lo más importante es saber si la infección es aguda o crónica. El componente IgM del anti-core permanece positivo durante seis meses después de la

infección inicial. Si este valor es negativo, en conjunto con un antígeno de superficie positivo, significa que el paciente tiene una infección crónica y que ha estado infectado más de seis meses.

En hepatitis B aguda las características histológicas son similares al daño causado por la hepatitis aguda por otras causas. La biopsia hepática solo está indicada cuando no se tiene diagnóstico serológico de la enfermedad hepática aguda o si hay sospecha de hepatotoxicidad o enfermedad biliar.

En hepatitis B crónica la biopsia hepática se utiliza para evaluar el grado de actividad (daño necroinflamatorio) y estadio (grado de fibrosis) de la enfermedad, evaluación de otras enfermedades hepáticas asociadas y, en las biopsias subsecuentes, se valora el avance o remisión de la enfermedad.

En el estudio histopatológico se identifica inflamación portal y periportal que, si bien es común a cualquier tipo de hepatitis viral crónica, varía en su magnitud, según factores tanto del virus como del huésped. Es también predominantemente linfocitaria, con algunas células plasmáticas y macrófagos, actividad de interfase y se asocia con daño hepatocelular con cuerpos acidófilos en la zona periportal. Los hallazgos citológicos característicos de HVB, identificados en aproximadamente 50% de biopsias, son los hepatocitos con vidrio esmerilado (**Figura 18.2**) y los núcleos en arena.¹⁸ La fibrosis inicia en el espacio porta y su extensión depende de la cronicidad de la enfermedad.

El mayor riesgo de la HVB es su transformación a una infección crónica. La posibilidad de evolución a la cronicidad depende de la edad en que el paciente adquiere la infección aguda. Cuando la infección se adquiere en el periodo perinatal tiene un 90% de riesgo de ser crónica. Los niños que adquieren la infección entre 1 y 5 años, tienen un riesgo del 25 al 50% de padecer HVB crónica. Después de los 6 años hay un riesgo del 10% de llegar a tener una infección crónica. La HVB crónica implica tener el AgSHVB por más de seis meses. Esto se debe a que todos los pacientes que depuran el virus, lo hacen

Cuadro 18.1. Interpretación de los marcadores serológicos de la hepatitis B.

Antígeno	Susceptible a infección	Vacunado	Inmunidad por infección	Hepatitis crónica	Hepatitis aguda
Anti-AgS	-	+	+	-	-
Anticore total	-	-	+	+	+
Antígeno de superficie	-	-	-	+	+
Anticore IgM	-	-	-	-	+

(+): positivo; (-): negativo.

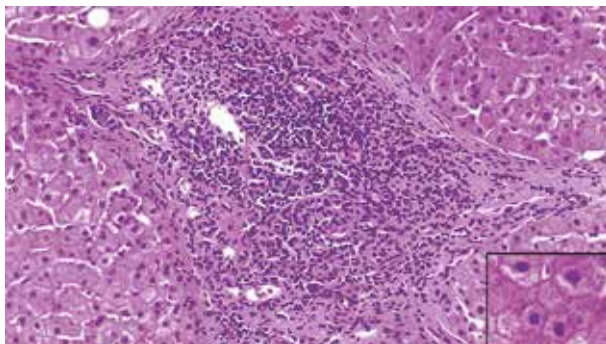


Figura 18.2. Hepatitis crónica por virus B. Espacio porta con inflamación crónica extensa compuesta por linfocitos maduros. Recuadro. Hepatocitos de vidrio esmerilado: inclusiones citoplásmicas de aspecto opaco y granular eosinófilo. H&E; 20x, 40x.

en 15 semanas posterior a la infección. Las personas que resultan con infección crónica tienen un riesgo aumentado de evolucionar a la fibrosis avanzada, incluidos la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Si se identifica una infección crónica es necesario evaluar la función hepática y el estado de replicación del virus y si hay carcinoma hepatocelular.^{6,16,17,20}

La HVB crónica requiere tratamiento con la meta terapéutica de negativizar la carga viral y el daño hepático. En la actualidad se utilizan dos tipos de fármacos para el tratamiento de HVB que son el interferón alfa2-a durante un año y los nucleótidos orales que inhiben la transcriptasa reversa por un tiempo indefinido. La respuesta se define por la carga viral o la seroconversión que se especifica como la pérdida del antígeno E y la aparición del anticuerpo anti-E, en los pacientes antígeno E positivos.^{6,17,20}

Cobra importancia que la HVB es una enfermedad prevenible por vacunación. Desde 1992 la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación de todos los recién nacidos y los niños no vacunados con un esquema de tres dosis. Esta vacunación también está indicada en personas no vacunadas de cualquier edad.²¹

Técnicas de imagen

El ultrasonido abdominal es útil para identificar signos de cirrosis e hipertensión portal; también para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular. Los factores asociados con mayor riesgo son: edad mayor de 40 a 50 años, género masculino, carcinoma hepatocelular, obesidad, cirrosis, diabetes mellitus tipo 2, raza, PCR virus de la hepatitis B alta, genotipo C, alcohol, aflatoxina, coinfección VIH y VHD.

Métodos no invasivos de fibrosis

Elastometría hepática (fibroscan). Diversos estudios indican que la medición de la rigidez hepática puede ser útil para excluir o confirmar la fibrosis hepática significativa o para establecer el diagnóstico de cirrosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B. Fibroscan mayor de 8 kpa; en inmunotolerante obtener una biopsia hepática.

- APRI y FIB4.
- Fibrotest.

Tratamiento

El mayor riesgo de hepatitis B es su evolución a infección crónica. La posibilidad de evolucionar hacia la cronicidad depende de la edad en que el paciente adquiere la infección aguda. Cuando la infección se adquiere en el periodo perinatal tiene 90% de riesgo de ser crónica. Los niños que adquieren la infección entre 1 y 5 años tienen riesgo de 25-50% de padecer hepatitis B crónica. Después de los 6 años hay un riesgo de 10% de infección crónica.

La hepatitis B crónica para ser tal debe tener el antígeno de superficie del virus por más de seis meses, porque todos los pacientes que lo depuran lo hacen 15 semanas posteriores a la infección. Las personas con infección crónica tienen un riesgo aumentado de evolucionar a fibrosis avanzada, incluidos la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Si se identifica una infección crónica es necesario evaluar la función hepática, el estado de replicación del virus y la coexistencia de carcinoma hepatocelular. La meta terapéutica de pacientes con hepatitis crónica es negativizar la carga viral y el daño hepático.

En la actualidad se utilizan dos tipos de fármacos para el tratamiento de la enfermedad: 1) interferón pegilado por un año y 2) nucleótidos orales que inhiben la transcriptasa reversa por tiempo indefinido, porque la respuesta se define por la carga viral o la seroconversión que se especifica como la pérdida del antígeno E y la aparición del anticuerpo anti-E, en los pacientes antígeno E positivos. **(Cuadro 18.2)** La hepatitis B es una enfermedad prevenible por vacunación. Desde 1992, la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación de todos los recién nacidos y pacientes de cualquier edad no vacunados con un esquema de tres dosis.

Hepatitis C

Se calcula que, aproximadamente, de 130 a 170 millones de personas están infectadas con el virus de la hepatitis C, con una prevalencia global de infección estimada en 3 a 25%. La prevalencia de virus de

Cuadro 18.2. Opciones terapéuticas para pacientes con infección por virus de hepatitis B.

Tratamiento	Dosis	Indicaciones	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones	Evaluación respuesta
PegIFN	2ª: 180mcg 2b: 100mcg Inyección SC semanal	Predictores de respuesta: AgHBe+ Carga viral baja (<2x108UI/mL), Concentraciones altas de ALT (>2-5LSN), genotipo VHB (A o B) y alta actividad en la biopsia hepática (≥A2)	Duración definida (48 semanas)	Efecto antiviral moderado. Menor tolerancia. Riesgo de efectos secundarios. Inyecciones subcutáneas.	Enfermedades neurológicas o psiquiátricas graves. Enfermedades autoinmunitarias o citopenias; cirrosis hepática descompensada	NRP: no ha sido bien establecida. RV: DNA VHB <2,000UI/ mL. RVS: DNA VHB <2,000UI/mL por lo menos 12 meses después de terminado el tratamiento.
PRIMERA LINEA Entecavir (ETV)	0.5-1mg/día vía oral	En AgHBe+: factores predictivos de respuesta son DNA VHB <2x108UI/mL, niveles altos de ALT, y alta actividad en la biopsia hepática.	Potente efecto antiviral	Duración indefinida	No se conoce la seguridad de la administración de los NA durante la lactancia.	NRP: <1logUI/mL de disminución del nivel basal de DNA VHB a los 3 meses. RV: DNA VHB indetectable (evaluado cada 3-6meses durante el tratamiento) RVP: disminución DNA VHB >1logUI/mL después de 6 meses de tratamiento. RecV: aumento del DNA VHB >1log comparado con el valor más bajo.
PRIMERA LINEA Tenofovir	TDF: 300mg/día vía oral	El genotipo no influye en la RV (en el tratamiento con NA)	Buena tolerancia	Riesgo de resistencia	Se han encontrado concentraciones de tenofovir en la leche materna, sin embargo, su biodisponibilidad oral es limitada, por lo tanto los niños se exponen a concentraciones pequeñas.	
Disoproxilo (TDF)	TAF: 25mg/día vía oral		Administración vía oral	Seguridad desconocida en su uso a largo plazo.	Por lo que puede utilizarse durante el embarazo y lactancia en caso de ser necesario.	
Alafenamida (TAF)			Buena tolerancia			
Lamivudina (LAM)	100mg/día vía oral	La RV (DNA indetectable) a la semana 24 con TVD o LAM y a la semana 48 con ADF se asocia con menor resistencia.	Administración vía oral			
Adefovir (ADF)	10mg/día Vía oral		Buena tolerancia			
Telbivudina (TVD)	600mg/día vía oral		Administración vía oral			
			Buena tolerancia		Sin embargo, existe poca información sobre el paso de los medicamentos a la leche materna y sus efectos en el lactante.	ResV: puede manifestarse como no respuesta primaria o como recaída virológica RVS: DNA VHB <2,000UI/mL al menos 12 meses después de terminado el tratamiento. RH: disminución de la actividad necro inflamatoria sin agravamiento de la fibrosis. RC: RVS sin tratamiento con pérdida del AgHBs.

NRP: no respuesta primaria, RV: respuesta virológica, RecV: recaída virológica parcial, ResV: respuesta virológica, RVS: resistencia virológica, ResV: respuesta virológica sostenida, RH: respuesta histológica, RC: respuesta completa.

la hepatitis C se caracteriza por una alta variabilidad entre las diferentes regiones, países individuales y entre edad y grupos de riesgo. Esto se puede explicar por la forma de transmisión y las características de las poblaciones. La prevalencia es más alta en África y Oriente Medio, con la mayoría de los casos distribuidos en Egipto, Camerún, Arabia Saudita, Iraq y Siria, con prevalencias que fluctúan entre 2% y 15%. En América del Norte, Australia, Japón y Europa Occidental se reportan prevalencias entre 2%. China, India, Egipto, Pakistán e Indonesia tienen la mitad de los casos a nivel global. En general, los países en desarrollo tienen muchas limitaciones para la vigilancia epidemiológica y la información de la mayor parte de los países africanos, asiáticos y sudamericanos es inexistente.^{26,27}

El virus de la hepatitis C es un virus pequeño, de 56 a 65 nm, icosaédrico, con una envoltura lipídica, de una sola hebra de ARN, pertenece a la familia Flaviviridae, género Hepacivirus. Este ARN codifica una poliproteína precursora de aproximadamente 3100 aminoácidos que se procesa por proteasas celulares y virales en 3 proteínas estructurales (core, E1 y E2) y en 7 proteínas no estructurales (NS p7, NS2, NS3, NS4A, NS 4B, N5A y NS5B). Estas proteínas tienen diferentes roles funcionales; la proteína core forma la nucleocápside, el E1 y E2 son glicoproteínas que forman una envoltura que facilita la entrada viral al huésped. Las proteínas NS son requeridas para constituir el complejo de replicación, ensamblado y liberación de las partículas virales y su propagación. Existen dos regiones hipervariables en la glicoproteína E2 que generan nuevas variantes virales y permiten el escape de la respuesta inmunológica del huésped. Existen siete genotipos que difieren en su secuencia en aproximadamente 30% y al menos 67 subtipos que difieren en su secuencia en 20%. Todos estos determinantes explican la capacidad del virus de la hepatitis C para persistir en los organismos infectados y establecer una infección crónica, prácticamente asintomática, hasta que emergen las complicaciones tardías de la fibrosis avanzada, cirrosis y hepatocarcinoma. Aproximadamente 75 a 85% de las personas infectadas con virus hepatitis C tendrán hepatitis crónica, el 60% a 70% esteatosis hepática y fibrosis, 5 al 20% cirrosis y 1 al 5% evolucionarán a carcinoma hepatocelular en 20 años de la infección aguda.^{26,27,28}

La historia natural de la infección por virus de la hepatitis C se caracteriza por el hepatotropismo y el linfotropismo del virus. El hepatotropismo explica los riesgos de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El linfotropismo se caracteriza por la replicación de virus de la hepatitis C en los linfocitos B y justifica la detección de crioglobulinemia de tipo

II con IgM monoclonal e IgG policlonal. Esto forma un complejo de proteínas que se deposita en vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre que causa vasculitis y es la responsable de las manifestaciones extrahepáticas, como las cutáneas (púrpura, vasculitis necrotizante), reumatológicas (poliartritis de articulaciones menores), renales (glomerulonefritis) y neuropatía periférica.

Esta infección de linfocitos B puede evolucionar a una selección clonal y ser responsable de los linfomas, en particular del linfoma no-Hodgkin de linfocitos B (linfoma esplénico vellosa, aunque también linfomas difusos). El proceso inflamatorio sistémico en los pacientes infectados por virus de la hepatitis C se asocia con otros problemas de salud, como alteraciones neurocognoscitivas, resistencia a la insulina con un riesgo 1.5 veces mayor de diabetes, y un riesgo 2 a 3 veces mayor de enfermedades cardíacas, cerebrales o renovasculares, así como de cáncer extrahepático. Toda esta morbilidad asociada se traduce en la elevación del riesgo de mortalidad (hasta 10 veces) que tienen los pacientes con virus de la hepatitis C comparados con quienes no lo tienen.²⁷

Circunstancias y métodos del diagnóstico

El diagnóstico se establece con base en la detección de anticuerpos. La reactividad de estos anticuerpos puede dar falsos positivos, particularmente en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades inmunológicas o hematológicas y en poblaciones de bajo riesgo. Se recomienda, siempre, ante un resultado de tamizaje indicar una prueba confirmatoria, de preferencia detección de ARN viral por técnica de PCR para carga viral y genotipo. Antes de que se dispusiera de las técnicas de biología molecular, el diagnóstico se basaba en la biopsia hepática.

Las clasificaciones histológicas han aportado mucho conocimiento a los procesos de fibrosis y evolución del daño hepático. Aunque no se han descrito hallazgos histológicos característicos exclusivamente de HVC, la tríada que consiste en esteatosis, inflamación portal y daño a conductos biliares es sugerente de infección crónica por virus C. La esteatosis, casi siempre macrovesicular, se asocia con el genotipo 3, no tiene distribución zonal y generalmente es leve (menos del 10%).²⁸ El infiltrado inflamatorio en el espacio porta es extenso, con formación ocasional de folículos linfoides y daño de interfase. El daño a los conductos biliares, denominado colangitis linfocítica, consiste en la permeación intraepitelial de linfocitos maduros a la luz del conducto. **Figura 18.3**

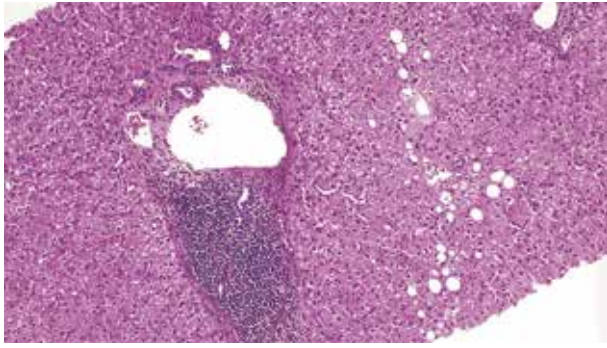


Figura 18.3. Hepatitis C. Foliculo linfoide en espacio porta con daño leve a conductos biliares y esteatosis macrovesicular focal en el lobulillo. H&E; 20x.

En las últimas dos décadas, la estadificación y gradación han sido las dos indicaciones para tomar una biopsia hepática en pacientes con virus de la hepatitis C. Esta información ha sido útil para predecir el pronóstico a corto y mediano plazo, así como para la evaluación del tratamiento.

Existen varias escalas para evaluar el grado y estadio del virus de la hepatitis C basadas en una puntuación numérica para cada lesión histológica. El grado se evalúa mediante una escala semicuantitativa de la lesión necroinflamatoria en el espacio porta y zona periportal. La estadificación es una evaluación de la extensión y localización de fibrosis. Es necesario utilizar tinciones especiales para colágena para estadificar adecuadamente la fibrosis. La escala METAVIR²⁹ fue diseñada, exclusivamente, para virus de la hepatitis C. La puntuación de actividad se realiza en escala de 1-3 y es el resultado de la combinación de inflamación lobulillar y daño de interfase. Para la evaluación de progresión de fibrosis se utiliza una escala de 1-4 que va desde expansión del espacio porta por fibrosis hasta la formación de nódulos de regeneración y cirrosis.

Tratamiento

Previo a la indicación del tratamiento se recomienda practicar el estudio de carga viral cuantitativa (ARN VHC) basal. La evaluación del genotipo solo se recomienda si éste pudiera alterar las recomendaciones de tratamiento. De igual forma, debe descartarse alguna coinfección con VIH y hepatitis B, y determinar el grado de fibrosis (con un método no invasivo).

En 2014 se inició el uso de DAA que, en combinaciones, tienen una RVS mayor del 95%, además de disminuir el tiempo de tratamiento a 12 semanas.

En la actualidad, estas combinaciones se consideran pangenotípicas, (MAVYRET® glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120mg, EPCLUSA® sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg); es decir, cubren todo el espectro de los genotipos. Han removido el efecto de los factores de mala respuesta, además de que pueden darse en cualquier condición clínica. La meta actual de la OMS es identificar a todos los portadores de hepatitis para ofrecer el tratamiento y evitar la propagación y las complicaciones tardías de esta infección. El reto son las barreras socioeconómicas, con especial importancia, en los países en vías de desarrollo.^{26,30,31}

Eliminación de las hepatitis virales: programa de la OMS con metas para 2030

La OMS ha reconocido, como parte de sus políticas, la erradicación de las hepatitis virales para el año 2030. La meta es reducir las nuevas infecciones un 90% y la mortalidad en 65% para el año 2030, lo que habrá de contribuir a una disminución de las complicaciones de cirrosis y carcinoma hepatocelular.^{32,33}

Estos programas se enfocan en los siguientes objetivos:

1. Reducir la cantidad de personas infectadas o que necesiten tratamiento: esto es posible para las hepatitis A y B tratando de incrementar la vacunación desde el nacimiento.
2. Concientizar a la comunidad afectada: crear participación de las comunidades afectadas para solicitar tratamientos efectivos para hepatitis B y C.
3. Identificación de las personas que padecen hepatitis crónica: inversión de los sistemas de salud para el diagnóstico accesible.
4. Ampliar el acceso al tratamiento: simplificar las guías e invertir en los modelos de tratamiento comunitario. La hepatitis viral aguda o crónica debe ser un padecimiento que se identifique y se trate desde el primer nivel de atención con médicos preparados para su diagnóstico y tratamiento.
5. Inversión en la investigación de estrategias de eliminación y nuevas terapias más efectivas. Es necesario estar conscientes que no es necesario esperar a nuevos tratamientos con mayor eficacia si existen formas de prevención. Optimizar las herramientas de difusión a la comunidad, vacunación, detección temprana y acceso al tratamiento son las estrategias que permitirán la eliminación para el año 2030. Al mismo tiempo, la investigación en vacunas

La hepatitis C es una enfermedad viral, con virus ARN de la familia Flaviviridae, género Hepacivirus. Se han descrito 7 genotipos diferentes.

El escrutinio inicial es con la medición de anticuerpos totales anti-VHC seguida de la del ARN virus de la hepatitis C por PCR. En personas con antecedente de contacto en los 6 meses previos con anticuerpos antiVHC negativos, se repetirá en seis meses una carga viral y anticuerpos antiVHC.

Previo al inicio del tratamiento se recomienda el estudio de carga viral (basal); la identificación del genotipo se recomienda solo si éste pudiera alterar las recomendaciones de tratamiento.

En el estudio inicial de un paciente con hepatitis C debe descartarse la coinfección con hepatitis B y VIH, además de determinar los marcadores no invasivos de fibrosis para la estadificación de la enfermedad.

Se recomienda tratar a todos los adultos con hepatitis C aguda o crónica, excepto quienes tienen corta expectativa de vida.

Se recomienda el mismo tratamiento y duración para hepatitis aguda que para pacientes con hepatitis crónica.

En la actualidad se cuenta con tratamientos pangenotípicos, prescritos durante 8 a 12 semanas, con excelente respuesta y tolerancia.

para hepatitis C y tratamientos antivirales más efectivos para hepatitis B y D siguen siendo temas prioritarios en investigación.

Existe un progreso mundial en el programa de la OMS para la eliminación de las hepatitis virales. Se ha incrementado la concientización del estatus de infección por hepatitis C y en 2019 se reportó que el 22.7% de las personas diagnosticadas con hepatitis C reciben tratamiento, comparado con el 8% en 2015. La mortalidad por hepatitis C ha disminuido desde 2019 gracias a las estrategias mundiales de tratamiento. Sin embargo, se calcula que el 89.7% de las infecciones por hepatitis B y el 78.6% de las de hepatitis C permanecen sin diagnóstico. Para lograr las metas de diagnóstico y tratamiento se necesitan nuevas estrategias globales. Aún existe un camino muy extenso y de mucho trabajo para lograr el objetivo de la erradicación.

Infección aguda (virus de la hepatitis C aguda)

Se recomienda el mismo tratamiento y duración que para pacientes con hepatopatía crónica por hepatitis C.

Infección crónica

En la actualidad se recomiendan los tratamientos pangenotípicos (Mavyret® glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg, Epclusa® sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100 mg), con una duración de 8 semanas (para pacientes elegibles para tratamiento simplificado) a 12 semanas (pacientes no elegibles para tratamiento simplificado).

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Posterior al tratamiento se recomienda evaluar la respuesta viral sostenida mediante una carga viral cuantitativa de virus de la hepatitis C y pruebas de función hepática 12 semanas posteriores a la terminación del tratamiento. Se entiende por respuesta viral sostenida a la negativización de la carga viral, así como la normalización de las transaminasas. Para pacientes sin cirrosis no es necesario el seguimiento posterior; para quienes no la tienen se recomienda el seguimiento según las guías de cirrosis hepática. Para pacientes con riesgo de reinfección (drogadicción intravenosa, hombres que tienen sexo con hombres, hemodiálisis) se recomienda seguimiento anual de ARN virus de la hepatitis C y pruebas de función hepática.

Interacciones medicamentosas

Los medicamentos antiproteasas inhiben el metabolismo de los que se degradan por la enzima del citocromo p450 2C, CYP3A4 o CYP1A. La información acerca de las interacciones puede obtenerse en la página www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Otro sitio útil es www.hepdruginteractions.org <http://222.druginteractions.com>.

Hepatitis D

Si bien la hepatitis D no es una infección frecuente en México, es parte de las hepatitis virales y una infección particular, asociada con la hepatitis B. Su identificación fortuita cuando un grupo de investigación italiano, encabezado por Rizzetto, encontró una partícula viral de forma inesperada en los pacientes positivos al antígeno S del virus de la hepatitis B en 1977, al que se llamó de forma inicial antígeno Delta. Los estudios posteriores permitieron caracterizar este virus con un genoma circular de ARN de 1700 bases. Perte-

En pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B positivo debe descartarse la coinfección con el virus de hepatitis D mediante serología. Cuando la serología IgGVHD resulta positiva, debe solicitarse PCR para identificar el virus de hepatitis D.

El tratamiento actual se basa en interferón pegilado alfa durante 48 semanas. Se están investigando nuevos tratamientos, entre ellos: MyrcludexB, Lorafarnib, entre otros.

La única forma de prevención de la infección por hepatitis D es la vacunación anti-VHB.

nece a la familia Deltaviridae y se han identificado 8 genotipos; su transmisión es parenteral, en huéspedes infectados con hepatitis B. Su distribución es mundial y la prevalencia coincide con la de hepatitis B. Afecta aproximadamente a 20 millones de personas y existen áreas de mayor prevalencia: África Central (15%-50%), África Occidental (17%-30%), la costa mediterránea (27%), Oriente medio (Iran, 7.8%), Asia del Norte (Mongolia, 26-60% en adultos y 6% en niños de edad escolar), Europa del Este (Rumania 20%, Rusia 22%), Sureste de Asia (Vietnam 15%) y la Cuenca del Amazonas (13-29%).

Circunstancias del diagnóstico

Para contraer la infección del virus de la hepatitis D es necesario estar infectado por hepatitis B. Se reconocen dos formas clínicas: la coinfección, en que los virus infectan al huésped al mismo tiempo, y la super infección, cuando un paciente con hepatitis B adquiere la hepatitis D. Las manifestaciones clínicas de la coinfección son semejantes a las de la infección por hepatitis B. Sin embargo, causa una enfermedad más severa, con aumento del riesgo de insuficiencia hepática aguda. Se ha reconocido que aparecen dos curvas de elevación de aminotransferasas con varias semanas de diferencia, esto se explica porque es necesario que la infección de la hepatitis B se establezca antes que la hepatitis D empiece a propagarse. La super infección aguda tiene un curso clínico más severo y el riesgo de insuficiencia fulminante es mayor. Casi siempre la super infección se confunde con reactivación de la hepatitis B. El 90% de los pacientes con super infección evoluciona a enfermedad crónica.

Cuando la infección crónica se ha establecido (con base en la detección de anticuerpo de VHD por más de seis meses con ARN detectable en suero), la concentración de transaminasas está más elevada que en los pacientes con mono infección por hepatitis B. En comparación con la infección crónica de hepatitis B o C, la infección crónica por hepatitis D evoluciona a enfermedad más severa, con evolución de la fibrosis más rápida. Se ha encontrado que la evolución a cirrosis puede ser tan rápida como dos años en 10-15% de los infectados, entre 5 a 10 años en 80% de los casos. El riesgo de carcinoma hepatocelular, como complicación de la cirrosis, es tres veces mayor que en pacientes con mono infección de hepatitis B. De la misma forma, los pacientes con hepatitis D tienen riesgo de descompensación dos veces mayor que los pacientes con mono infección. Para confirmar la infección se determina el antígeno del virus de hepatitis D por radioinmunoensayo o ELISA, pero el virus solo puede identificarse en las primeras dos semanas de la infección aguda.

Puesto que la infección aguda induce la respuesta inmunológica adaptativa, pueden detectarse inmunoglobulinas IgG e IgM. La IgM aparece 2 a 3 semanas después del inicio de los síntomas y desaparece 2 meses después de la infección aguda. Una vez que sea positiva la IgM es necesario detectar el virus mediante PCR, porque tiene mejor sensibilidad y límite de detección más bajo (10 genomas por mL). Hace poco los límites de sensibilidad no eran comparables, pero la OMS estableció los estándares internacionales, que permiten que los reportes se hagan en unidades internacionales (UI) y haya pruebas comerciales disponibles para identificar el virus de la hepatitis D. Es importante obtener un panel completo del virus de hepatitis B para establecer el tipo de infección de hepatitis D.

Tratamiento

El tratamiento de la infección crónica consiste en interferón pegilado alfa durante un año, con una respuesta promedio de 43%. Por el momento no existen fármacos adicionales aprobados para esta infección. En investigación clínica existe un fármaco que su mecanismo de acción es impedir la entrada del virus a la célula, trabajando en los receptores NTCP. Se trata de un lipopéptido mirostilado (Myrcludex B), que en ensayos clínicos de 24 semanas de tratamiento ha demostrado descenso de la carga viral y, en algunos casos, aclaramiento del virus. Otros medicamentos en investigación son los inhibidores del ensamblado y transporte, en particular el inhibidor de la farnesiltransferasa (Lorafarnib), que ha demostrado inhibir la secreción de viriones en las células.

Enfermedades hepáticas autoinmunes

NAYERI REYES SAAVEDRA,
CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

Hepatitis autoinmune

Es una enfermedad inflamatoria crónica, mediada por respuesta inmunológica caracterizada por células T (HLA II) y participación de células B (aumento de IgG) con cambios histológicos distintivos, que afecta sobre todo a mujeres.

Puede afectar a todas las edades y poblaciones sin importar raza ni etnia. La incidencia y prevalencia anual es de 1.37 y 17.44 por cada 100,000 personas año. Se presenta en 3.1 a 3.6 casos en mujeres por 1 hombre. Afecta a niños y adultos, y se describe como bimodal por sus dos picos de incidencia: a los 20 y 50-60 años, aunque cada vez aparece más en pacientes mayores de 65 años.

La patogénesis de la hepatitis autoinmune es ambigua. Se asume que se debe al desequilibrio de las células T hacia un antígeno hepático desconocido, mediante células T CD4 y con la participación de células B; el factor ambiental que activa la señal aún se desconoce. Se ha descrito susceptibilidad genética en HLA I, II y III locus: HLA-A1, Cw7, Bo, TNFAB*a2b3, TNFN*S, C2*C, Bf*s, C4A*Q0, C4B*1, CRB1*03, DRB1*04:01, DRB1*13:01, DRB3*01:01, DQA1+05:01, DQB1*02:01 y HLA DRB1*03:01. Recientemente se dio a conocer la función de la vitamina D en la prevención o disminución de la inflamación y del estrés oxidativo; también se ha descrito que el complemento puede tener un papel limitado. Se han descrito múltiples genes hipometilados en linfocitos T CD4 Y CD19 así como ácidos micro-ribonucleicos circulantes miR-21 y miR-122 responsables de la inflamación hepática. La actividad de células Th1, Th17/Th22, macrófagos, complemento, IL-23, TNF y *natural killer* está interconectada y cuando el sistema inmunológico se vuelve disfuncional se produce el trastorno autoinmune que perpetúa el daño hepático.

El factor ambiental que activa la señal de daño se considera necesario, se piensa que infecciones virales comunes como: hepatitis, sarampión, citomegalovirus, Epstein Barr, varicela zóster y SARS-CoV-2 pueden ser factores desencadenantes potenciales. Fármacos como nitrofurantoína, minociclina, metildopa, diclofenaco, atorvastatina, antirre-trovirales y anticuerpos monoclonales como infliximab también participan como disparadores.

Recientemente se ha descrito un probable papel de la vitamina D en la prevención o disminución de la

inflamación y del estrés oxidativo. Se ha descrito que el complemento pudiera tener un papel limitado.

Circunstancias del diagnóstico

La clínica puede ser muy heterogénea, cursar asintomática en 34 a 45% de los pacientes y, por lo menos, la tercera parte de ellos ya tiene cirrosis al momento del diagnóstico (25%-33%). Se resume en tres patrones: inicio agudo, insidioso y asintomático. El inicio agudo es el más frecuente en todas las edades, se expresa con transaminasas altas 5-10 veces el LSN con ictericia y prolongación del INR; de inicio insidioso caracterizado por síntomas ambiguos: fatiga (85%), dolor, molestia en el hipocondrio derecho, letargia, amenorrea, malestar general, pérdida de peso, náuseas, anorexia, prurito y poliartralgia de articulaciones pequeñas (sin artritis), una proporción pequeña ya tiene signos y síntomas de cirrosis. Por último, los asintomáticos, quienes se encuentran solo con pruebas de función hepática alterada en laboratorio pero sin síntomas. Los pacientes añosos tienden a padecer más con cirrosis e insuficiencia hepática aguda en vez de crónica. De igual forma tienden a tener concentraciones más altas de ALT y de creatinina; empero, el curso de la enfermedad es más benigno en ellos con respuesta completa al tratamiento y mejor pronóstico.

La mayoría de los pacientes tiene síntomas leves y algunos cursan de forma subclínica. En otros el diagnóstico será fortuito por alteración de las pruebas de función hepática.

Existe una subclasificación, antiguamente en tres tipos. En la actualidad se subdivide en dos tipos, según los anticuerpos coexistentes. La hepatitis autoinmune se subdivide en dos tipos conforme a los anticuerpos coexistentes:

- a. Hepatitis autoinmune tipo 1: ASMA (anticuerpos antimúsculo liso), ANA (anticuerpos antinucleares) o anti SLA LP (*anti soluble antigen liver pancreas*) con VPP 99%. Es la forma más frecuente de hepatitis autoinmunitaria (90%) que puede aparecer a cualquier edad.
- b. Hepatitis autoinmune tipo 2: LKM1 (anticuerpos *antiliver kidney microsome 1*), LC1 (*liver cytosol 1*), LKM3 (anticuerpos *antiliver kidney microsome 3*). Menos frecuente (10%). Es más frecuente durante la niñez o la adolescencia.

Los autoanticuerpos son el punto distintivo de la hepatitis autoinmune, aunque la mayoría no son específicos; 20% de los pacientes con hepatitis autoinmune son seronegativos.

Métodos del diagnóstico

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se establece con características clínicas y de laboratorio, y la exclusión de otros padecimientos que causan hepatitis y cirrosis. El procedimiento clínico consiste en la evaluación del consumo de alcohol, descartar hepatitis virales (incluida la hepatitis E y leishmaniasis) y el consumo de fármacos hepatotóxicos. Los estudios de laboratorio indispensables son: alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, albúmina, inmunoglobulina G y bilirrubina, anticuerpos (ANA, ASMA, anti-LKM1, anti-LC1). Excluir enfermedades hereditarias (hemocromatosis, Wilson y déficit de alfa1 antitripsina). El diagnóstico se basa en las anormalidades histológicas, características clínicas y de laboratorio, concentraciones elevadas de inmunoglobulinas y existencia de uno o más de los anticuerpos característicos. Hoy día se dispone de criterios diagnósticos para hepatitis autoinmunitaria que propuso un grupo internacional de expertos (Score, 1999) y Score simplificado (2008), el resultado del puntaje arroja un diagnóstico definitivo, o probable. **Cuadros 18.4 y 5**

Debe tomarse una biopsia hepática para poder establecer el diagnóstico y guiar la decisión terapéutica. Los datos histológicos clásicos son: hepatitis de interfase (el dato más característico) caracterizado por inflamación portal con infiltrado denso linfoplasmocitario, hepatitis lobular, hepatocitos en roseta, emperipolesis (penetración de una célula en otra célula de mayor tamaño) y perivenulitis. Pueden coexistir inflamación lobular, necrosis en puente y necrosis multi-acinar o centrolobulillar. Debido a que ninguno de los anteriores es patognomónico,

para definir la histología como “típica de hepatitis autoinmune” se crearon unos criterios por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune que requiere 2 de los 3 siguientes: 1) hepatitis linfocítica de interface, 2) emperipolesis y 3) rosetas hepatocelulares. En pacientes con insuficiencia hepática aguda por hepatitis autoinmune los datos histológicos predominantes son: perivenulitis central, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, con necrosis hepática masiva y folículos linfoides.

Los estudios de imagen tienen un rol limitado para el diagnóstico, se reservan para complicaciones de cirrosis y escrutinio de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, la elastografía se ha utilizado para monitorizar la progresión de la enfermedad (con tratamiento instaurado mayor a 6 meses), reportándose los siguientes valores de corte F2: >5.8 kPa, F3: >10.5 kPa y F4: >16 kPa. La resonancia magnética se utiliza como método no invasivo para la respuesta al tratamiento y la decisión de suspensión del mismo con cortes de F3: 4.1 kPa y F4: 4.5 kPa.

La hepatitis autoinmune puede asociarse con otras enfermedades en el paciente o familiares de primera línea, sobre todo: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, vitíligo, alopecia, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, lupus, Sjögren, enfermedad celiaca, polimiositis, enfermedad de Sweet, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, uveítis, entre otras. También se asocia con el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 con candidiasis mucocutánea, distrofia ectodérmica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison).

En la actualidad se recomienda el escrutinio de enfermedad tiroidea y enfermedad celiaca en pacientes con hepatitis autoinmune. De igual forma debe descartarse un síndrome de sobreposición con colangitis biliar primaria en pacientes con cifras de fosfatasa alcalina mayor o igual a 2 veces el valor superior normal y gamaglutamil transferasa mayor o igual a 5 veces con coexistencia de anticuerpos anti-mitocondria (AMA) o lesiones evidentes en los conductos biliares (en la biopsia hepática). Si los anticuerpos antimitocondria resultan negativos se solicitará colangiorresonancia para descartar sobreposición con colangitis esclerosante primaria.

Cuadro 18.4. Puntaje simplificado HAI (IAHG 2008).

Parámetro	Valor	Score
ANA o ASMA	≥1:40	+1
ANA o ASMA	≥1:80	+2
LKM1	≥1:40	+2
SLA/LP	cualquier nivel	+2
IgG o concentraciones de gamaglobulinas	>nivel superior normal	+1
	>1.1 nivel superior normal	+2
Histología hepática	Compatible con HAI	+1
	Típica de HAI	+2
	No típica	0
Ausencia de hepatitis virales	No	0
	Si	+2

HAI definitiva ≥7 ; HAI probable ≥6.

Tratamiento

Existen indicaciones absolutas y relativas para el inicio del tratamiento inmunosupresor. El tratamiento puede ser con prednisona en monoterapia o prednisona y azatioprina. La decisión del tratamiento dependerá de las contraindicaciones

Cuadro 18.5. Criterios diagnósticos para HAI del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune 1999.

Género	Femenino	+2	HLA	DR3 o DR4	+1
FA: AST(ALT)	>3	-2	Enfermedades autoinmunitarias	Tiroiditis, colitis, otras	+2
Concentración IgG (LSN)	<1.5	+2	Otros marcadores	Anti SLA, anti actina, antiLC1, pANCA	+2
ANA,ASMA, LKM1	>2	+3	Datos histológicos	Hepatitis de interfase	+3
AMA	1.5-2 1-1.5 <1	+2	Respuesta al tratamiento	Plasmocitos	+1
Virus	>1:80	+1	Puntaje pretratamiento	Rosetas	-5
Medicamentos	1:80	0	Puntaje postratamiento	Ninguno	-3
Alcohol	1:40	+3		Cambios biliares	+2
	<1:40	+2		Completa	+3
	Positivo	+1		Recaída	>15
	Positivo	0		Diagnóstico definitivo	10-15
	Negativo	4		Diagnóstico probable	>17
	Si	-3		Diagnóstico definitivo	12-17
	No	+3		Diagnóstico probable	
	<25g/día	-4			
	>60g/día	+1			
		+2			
		-2			

o efectos secundarios de los medicamentos. Las indicaciones absolutas de inicio del tratamiento son: transam más de 10 veces el límite superior normal (LSN) o más de 5 veces el límite superior normal asociado con IgG más 2 LSN, histología de necrosis en puente o multiacinar, o síntomas incapacitantes. Las indicaciones relativas incluyen: aumento de transaminasas o IgG superior al límite más alto, pero inferior a los criterios precedentes, hepatitis de interface, asociada con fatiga, artralgia, ictericia. El no dar tratamiento a esta enfermedad lleva a insuficiencia hepática y muerte en los primeros cinco años del diagnóstico en la mayoría de los pacientes. El tratamiento adecuado de esta enfermedad tiene excelente pronóstico con buena supervivencia y calidad de vida. Los objetivos del tratamiento son: inducir la remisión completa definida por normalización de aminotransferasas y de IgG a los seis meses y mantener la misma posteriormente.

Inducción a la remisión

Normalización de transaminasas y concentraciones de IgG, el tiempo que tarda varía pero aproximadamente es de 6 meses, solo dos tercios de pacientes logran la remisión bioquímica completa lo que detiene el avance de fibrosis y permite su regresión. Los esteroides se mantienen como el medicamento de elección. Existen dos esquemas de tratamiento diferentes según las distintas asociaciones (AASLD y EASL): AASLD recomienda en adultos prednisona en monoterapia a dosis de 40 a 60 mg al día

(disminución gradual cada 2 semanas con dosis de mantenimiento de 20 mg al día) o tratamiento combinado con prednisona 20 a 40 mg/día (disminución gradual cada 2 semanas con dosis de mantenimiento de 10 mg al día) y azatioprina (1 a 2 mg/kg/día). En niños semg/día enda prednisona 1 a 2 mg/kg, máximo 60 mg/día con o sin azatioprina 1 a 2 mg/kg/día. Las guías europeas prefieren prednisona en monoterapia en pacientes con ictericia y enfermedad descompensada.

El esquema recomendado por las Guías Europeas indica: dosis de prednisona 0.5 a 1 mg/kg/día durante dos semanas (disminuyendo 10 mg por semana) y a la tercera semana (siempre y cuando la bilirrubina total sea menor de 6 mg/dL) agregar azatioprina (1a2 mg/kg/día, se inicia con 1 mg/kg/día y aumentando a 2 mg/kg/día a partir de la semana 5), con disminución gradual semanal o cada 2 semanas de la prednisona a 10 mg/semana hasta 20 mg en la semana 6 y, posteriormente, 15 mg durante 2 semanas, 12.5 mg durante 2 semanas, desde la semana 10 dejar en 10 mg, con reducción a 7.5 mg/día si las transaminasas permanecen normales, y posteriormente tres meses después (si persiste mejoría de transaminasas) bajar a 5 mg/día. Siempre manteniendo la azatioprina a dosis 1 a 2 mg/kg/día. También puede indicarse budesonida (9 mg/día durante dos semanas y, posteriormente, 6 mg/día por lo menos durante dos semanas, con disminución gradual), como alternativa a la prednisona en pacientes sin cirrosis, sobre todo en niños y adolescentes. La respuesta a esteroides suele ser rápida, con disminución de transaminasas a 7 días de inicio y de bilirrubinas con mejoría del INR.

La IgG tiene vida media más larga, por lo que tarda más tiempo en disminuir. Se definió por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune como no respuesta: insuficiencia para disminuir en más del 50% ALT en cuatro semanas. En cuanto se observe respuesta favorable la dosis de esteroide debe titularse en reducciones de 5 mg cada semana hasta tomar 10 mg al día y conseguir la respuesta completa.

Se ha probado la budesonida como alternativa por su efecto de primer paso en hígado a dosis de 9 mg al día y menos efectos secundarios de: acné, osteoporosis, ganancia de peso y cara en luna llena. Tiene una respuesta más tardía y con titulaciones de dosis más complicadas debido a menos flexibilidad disponible; por lo tanto no es el esteroide de elección.

Mantenimiento

Para la mayoría de pacientes se logra con azatioprina 1-2mg/kg/día como monoterapia o en combinación con dosis bajas de esteroide. Si se logra la respuesta bioquímica completa, la dosis se va disminuyendo cada 1-2 semanas hasta la más baja posible y los esteroides de preferencia se suspenden. Solo 10-20% de pacientes logran dejar los medicamentos de forma segura. El éxito del retiro del tratamiento se pronostica con respuesta bioquímica completa por más de dos años en monoterapia con ALT normales e IgG menor de 12 g/L.

Respuesta insuficiente

ALT o IgG elevadas luego de más de seis meses de tratamiento

Sin respuesta

Que disminuya menos del 50% ALT y aspartato aminotransferasa en 4 semanas luego de iniciar el tratamiento.

En los pacientes sin respuesta se recomienda el tratamiento con dosis altas de prednisona en monoterapia (100 mg al día) o tratamiento doble con azatioprina en dosis altas (150 mg al día), reconsiderar el diagnóstico y verificar el apego al tratamiento. Si se confirma el diagnóstico y tiene mala respuesta a las altas dosis de esteroides y MELD mayor de 40 enviar al paciente a un centro de trasplantes.

Medicamentos de segunda y tercera línea

Alternativo: ciclosporina 3 a 5 mg/kg/día, tacrolimus 3 a 5 mg cada 12 horas, mofetil micofenolato 750 a 1000 mg cada 12 h, infliximab 5 mg/kg/día cada 2 a 8 semanas o trasplante hepático ortotópico

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad crónica mediada por HLA tipo II, principalmente linfocitos T CD4, asociada con la respuesta de linfocitos B mediante la secreción de gammaglobulinas.

Existen dos tipos de hepatitis autoinmunitaria clasificada según el tipo de anticuerpos existentes; el tipo 1 es el más frecuente (90%).

El diagnóstico se fundamenta en la existencia de anticuerpos, elevación de la IgG, ausencia de medicamentos hepatotóxicos, de hepatitis virales e histología compatible con hepatitis autoinmune.

El tratamiento consiste en monoterapia con prednisona o esquema doble con prednisona asociada con azatioprina.

Se recomienda la aplicación de la vacuna contra hepatitis A y B, y vacunación anual para influenza.

en caso de insuficiencia hepática aguda. En pacientes con respuesta incompleta dejar la azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día y prednisona 5 a 10 mg/día y reconsiderar la biopsia hepática en 12 a 18 meses.

Medicamentos de tercera línea solo se consideran experimentales y su aplicación es en centros de referencia.

Existen nuevos y potenciales terapias en estudio para el tratamiento de estos pacientes entre ellos: anti CD20, anti-BAFF, anti-CD40, Efgartigimod, inhibición de receptores del fosfato de esfingosina, antiTNF alfa, anti-IL6, anti-IL12, anti-IL17, anti-IL-21, anti-IL-23, anti-BLys, Tofacitinib (inhibidor JAK3 IL-2), Baricitinib (Inhibidor JAK1/2, IL-6), Pracinicib (Inhibidor JAK2 IL-23), Filotinib (Inhibidor JAK1 IFN-alfa), Upadacitinib (inhibidor JAK1), entre otros. Estas moléculas se encuentran en evaluación, por lo que su prescripción no está recomendada en las guías internacionales. Todos los pacientes con cirrosis y hepatitis autoinmune deben seguir las mismas guías de hipertensión portal y carcinoma hepatocelular que las otras causas de cirrosis. El trasplante hepático está indicado en cirrosis descompensada con MELD mayor de 16, insuficiencia del tratamiento médico, hepatitis autoinmune fulminante y carcinoma hepatocelular. Se han descrito factores que predicen la necesidad de trasplante hepático en pacientes con HAI, por ejemplo: insuficiencia de respuesta bioquímica y serológica completas con la inmunosupresión. Otros factores de riesgo son: insuficiencia de mostrar mejoría en

parámetros de laboratorios dos semanas posteriores al inicio de esteroides, déficit de vitamina D, raza negra, insuficiencia a normalizar pruebas de función hepática a 36 meses del tratamiento.

La supervivencia postrasplante es excelente, de 78% a 5 años. La recurrencia de hepatitis autoinmunitaria en el injerto es alta, aproximadamente en 50% de los pacientes en los primeros 5 años. Algunos autores recomiendan el mantenimiento de dosis bajas de prednisona a largo plazo, además de los otros inmunosupresores prescritos en el trasplante (tacrolimus y micofenolato). Sin embargo, en las guías recientes de la AASLD se describe que los corticosteroides pueden suspenderse de forma gradual, pero los pacientes deben vigilarse de forma estrecha. De igual manera, no se recomiendan inmunosupresores en dosis altas en estos pacientes.

En pacientes con respuesta incompleta dejar la azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día y prednisona 5-10 mg al día y reconsiderar la biopsia hepática en 12 a 18 meses.

Todos los pacientes con cirrosis y hepatitis autoinmune deben apegarse a las mismas guías de seguimiento para hipertensión portal y carcinoma hepatocelular que las otras causas de cirrosis. El trasplante hepático está indicado en cirrosis descompensada con MELD mayor de 15, insuficiencia del tratamiento médico, hepatitis autoinmune fulminante y carcinoma hepatocelular. Se han descrito factores que predicen la necesidad de trasplante hepático en pacientes con HAI entre ellos el más importante es la insuficiencia a completar una respuesta bioquímica y serológica con la inmunosupresión.

Otros factores de riesgo son: insuficiencia de mejoría en parámetros de laboratorios dos semanas posteriores al inicio de esteroides, déficit de vitamina D, raza negra, insuficiencia a normalizar pruebas de función hepática a 36 meses del tratamiento. Se llega al trasplante en aproximadamente 4 al 6% de pacientes. La supervivencia postrasplante es excelente, de 78% a 5 años posterior al trasplante. La recurrencia de la hepatitis autoinmune en el injerto es alta, de 8-12% de pacientes en el primer año y 36-68% luego de 5 años.

Algunos autores recomiendan el mantenimiento de dosis bajas de prednisona a largo plazo, además de los otros inmunosupresores prescritos en el trasplante (tacrolimus y micofenolato). Sin embargo, en las guías recientes de la AASLD se describe que los esteroides pueden suspenderse de forma gradual pero los pacientes deben vigilarse estrechamente para recurrencia de hepatitis autoinmune. De igual manera, no se recomienda la inmunosupresión a dosis más alta para estos pacientes.

Prevención

En pacientes con hepatitis autoinmune se recomienda aplicar la vacuna contra el virus de la hepatitis A y B, y la anual de influenza; además de las vacunas según la guía de la CDC por país y viajes. En pacientes trasplantados por hepatitis autoinmunitaria la recidiva es de 23% a 26 meses. Casi siempre sobreviene 12 meses después del trasplante hepático ortotópico.

Colangitis biliar primaria

**NAYERI REYES SAAVEDRA,
CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO**

La colangitis biliar primaria es una enfermedad crónica autoinmune marcada por anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) en 90-95% de individuos y un daño característico de destrucción de conductos biliares mediado por linfocitos T que puede llevar a cirrosis e insuficiencia hepática sin tratamiento. Su inicio parece deberse a la combinación de factores genéticos, ambientales y epigenéticos.

Es una enfermedad crónica y progresiva, cuya prevalencia varía según las poblaciones; se estima entre 19 a 402 casos por millón de habitantes, es más frecuente en mujeres. Últimamente se ha demostrado más prevalencia en hombres que en años anteriores con un ratio cerca de 4-6 mujeres por cada hombre, con diagnóstico tardío en ellos, menos respuesta bioquímica al tratamiento, rápida progresión a cirrosis y riesgo mayor de carcinoma hepatocelular. Puede afectar a cualquier etnia y raza, aunque los datos recabados han sido mayoritariamente en pacientes caucásicos. La incidencia y prevalencia aumentan con la edad con un pico entre 60-79 años.

Circunstancias del diagnóstico

La relación genética se explica debido a que hay 63% de concordancia en gemelos idénticos, riesgo relativo de 9.13-10.5 en familiares de primer grado y fuerte relación con variantes HLA. El mimetismo molecular entre los ácidos lipóicos, antígenos exógenos y xenobióticos explica la pérdida de tolerancia a las células biliares epiteliales que caracteriza esta complicación.

Los estadios histológicos predicen la supervivencia, se calcula que la evolución por estadios de fibrosis es de uno cada 1.5 a 2 años, calculándose la cirrosis hepática en 50% de pacientes a 4 años, de los cuales únicamente 20% se mantienen com-

pensados. De igual forma se calcula que el avance en pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico disminuye a 13% versus 49% de los pacientes sin tratamiento.

Los síntomas más frecuentes al inicio son: fatiga (80%) y el más incapacitante; prurito (20 a 70%) asociado con alteración del sueño, depresión, aislamiento, y automutilación; y dolor abdominal en el cuadrante superior derecho (17%). Un tercio de pacientes permanecen asintomáticos por varios años. Existen enfermedades autoinmunes relacionadas estrechamente con la colangitis biliar primaria: síndrome de Sjögren (3.5-73%), síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasias), esclerosis sistémica (1.4-12.3%), artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Se asocia, además, con enfermedad metabólica ósea, dislipidemia y deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

Métodos de diagnóstico

La exploración física de pacientes en estadios tempranos puede ser normal, aunque en algunas ocasiones puede observarse hepatomegalia, xantomas y xantelasmas, y signos de rascado (escoriaciones). En estadios avanzados pueden encontrarse datos clínicos de cirrosis hepática (telangiectasias faciales, circulación venosa colateral, ascitis, esplenomegalia, edema de miembros inferiores). De igual forma en estos pacientes puede manifestarse una hiperpigmentación de la piel debida al aumento en los depósitos de melanina.

El diagnóstico se basa en la coexistencia de, al menos, dos de los siguientes tres criterios: 1) colestasis crónica (por tiempo mayor a 6 meses) con elevación de fosfatasa alcalina (generalmente mayor o igual a 1.5 a 2 veces el valor superior normal y gamaglutamil transferasa mayor a 3 a 5 veces el valor superior normal), 2) anticuerpos antimitocondria (90-95% de los casos) o antinucleares (ANA) específicos (gp210 o sp100); 30% de pacientes con CPB y 50% de pacientes AMA-negativos y (3) datos histopatológicos de colangitis no supurativa con destrucción de pequeños conductos biliares (que no es necesaria, excepto en pacientes con AMA negativos y ANA no específicos o para descartar síndrome de sobreposición). De igual manera, la colangitis biliar primaria se asocia con una elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas (sobre todo IgM), y puede haber una elevación leve de transaminasas.

Debe sospecharse un síndrome de sobreposición en pacientes con ALT mayores a cinco veces el valor superior normal. En estos pacientes deben solicitar-

La colangitis biliar primaria es una enfermedad crónica autoinmune, colestásica y progresiva caracterizada por la coexistencia de anticuerpos específicos que ocasionan ductopenia por destrucción.

El diagnóstico se basa en la existencia de colestasis intrahepática crónica asociada con anticuerpos antimitocondriales $\geq 1:40$ o antinucleares específicos (gp210 o sp100).

La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico si hay anticuerpos positivos.

El tratamiento de primera línea es ácido ursodesoxicólico a la dosis de 13 a 15 mg/kg/día en dosis única o en 2 a 3 tomas. La respuesta al tratamiento deberá evaluarse a los 6, 12 y/o 24 meses de tratamiento mediante los diversos criterios de respuesta.

La prescripción preventiva de ácido ursodesoxicólico posterior al trasplante hepático demostró, en un estudio reciente, la disminución de la recurrencia de la colangitis biliar primaria postrasplante (post-THO), así como una mejor supervivencia, aunque todavía no es un tratamiento recomendado por guías posterior a THO. Podría considerarse para disminuir la recurrencia de la colangitis biliar primaria.

se los anticuerpos específicos de HAI, así como la toma de una biopsia hepática para el diagnóstico.

Los datos histológicos característicos en estos pacientes son: colangitis crónica no supurativa de conductos interlobulillares y septales, con cambios inflamatorios y necrosis, conocida como "lesión biliar florida". El infiltrado inflamatorio consiste, principalmente, de células plasmáticas, macrófagos, polimorfonucleares y eosinófilos; puede haber granulomas epiteloideas. De igual forma, se ha descrito ductopenia secundaria, descrita como menos de 50% de los conductos biliares existentes en los espacios porta. La estadificación histológica de "Ludwig" consta de: estadio I (inflamación portal con o sin lesión biliar florida confinada a las triadas portales), estadio II (extensión de las lesiones hacia hepatitis de interfase, existe necrosis y apoptosis celular, separación de hepatocitos por células inflamatorias), estadio III (distorsión de la arquitectura hepática con numerosos septos fibrosos) y estadio IV (cirrosis hepática con nódulos de regeneración).

Estratificación del riesgo

La evaluación del avance de la enfermedad debe hacerse de forma trimestral mediante pruebas de función hepática. Las concentraciones de fosfatasa alcalina son un marcador confiable asociado con pronóstico, mortalidad y mayor supervivencia sin trasplante. Deberán practicarse cada seis meses, además de las pruebas de función hepática, citometría hemática completa, tiempo de protrombina, perfil de lípidos, y anualmente la elastografía, perfil tiroideo, medición de 25-OH vitamina D sérica y de otras vitaminas liposolubles (A, E, K), osteodensitometría (cada 2 años dependiendo del resultado inicial).

La elastografía se utiliza como un marcador de fibrosis en enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con colangitis biliar primaria menor de 6.5 kPa o mayor de 11 kPa discrimina entre ausencia o existencia de fibrosis avanzada, de igual forma un incremento de más de 2.1 kPa/año se asocia con 8.4 veces más riesgo de desenlaces adversos.

La coexistencia de F3-F4 al diagnóstico es un factor predictivo independiente de pobre supervivencia sin trasplante (HR 2.85) aún con respuesta bioquímica al UDCA documentada.

Deberá iniciarse betabloqueador en pacientes con datos de hipertensión portal clínicamente significativa. En pacientes con cirrosis hepática este seguimiento deberá acompañarse del indicado por guías para pacientes con cirrosis hepática (AASLD y EASL) con ultrasonido hepático semestral con o sin medición de la alfafetoproteína sérica.

En la actualidad se cuenta con puntajes de evaluación del avance y supervivencia de estos pacientes (Mayo score CBP, GLOBE y UK-PBC), así como puntajes de respuesta al tratamiento con UDCA. Los puntajes de Mayo y GLOBE deben calcularse periódicamente para evaluar la supervivencia de estos pacientes y evaluar la necesidad de referirlos a un centro de trasplante hepático. Deberá referirse al paciente a un centro de trasplante hepático cuando experimente un evento de descompensación, puntaje de MELD superior o igual a 15, una bilirrubina total superior de 6 mg/dL (AASLD) o superior a 3 mg/dL (EASL), un puntaje de Mayo superior a 7.8 y/o prurito intratable.

Tratamiento

El tratamiento se basa en el ácido ursodesoxicólico a una dosis de 13 a 15 mg/kg/día en una sola toma o dividido en dos o tres tomas al día. No se ha observado beneficio con dosis mayores. Es importante recordar que la colestiramina, así como otros secuestradores de ácidos biliares, y algunos

antiácidos, interfieren con la absorción del ácido ursodesoxicólico, por lo mismo es decisivo que su administración esté separada de otro tratamiento, por lo menos 60 minutos antes o 4 horas después. La dosis no necesita ajustarse a la función hepática o renal. La respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico debe evaluarse a los 6, 12 o 24 meses del tratamiento mediante los diversos criterios de respuesta (**Cuadro 18.6**) que predicen, de igual forma, la supervivencia sin trasplante. Se ha desarrollado un *score* de respuesta al ácido ursodesoxicólico por la UK-PBC y el grupo de estudio italiano de CBP para identificar a pacientes con alto riesgo de insuficiencia a la monoterapia con ácido ursodesoxicólico porque hasta 40% de ellos no se benefician de éste. La falta de repuesta al ácido ursodesoxicólico, o la respuesta subóptima, se han observado como el principal factor predictivo de CHC (HR 3.44). La supervivencia con ácido ursodesoxicólico comparada con la opción sin tratamiento a 5, 10 y 15 años es, aproximadamente, de 90, 78% y 66%, respectivamente en comparación con 79, 59 y 32%.

- Debe suspenderse el hábito tabáquico y disminuir o tratar las infecciones urinarias de repetición porque son factores que aceleran el avance de la colangitis biliar primaria.

Cuadro 18.6. Criterios de respuesta bioquímica al UDCA en CBP.

Escala	Tiempo de tratamiento	Respuesta si...
Ehime	6 meses	Disminución de la GGT \geq 70% o GGT \leq x1 N
Rochester	6 meses	Disminución de la FA a \leq 2 N o puntaje de Mayo \leq 4.5
Barcelona	12 meses	FA \leq 1N o disminución \geq 40%
Paris I (2009)	12 meses	FA \leq 3N y AST \leq 2N y bilirrubina total \leq 1mg/dL
Rotterdam (2009)	12 meses	Bilirrubina total \leq 1mg/dL y/o albumina normal
Toronto (2010)	24 meses	FA \leq 1.67 N
Paris II (2011)	12 meses	FA \leq 1.5N ó AST \leq 1.5N ó bilirrubina total \leq 1mg/dL
Rochester II	12 meses	FA < 2 N
GLOBE	12 meses	Edad al momento basal. Bilirrubina, FA, albúmina y plaquetas al año.
UK-PBC	12 meses	Albúmina y plaquetas al momento basal. Bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST al año

Alternativas de tratamiento en caso de intolerancia o falta de respuesta a un año al ácido ursodesoxicólico

- **Ácido obeticólico** (aprobado en 2016) se agrega al tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Se inicia con una dosis de 5 mg al día (durante 6 meses), posteriormente puede incrementarse a 10 mg al día según la respuesta. Este medicamento se inicia asociado con el ácido ursodesoxicólico cuando no hay respuesta con este último a un año, según los criterios de respuesta París, Barcelona, Rotterdam o Toronto. Este tratamiento no debe indicarse a pacientes con cirrosis hepática Child Pugh B o C, descompensada, antecedente de descompensación o hipertensión portal. Se valora su respuesta con los criterios de POISE. Efectos secundarios: prurito dosis dependiente, disminución de HDL y aumento de LDL.
- **Bezafibrato** 400 mg/día, igualmente se da de forma conjunta con el ácido ursodesoxicólico. Un estudio reciente demostró que la adición de bezafibrato al tratamiento estándar con ácido ursodesoxicólico mejora el puntaje de GLOBE y UK-PBC a un año de tratamiento, así como el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, especialmente en los que se encuentran en estadios tempranos. Las guías solo lo consideran como una alternativa no aprobada para el tratamiento de pacientes con colangitis biliar primaria con mala respuesta al tratamiento con CBP.
- **Budesonida** (6 a 9 mg/día) junto con ácido ursodesoxicólico es superior a la monoterapia con ácido ursodesoxicólico. No se recomienda en pacientes con cirrosis o hipertensión portal.
- **Fármacos en desarrollo:** Seladelpar y elafibránor en fase III (agonistas PPAR δ).

Tratamiento de las complicaciones

Fatiga. Deben descartarse causas secundarias de fatiga. Posteriormente pueden indicarse inhibidores de la recaptura de serotonina o estimulantes, como modafinilo; no obstante, se han demostrado sin efecto para CPB, modafinilo puede considerarse en pacientes con somnolencia diurna o trastornos del sueño a una dosis de (100 a 200 mg al día).

Prurito. Debe indicarse una estrategia escalonada, primero medidas higiénicas: evitar ropa apretada o confeccionada con lana, aplicarse cremas hidratantes (alcanfor, capsicina, polidocanol, urea o mentol) continuamente, evitar el baño con agua caliente

(de preferencia tomar el baño con agua fría o tibia) y evitar los detergentes abrasivos.

El fármaco indicado de primera línea es la colestiramina (4 a 16 g al día), 4 g al día con aumento progresivo a 4 g cada 8 horas; máximo 16 g al día; recordar que su toma debe de ser separada de la toma del ácido ursodesoxicólico (una hora antes o cuatro horas después de la toma del ácido ursodesoxicólico), así como 20 minutos antes de las comidas. De igual forma se ha observado disminución del prurito con el bezafibrato (400 mg al día). Segunda línea: se puede indicar la rifampicina a dosis de 150 a 300 mg dos veces al día; no se recomienda en pacientes con bilirrubina total superior a 2.5 mg/dL.

En caso de indicar rifampicina debe hacerse un monitoreo estrecho de las pruebas de función hepática y tener cuidado con las interacciones con otros medicamentos. Tercera línea: gabapentina 300 a 3600 mg al día o pregabalina 25 a 600 mg al día. Cuarta y quinta línea: ante el fracaso de las anteriores puede prescribirse naltrexona a dosis inicial de 12.5 mg al día con aumento progresivo (cada 3 a 7 días) de 12.5 mg hasta que disminuya el prurito con dosis máxima de 50 mg al día. La sertralina a dosis de 50 a 100 mg al día (iniciando con una dosis de 25 a 50 mg mg al día con un aumento progresivo) y clorfeniramina 4 mg al día al acostarse.

Síndrome de Sicca. Iniciar lágrimas y saliva artificiales, se consideran de elección por su seguridad y bajo costo, dulces de menta o chicle también pueden aumentar la producción de saliva en casos leves. Para casos moderados-severos se deberá tratar en conjunto con el oftalmólogo, quien podrá indicar ciclosporina o liftegrast gotas oftálmicas, que han demostrado su efectividad. Para xerostomía y disfagia severa podrá utilizarse pilocarpina o cevimelina con recomendaciones de higiene oral óptima.

Osteoporosis y osteopenia. Deberá practicarse una densitometría ósea basal y, posteriormente, cada 2 años. A todas las mujeres peri y posmenopáusicas se les deberá iniciar un tratamiento con calcio 1,000 a 1,200 mg al día asociado con vitamina D 800 a 1,000 UI al día. En pacientes con osteoporosis deberán descartarse las vórices esofágicas. En caso de no padecerlas se podrá iniciar un tratamiento con alendronato por vía oral 70 mg de forma semanal. Si el paciente tiene vórices esofágicas deberá optarse por un bisfosfonato de aplicación intravenosa, porque la vía oral aumenta el riesgo de sangrado y de eventos esofágicos (OR 1.86).

Dislipidemia. En pacientes con elevación de LDL y alto riesgo aterogénico (o cardiovascular) se podrá iniciar un tratamiento hipolipemiente, de preferencia con estatinas.

- En mujeres, el tratamiento concomitante con anticonceptivos orales puede agravar el prurito.
- La recurrencia de la colangitis biliar primaria posterior al trasplante hepático es frecuente (9-61%). Un estudio reciente demostró que el tratamiento preventivo con ácido ursodesoxicólico, posterior al trasplante hepático, disminuyó la recurrencia de la colangitis biliar primaria, la pérdida del injerto, la muerte relacionada con el hígado y la mortalidad en general. Se encontró que el tratamiento combinado de ciclosporina asociada con ácido ursodesoxicólico preventivo se asoció con menor riesgo de recurrencia y mortalidad.

Colangitis esclerosante primaria y colangitis esclerosante asociada a IgG4

JONATHAN AGUIRRE VALADEZ

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad hepática crónica, caracterizada por la inflamación persistente, destrucción y fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos, que llevan a la formación de múltiples estenosis biliares multifocales sin asociarse una causa específica (de ahí el término “primaria”). Es una enfermedad mediada por autoinmunidad, progresiva, que pertenece al grupo de enfermedades colestásicas, que conduce a cirrosis hepática e hipertensión portal. Se asocia, con frecuencia, con enfermedad inflamatoria intestinal (50 a 80% de pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen colitis ulcerosa y 5% de pacientes con colitis ulcerosa tienen colangitis esclerosante primaria), 70 a 80% de los pacientes tienen ambos padecimientos, con ello el aumento del riesgo de padecer cáncer de colon, vía biliar y vesícula biliar. El 60 a 70% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria son hombres, sobre todo en la tercera a cuarta décadas de la vida.

La evolución de la colangitis esclerosante primaria es variable, con una supervivencia después del diagnóstico y sin tratamiento (trasplante hepático) de 12 a 18 años. Existen dos variables de la colangitis esclerosante primaria: conductos grandes (“clásica” hallazgos típicos en estudios de imagen, afecta completamente al árbol biliar y representa al 90% de las colangitis esclerosantes primarias) y conductos pequeños (diagnóstico por cuadro clínico compatible, más una biopsia hepática porque la imagen no muestra alteración de la vía biliar).

Circunstancias del diagnóstico

Las manifestaciones clínicas y el avance de la enfermedad pueden variar, dependiendo del subtipo de colangitis esclerosante primaria. La enfermedad se sospecha (sin ser específico) por alteración persistente de la bioquímica hepática, con tipo de patrón colestásico. La variedad de conductos pequeños afecta al 5% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria y puede evolucionar a colangitis esclerosante primaria clásica. En ambos casos, la mayoría de pacientes son asintomáticos, aunque puede manifestarse con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o prurito; ocasionalmente el cuadro inicial puede ser el de una colangitis aguda, con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, ictericia y fiebre. Siempre deben excluirse las causas secundarias que se asocian con colangitis esclerosante (véase más adelante). Un dato muy importante es que como se mencionó, la mayoría de los casos van de la mano con la enfermedad inflamatoria intestinal (50-80%), por lo que pueden existir cuadros de diarrea persistente, dolor abdominal, evacuaciones con sangre y obstrucción intestinal.

Otra variante es el síndrome de sobreposición, donde la colangitis esclerosante primaria se manifiesta, conjuntamente con hepatitis autoinmune; afecta a 5% de los adultos con colangitis esclerosante primaria. Durante el tratamiento de un paciente con posible colangitis esclerosante primaria deben tenerse en cuenta, en el diagnóstico diferencial, las enfermedades que condicionan colangitis esclerosante secundaria (véase más adelante). Estas enfermedades dan imágenes radiológicas similares a la colangitis esclerosante primaria, pero no se asocian con enfermedad inflamatoria intestinal. Además, coexisten los datos de la enfermedad asociada que condiciona la afección del árbol biliar (colangiopatía del enfermo crítico, colangiopatía por VIH, histiocitosis X, mastocitosis, IgG4 [Inmunoglobulina G4], etc.).

Alrededor del 10 al 22% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen aumento de las concentraciones séricas de la IgG4 y esto podría asociarse con peor pronóstico que en pacientes con valores normales (avance del daño más rápido y necesidad de trasplante hepático más pronta). Esta situación no debe confundirse con otra entidad bien caracterizada donde existe afección sistémica, concentraciones séricas muy elevadas de la IgG4 (colangitis esclerosante asociada con IgG4) e infiltración linfoplasmocitaria que afecta al páncreas y a los conductos biliares, sin enfermedad inflamatoria intestinal y con muy buena respuesta a los glucocorticosteroides.

La fisiopatología se desconoce, pero se han descrito asociaciones genóticas en la población con colangitis esclerosante primaria. La explicación más aceptada es inmunológica en pacientes genéticamente predispuestos.

Métodos de diagnóstico

Cuadro clínico. La mitad de los pacientes permanece asintomática al diagnóstico, que se establece con base en la alteración de las pruebas de función hepática con patrón colestásico. Los signos más frecuentes al diagnóstico son (mayormente asintomáticos): ictericia, hepato y esplenomegalia. La franca afectación de la vía biliar puede manifestarse como: dolor abdominal, prurito, ictericia y fatiga. Algunos pacientes pueden tener datos francos de colangitis infecciosa. Debido a su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal, los pacientes pueden tener diarrea, hematoquecia o rectorragia. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria mueren más que la población general (4 veces más), las principales causas de muerte son: colangiocarcinoma, insuficiencia hepática crónica, complicaciones asociadas con el trasplante y cáncer colorrectal.

Alteraciones bioquímica. Las pruebas de función hepática se alteran con patrón colestásico, con predominio de la elevación de la fosfatasa alcalina (en 95%) y la gammaglutamil transpeptidasa (GGT). Las concentraciones de las aminotransferasas suelen estar elevadas, no más de 2 a 3 veces del límite superior (la elevación mayor de estos límites puede sugerir hepatitis autoinmune). Las concentraciones de bilirrubinas en suero suelen ser normales al comienzo de la enfermedad, pero su elevación debe llamar la atención del clínico porque suele asociarse con el avance de la enfermedad hepática (dato de insuficiencia hepática), coledocolitiasis o la aparición de alguna neoplasia en la vía biliar. Se puede encontrar positividad de autoanticuerpos (anticuerpos anti nucleares en el 8-77%), los anticuerpos pANCA (por sus siglas en inglés peripheral antineutrophil cytoplasmic antibodies) se detectan en el 26-96% de los pacientes, carecen de especificidad. En todos los pacientes con diagnóstico de colangitis esclerosante primaria está indicada la medición de las concentraciones séricas de la IgG4.

El diagnóstico se basa en la asociación de cuatro signos

Cuadro clínico y alteraciones bioquímicas: colestasis con predominio de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl-transpeptidasa.

Radiológicos: los estudios de imagen de la vía biliar son los más importantes respecto del diagnóstico de este padecimiento. La colangiorresonancia magnética es el estudio no invasivo que permite evaluar adecuadamente la vía biliar y es el método de elección en la actualidad para el estudio ante la sospecha de este padecimiento.

Colangio resonancia magnética: tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 91% para el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. Detecta estenosis largas, múltiples, escalonadas (imagen de rosario) con dilataciones. Generalmente intra y extrahepáticas (menos de 10% son intrahepáticas y menos de 25% extrahepáticas). Aunque posteriormente se recomienda complementar el diagnóstico con refinancia magnética de hígado que permitirá evaluar el parénquima hepático de mejor forma, así como datos complementarios del grosor de la pared de la vía biliar e incluso datos indirectos de la hipertensión portal. Actualmente la elastografía hepática por resonancia magnética puede ser de utilidad complementaria (ante la realización de una colangio RM o una RM de hígado) para evaluar el grado de dureza hepática y con ello tener una mejor estadificación de la enfermedad. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el estudio invasivo que permite evaluar la vía biliar, toma de cepillado histológico (ante la sospecha de neoplasia), dilatación de la vía biliar y el tratamiento de la coledocolitiasis.

Histológicos. La biopsia hepática no es necesaria para establecer el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria; su mayor utilidad es en pacientes con alta sospecha de colangitis esclerosante primaria e imagen radiológica normal, donde se considera que el diagnóstico podría ser el de colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños (en el 5-10% de los casos de colangitis esclerosante primaria). La otra condición que amerita toma de biopsia hepática es cuando se considera síndrome de superposición. Las alteraciones morfológicas de las vías biliares en la biopsia son: colangitis fibrosa y obliterante, inflamación portal peribiliar, con fibrosis concéntrica periductal (“piel de cebolla”), atrofia de canales biliares sin fibrosis pericanalicular, reacción ductular y ductopenia. De 5 a 10% de las biopsias pueden resultar normales.

El diagnóstico de colangitis esclerosante primaria se establece con los hallazgos por imagen previamente descritos en ausencia de una causa secundaria y un patrón bioquímico colestásico. El estudio de imagen de elección es la colangio RM. En el caso del diagnóstico diferencial con colangiopatía esclerosante asociada a IgG4 se deben utilizar los criterios HISORT (como se verá más adelante), además se ha

propuesto que con el aumento de la pared de la vía biliar > 2.5 mm por resonancia magnética hepática podría ayudar a distinguir entre estas dos entidades (>2.5 mm para la colangitis esclerosante asociada a IgG4). La biopsia no es necesaria para el diagnóstico (solo ante la sospecha de afección de conductos pequeños, síndrome de sobreposición o cuando la causa no sea clara), la CPRE se debe realizar solo en caso de estenosis de la vía biliar que requieran toma de muestra (p ej. cepillado de la vía biliar) o en caso de que se considere alguna intervención terapéutica.

Una vez establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria es muy importante practicar una colonoscopia con toma de biopsias al azar para completar el procedimiento y diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal.

Diagnóstico diferencial

La colangitis esclerosante secundaria se caracteriza por un proceso de estenosis multifocal debido a causas identificables:

- Colangiocarcinoma
- Colangitis esclerosante asociada a IgG4
- Colangitis por isquemia o trauma (colangiopatía en el enfermo crítico)
- Colangiopatía post infección por SARS COV-2
- Coledocolitiasis
- Linfadenopatía hiliar
- Colangiopatía por VIH
- Cáncer del ámpula
- Pancreatitis crónica o aguda
- Várices del colédoco (biliopatía portal)
- Infestación biliar crónica (parásitos, ascariasis y otros)
- Atresia congénita de la vía biliar, quistes en el colédoco
- Colangitis piógena recurrente
- Mastocitosis sistémica
- Fármacos (quimioterapia intraarterial; colangiopatía post uso de Inhibidores de punto de control inmunitario)
- Histiocitosis X de Langerhan
- Colangitis eosinofílica

Colangitis asociada con IgG4 (colangitis esclerosante asociada con inmunoglobulina G4)

La colangitis asociada con IgG4 pertenece a un grupo de enfermedades fibroinflamatorias sistémicas asociada con concentraciones séricas elevadas de

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad inmunológica colestásica que afecta las vías biliares intra y extrahepáticas, caracterizada por inflamación y fibrosis de canales biliares que ocasionan estenosis multifocales. Se asocia en 50-80% de los casos con colitis ulcerosa crónica idiopática.

El diagnóstico de CEP es mediante la colestasis asociada con un estudio de imagen (de elección colangio resonancia magnética) en forma de rosario: dilataciones y estenosis de la vía biliar.

No existe tratamiento que modifique el curso de la enfermedad. Se puede sugerir la indicación de ácido ursodesoxicólico 17-23 mg/kg/día. La respuesta se valora a los 6 meses si se logra la normalización o la disminución mayor de 40% de la fosfatasa alcalina.

Deben tener un seguimiento estrecho, con colangiorresonancia de forma anual, en caso de estenosis dominante y Ca 19-9 mayor de 129 debe realizarse cepillado o hibridización fluorescente in situ (FISH) por la alta probabilidad de un colangiocarcinoma.

La colangitis esclerosante asociada a IgG4 requiere los criterios HISORT para considerar su diagnóstico. El tratamiento con esteroides produce una mejoría sumamente positiva.

IgG4 de patogénesis desconocida que afecta a la mayoría de órganos con capacidad secretora, es la segunda en frecuencia de las enfermedades del tracto gastrointestinal asociadas a IgG4 después de la pancreatitis autoinmune. La manifestación clínica de la colangitis asociada a IgG4 puede parecerse a la colangitis esclerosante primaria o, incluso, al colangiocarcinoma, con la mayoría de los casos con prurito por colestasis. La confusión e inexactitud del diagnóstico puede llevar a tratamientos innecesarios e intervenciones quirúrgicas con impacto clínico. En la actualidad no existe ningún examen diagnóstico exacto. Esta afección se diagnostica principalmente en hombres mayores (50-60 años) y se asocia, principalmente, con pancreatitis autoinmune tipo 1. Los pacientes suelen diagnosticarse con base en ciertos criterios HISORT:

1. **Histológico:** el contar con tejido biliar muestra infiltrado linfoplasmocitario, flebitis obliterativa, células plasmáticas IgG4+ (biopsia > 10 por campo amplificado o en tejido resecaado > 50 por campo amplificado)
2. **Imagen:** hallazgos de afección de la vía biliar (extrahepática, perihiliar o intrahepática) por

colangio-pancreato resonancia magnética, ultrasonido endoscópico o CPRE (colangiopancreatografía endoscopia retrógrada), las alteraciones descritas son: estenosis de la vía biliar con engrosamiento de la pared biliar mayor de 2.5 mm y ausencia de estenosis en los conductos cortos; fácilmente confundibles con lesiones malignas. El mayor sitio de lesión son estenosis distales del conducto biliar común. La localización de las lesiones permite identificar diferentes tipos de colangitis asociada a IgG4: Tipo 1: afección distal (64%); tipo 2: segmentaria y difusa, tipo 3: lesión biliar y estenosis distales del conductor biliar común y tipo 4: estenosis hiliar del conducto biliar común.

- 3. Serología.** El 80% de los pacientes con esta entidad tienen concentraciones elevadas de IgG4 en sangre (elevaciones mayores de cuatro veces por arriba del límite superior normal son patognomónicas de esta enfermedad); y elevaciones moderadas pueden encontrarse en los pacientes con colangitis esclerosante primaria; en pacientes con concentraciones entre 1.4 g/L y 2.8 g /L (dos veces del límite superior normal) el evaluar el radio IgG4/IgG1 con corte de 0.24 puede mejorar el valor predictivo positivo y especificidad para distinguir colangitis asociada a IgG4 y colangitis esclerosante primaria.
- 4. Otros órganos involucrados (asociados a IgG4).** La principal asociación es con pancreatitis autoinmune tipo 1 (mayor de 90%) y viceversa (30 a 60%), en este caso en estudios de imagen el páncreas puede parecer con aumento de sus dimensiones y forma de “salchicha” hipocogénico por ultrasonido, la grasa peripancreática con edema (halo) y estenosis del conducto pancreático principal; otros órganos involucrados son glándulas salivales, próstata, ganglios linfáticos.
- 5. Respuesta del tratamiento con glucocorticoides.** La primera línea de tratamiento son los glucocorticoides, prednisona a dosis de 30 a 40 mg diarios o su equivalente, la respuesta al tratamiento es dramáticamente positiva. En la mayoría de los casos existe mejoría clínica y bioquímica, los cambios por imagen se pueden observar dentro de las 2 a 4 semanas de tratamiento, lo que apoyaría al diagnóstico de esta entidad, y ayuda con el diagnóstico diferencial con colangitis esclerosante primaria y colangiocarcinoma.

Un diagnóstico definitivo de colangitis asociada a IgG4 (colangitis esclerosante asociada a IgG4) pue-

de asumirse cuando exista prueba histológica de tejido biliar o pancreático compatible; imagen típica de pancreatitis autoinmune y coexistan con concentraciones séricas elevadas de IgG4; la ausencia de respuesta clínico- bioquímica a un curso de esteroides debe cuestionar el diagnóstico.

Pronóstico y seguimiento

La historia natural de la colangitis esclerosante primaria es muy variable y difícil de predecir; pero en la mayoría de pacientes avanza a enfermedad hepática terminal y colangiocarcinoma. Se han identificado factores pronóstico (buen pronóstico: edad de inicio- jóvenes mejor pronóstico; sexo femenino; colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños, enfermedad de Crohn (vs CUCI); fosfatasa alcalina normal o medianamente elevada; mal pronóstico: compromiso extenso de la vía biliar; hipertensión portal, fibrosis avanzada o cirrosis e ictericia). Establecer un pronóstico actualmente no es posible aún con las variables identificadas.

Después del diagnóstico de colangitis esclerosante primaria: densitometría al diagnóstico (y posteriormente cada 2 a 4 años). Búsqueda intencionada de enfermedad inflamatoria intestinal (colonoscopia completa al diagnóstico de colangitis esclerosante primaria) y concentraciones de 25-OH vitamina D.

Las autoridades internacionales en el tema sugieren el seguimiento de la enfermedad (además de las necesarias para la evaluación de un potencial desarrollo de colangiocarcinoma) la elastografía hepática por transición (cada 2-3 años) como método no invasivo para evaluar la fibrosis hepática (teniendo en cuenta que la colestasis puede alterar el resultado) además de las recomendaciones que más adelante se plantean.

Cada 6 a 12 meses: pruebas de función hepática, examen clínico y colangio resonancia magnética. En la actualidad no re comienza el uso de CA19.9 de seguimiento aislado, se sugiere evaluarlo en el contexto del paciente y apoyarse en otros métodos diagnósticos.

Cada año debe practicarse (en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal): colonoscopia y cromoendoscopia con biopsias escalonadas, en aquellos sin enfermedad inflamatoria intestinal al diagnóstico se recomienda colonoscopia cada 5 años (biopsias colónicas aleatorias-escalonadas) o antes si hay síntomas gastrointestinales. Se recomienda que en todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria se realice un ultrasonido hepático para evaluar la vesícula biliar o evaluarla bien en la resonancia magnética.

Cada 2 a 4 años: densitometría ósea y medición de vitaminas liposolubles.

En caso de estenosis aislada o dominante: realizar CPRE con cepillado de la vía biliar y de contar con ello, hibridización fluorescente in situ (FISH) debido a que aumenta la probabilidad de detección de neoplasia de la vía biliar.

En caso de cirrosis hepática se sugiere vigilancia para tamizaje de carcinoma hepatocelular (cada 6 meses) y várices esofágicas de acuerdo con las guías internacionales (Baveno VII).

Subtipos de colangitis esclerosante primaria

Colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños. Imagen histológica de colangitis esclerosante primaria sin anormalidades radiológicas, evolucionan a colangitis esclerosante primaria. Criterios diagnósticos: colestasis, histología compatible, colangiografía normal, asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, ausencia de otras causas (sarcoidosis, colangitis biliar primaria, colangitis medicamentosa (amoxicilina con ácido clavulánico-visítase LiverTox).

Sobreposición de colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune. Criterios habituales: aumento de transaminasas mayor de 5 del límite superior normal. Anticuerpos antinucleares (ANAs), aumento de IgG mayor de 2N, anticuerpos antiSMA (anti músculo liso), en biopsia: lesiones inflamatorias periportales, con ruptura de la placa limitante, infiltrado plasmático y lobulares marcadas. La colangitis esclerosante primaria ha sido descrita como factor de resistencia al tratamiento de hepatitis autoinmunitaria.

Complicaciones de la colangitis esclerosante primaria

Estenosis en colangitis esclerosante primaria. La estenosis “relevantes o dominantes” se refiere a las estenosis de la vía biliar de alto grado que llevan a una alteración del funcionamiento hepático y que deben ser tributarias de tratamiento endoscópico.

Estenosis relevante. Una estenosis de alto grado demostrada por estudio de imagen, que afecta el conducto biliar común o conductos biliares intrahepáticos asociada a alteraciones de colestasis y/o colangitis bacteriana

Estenosis de alto grado (detectadas hasta en el 50% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria): estenosis de la vía biliar demostrada por estudio de imagen con más de 75% de reducción de la vía biliar comprometida, ya sea el conducto biliar común o la vía biliar intrahepática.

De encontrarse, siempre debe sospecharse una neoplasia de la vía biliar o colangiocarcinoma. En pacientes con estenosis de alto grado se sugiere el tratamiento endoscópico con dilatación sobre la colocación de stent (si se coloca será por periodos cortos, deben ser removidos entre 2 a 4 semanas después de su colocación, por riesgos de pancreatitis o colangitis bacterianas). En los pacientes con un procedimiento endoscópico de difícil el acceso debe considerarse el acceso percutáneo con colangiografía, con o sin colocación de stent o de un drenaje de derivación. Siempre debe realizarse un cepillado para citología. En los pacientes con colangitis de repetición se recomienda el tratamiento antibiótico profiláctico a largo plazo; y considerarlos para trasplante hepático.

Osteopenia-osteoporosis. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen mayor riesgo de tener pérdida de masa ósea y osteoporosis; se han reportado prevalencia del 11-15% para osteoporosis y del 40% para osteopenia. No existe un tratamiento específico para el daño óseo asociado con colangitis esclerosante primaria, suplementarse con vitamina D, calcio y ejercicio debe ser acorde a las recomendaciones hechas por las guías correspondientes. El riesgo de fractura debe ser evaluado usando la densitometría ósea y la calculadora de FRAX.

Enfermedad inflamatoria intestinal. De los pacientes con colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal 86% tiene colitis ulcerosa y 7% enfermedad de Crohn. El riesgo de cáncer colorectal y displasia es mayor (aproximadamente 5 veces más) en comparación con la población con enfermedad inflamatoria intestinal sin colangitis esclerosante primaria.

Pólipos y cáncer de vesícula biliar en pacientes con colangitis esclerosante primaria. La prevalencia de litiasis vesicular es en 26% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria. La prevalencia de lesiones (pólipos) de vesícula en pacientes con colangitis esclerosante primaria es de 6%, en aproximadamente 46% son malignos. Se recomienda un ultrasonido anual para revisar la vesícula biliar y descartar pólipos en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Se recomienda realizar colecistectomía en pacientes con pólipos vesiculares mayores 8 mm de diámetro.

Colangiocarcinoma. Es la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con colangitis esclerosante primaria y se puede iniciar en cualquier estadio de la enfermedad. Los principales factores de riesgo de padecer un colangiocarcinoma es la edad mayor; sexo masculino y mayor duración de CUCI, enfermedad hepática avanzada; tabaquismo y alcohol.

Se debe sospechar en pacientes con colangitis esclerosante primaria con alteración de las pruebas de función hepática (aparición de hiperbilirrubinemia), alteración del estado general o aparición de estenosis dominante se aconseja descartar un colangiocarcinoma. Solicitar concentraciones de Ca 19-9 (comparar con los realizados anualmente) y colangiorresonancia magnética más colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con cepillado con sensibilidad limitada (43%) pero alta especificidad (97%), si se agrega la hibridización fluorescente in situ (FISH) la sensibilidad es del 68% y especificidad del 70%. Si se confirma el diagnóstico de colangiocarcinoma deberá realizarse el estadiaje correspondiente y tratar en consecuencia. El uso de ultrasonido endoscópico con aspirado con aguja fina ha demostrado utilidad en el diagnóstico del colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria donde los otros métodos han sido insuficientes; sino obstante, no está bien establecido si existe la posibilidad de siembra al momento de la biopsia, por lo que su uso no se ha estandarizado.

Cirrosis hepática. No se cuenta con alguna terapéutica actual que detenga el daño hepático en pacientes con colangitis esclerosante primaria y evite la cirrosis hepática. En el caso de síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune, el tratamiento con inmunosupresores podría retrasar este desenlace. El diagnóstico de cirrosis hepática se establece de forma tardía porque el paciente tiene alteraciones bioquímicas, imagen y/o clínica, que pueden sugerir o confirmar la hipertensión portal (ascitis, trombocitopenia, esplenomegalia, circulación colateral por ultrasonido, várices esofágicas, etc). Sin embargo, actualmente contamos con métodos no invasivos que pueden evaluar la rigidez hepática, los métodos bioquímicos y físicos (elastografía hepática) conciden en sus resultados, su evaluación en la población con colangitis esclerosante primaria se recomienda cada 2 a 3 años, a considerar la sobreestimación en casos de colestasis relevante. Las estrategias de escrutinio de descompensación hepática y su tratamiento son similares a otras causas de cirrosis, basadas en guías internacionales.

Tratamiento

En las últimas guías de tratamiento de pacientes con colangitis esclerosante primaria no se recomienda el ácido ursodesoxicólico porque solo tiene ventajas bioquímicas sin repercusión en la supervivencia. También hay estudios que apoyan su prescripción a dosis de 15 a 23 mg/kg/día, sin sobrepasar 28 mg/kg/día por el riesgo de efectos secundarios adversos importantes. Por lo tanto, es una alternativa que

puede, eventualmente, indicarse porque no existe ningún otro tratamiento para estos pacientes. En el caso de que la principal molestia sea el prurito, se recomienda el uso de colestiramina como primera línea, seguido de rifampicina y/o naltrexona. En mujeres embarazadas con colangitis esclerosante primaria está indicado el tratamiento con ácido ursodesoxicólico a dosis de 10 a 15 mg/kg para controlar o disminuir el prurito, y si no tienen hipertensión portal el parto puede ser eutócico.

El ácido obeticólico ha demostrado disminuir las concentraciones de fosfatasa alcalina; no obstante, como principal efecto adverso produce prurito (aprobado por la FDA para colangitis biliar primaria). Hace poco se evaluaron las estatinas para tratamiento de la colangitis esclerosante primaria, su indicación junto con el de la azatioprina ha sugerido una disminución del riesgo de mortalidad y de necesidad de trasplante; estos resultados requieren de estudios de mejor calidad para poder concluir su uso benéfico.

En pacientes con colangitis de repetición se recomienda el tratamiento antibiótico profiláctico a largo plazo (y puede ser una indicación para trasplante hepático).

En el tratamiento de pacientes con estenosis de “alto grado” de la vía biliar, se debe discutir el caso con todo el equipo multidisciplinario (hepatólogo, endoscopista y radiólogos); se recomienda la dilatación de la vía biliar sobre la colocación de stents, siempre se debe hacer la evaluación histológica de la estenosis dominante y descartar por todos los métodos un colangiocarcinoma (se recomienda la indicación de antibióticos profilácticos en el tratamiento invasivo por CPRE de la vía biliar de estos pacientes).

En pacientes con síndrome de sobreposición o colangitis esclerosante asociada a IgG4 pueden prescribirse glucocorticoides u otros inmunosupresores.

Se recomienda realizar colecistectomía en pacientes con colangitis esclerosante primaria y pólipos vesiculares mayores o iguales a 8 mm o pólipos más pequeños que han mostrado crecimiento durante el seguimiento; esto en virtud del riesgo de neoplasia.

Trasplante hepático

Es el tratamiento de elección para las hepatopatías descompensadas (cirrosis hepática más la aparición de alguna o varias descompensaciones, ascitis, ictericia, encefalopatía, etc). En el caso de la colangitis esclerosante primaria la supervivencia a cinco años posterior al trasplante es del 80 al 85%. La indicación de realizar esta medida tera-

péutica en la población con colangitis esclerosante primaria es el grado de daño de la gravedad de la hepatopatía (MELD mayor de 15), también existe la posibilidad de considerar al trasplante hepático si el paciente ha tenido más de dos episodios de bacteremia-colangitis o más de un episodio de sepsis. También puede considerarse el trasplante hepático si existe cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (dentro de los criterios de Milán) o si se diagnostica un colangiocarcinoma perihiliar menor de 3 cm de diámetro, sin evidencia de lesiones metastásicas (que lleve tratamiento protocolizado en alguna institución aprobada para ello, p. ej. protocolo Clínica Mayo) y, por último, en casos de prurito intratable, recientemente se acepta considerar trasplante hepático si existe displasia en tejido biliar confirmado por citología. La recurrencia de la colangitis esclerosante primaria posterior al trasplante es de 20% a 5 años.

Colestasis intrahepática hereditaria

CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

Conjunto de enfermedades hereditarias, autosómicas recesivas (o dominante en el caso del síndrome de Alagille) ocasionadas por la mutación de diferentes genes que codifican a diversas proteínas de transporte hepatobiliar de localización canalicular que provocan colestasis en las benignas recurrentes, sin progresión a cirrosis y evolución benigna, y en las progresivas familiares evolución a cirrosis hepática.

Colestasis intrahepática benigna recurrente (BRIC)

La colestasis intrahepática benigna recurrente es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva (BRIC 1: mutación del gen ATP8B1 FIC1 cromosoma 18q2122; BRIC 2: mutación del gen ABCB11, alteración de la función del transportador BSEP) caracterizada por ataques intermitentes de colestasis, prurito e ictericia que no evolucionan a daño hepático, pueden iniciarse a cualquier edad (casi siempre antes de los 20 años) y durar desde 2 semanas hasta 18 meses (promedio 3 meses). La duración entre cada episodio es en promedio un ataque cada 2 años. Los principales síntomas son prurito (como pródromo) y posteriormente ictericia 2 a 4 semanas después del inicio del prurito; algunos pacientes no resultan con prurito y en algunos otros la ictericia puede ser casi imperceptible. Otros síntomas menos frecuentes son: astenia, adinamia, náuseas,

anorexia y, en raras ocasiones, artralgias y lesiones cutáneas (urticaria o rash eritematoso). En algunos casos puede haber esteatorrea por malabsorción de grasas, por la colestasis con consecuente pérdida de peso.

Se han descrito algunos factores precipitantes de ataques, entre ellos, la temporada (diciembre y primavera), embarazo, anticonceptivos. La alteración de las pruebas de función hepática se caracteriza por elevación de la fosfatasa alcalina mayor de 2N, elevación de la bilirrubina que puede ser leve, pero ir hasta 10N con predominio de bilirrubina directa. La gamma glutamil transpeptidasa y el colesterol permanecen sin alteración, así como las globulinas y la albúmina. Las transaminasas pueden encontrarse normales o con una ligera elevación.

La concentración de los ácidos biliares se ve alterada de igual forma, con un aumento de la concentración de ácidos biliares hidrofóbicos con elevación de ácidos biliares primarios cólico y quenodeoxicólico, así como del secundario desoxicólico. En periodos libres de síntomas la química sanguínea es normal. La histología durante los ataques demuestra colestasis centrolobulillar, con canaliculos dilatados, degeneración pericentral de hepatocitos, necrosis hepatocitaria, infiltración focal de células mononucleares con inflamación portal, proliferación colangiolar y regeneración ductular.

El diagnóstico se establece mediante los siguientes criterios: 2 episodios de ictericia con periodos libres de síntomas de más de 6 meses, laboratorios característicos de colestasis intrahepática (con GGT normal o muy ligeramente elevada), prurito severo, datos histológicos, imagen de colangiorresonancia normal y ausencia de ingesta de medicamentos o factores asociados con colestasis. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la colestasis intrahepática progresiva familiar, así como otras causas. La BRIC se caracteriza por episodios libres de síntomas de duración de al menos seis meses, sin ningún medicamento u alteración de conductos biliares.

El tratamiento es básicamente sintomático y para limitar la duración de los ataques. Para el prurito puede recomendarse el mismo tratamiento indicado para la colangitis biliar primaria. En caso de malabsorción de vitaminas liposolubles puede indicarse una dieta baja en grasas, con ácidos grasos de cadena corta, suplementación de vitaminas liposolubles y de enzimas pancreáticas. El ácido ursodesoxicólico puede indicarse porque disminuye la toxicidad de la acumulación de ácidos biliares a la misma dosis prescrita para colangitis biliar primaria 13 a 15 mg/kg/día. La naturaleza benigna de la BRIC remite espontáneamente y no tiene evolución a cirrosis hepática.

Colestasis intrahepática progresiva familiar

Enfermedades colestásicas raras (1/50,000 a 1/100,000 nacimientos) autosómicas recesivas que afectan, predominantemente, a niños, y que evolucionan a insuficiencia hepática. Se clasificó en tres tipos y recientemente se describió el cuarto tipo relacionado con la mutación del gen que codifica para las proteínas de adhesión.

Por lo general, en la colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 1 y tipo 2 los síntomas aparecen en los primeros meses de vida; en cambio, en el tipo 3 aparecen en la infancia tardía, la adolescencia o en adultos jóvenes. Las principales manifestaciones son: prurito, colestasis e ictericia. La gamma glutamil transpeptidasa es normal en el tipo 1 y 2, y elevada en el tipo 3. El tipo 4 tiene un amplio espectro de presentación y el tipo 5 suele evolucionar rápidamente con elevación de la alfa-fetoproteína. El tipo 6 es raro y se manifiesta con colestasis aisladas, con disfunción microvellositaria intestinal o con ambas.

Colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 1 (PFIC1) (ATP8B1)

Es una enfermedad hepática autosómica recesiva, conocida también como enfermedad de Byler o colestasis familiar de Greenland-Eskimo, que afecta al gen ATP8B1 del cromosoma 18q2122, que altera la codificación de proteínas transportadoras de la formación de bilis, principalmente la proteína FIC1 ATPasa de fosfatidil serina y fosfatidil etanolamina (transportadores aminofosfolípidos dependientes de ATP). Estos transportadores transmembrana dependientes de ATP se conocen como transportadores aminofosfolípidos o “flipasas”. Las “flipasas” translocan los fosfolípidos de la parte externa, al citoplasma, las “floppases” remueven los fosfolípidos afuera (dirección contraria). La localización de esta proteína es canalicular (hepatocito), pero también se expresa en colangiocitos, intestino y páncreas.

Circunstancias del diagnóstico

Esta enfermedad se caracteriza por episodios recurrentes y progresivos de ictericia que se vuelven permanentes, con prurito severo. Es un padecimiento que evoluciona a la severidad, ocasiona cirrosis y muerte entre la primera y segunda décadas de la vida. El primer brote de ictericia aparece antes del año de edad, generalmente antes de los seis meses (casi siempre inician a ≤ 3 meses en 76% de los casos). Los pacientes tienen, de igual forma, retraso importante del crecimiento, malabsorción y prurito. En un estudio de Pawlikowska y su grupo encontraron que los pacientes con PFIC1, 12% te-

nían enfermedad pancreática, 46% raquitismo, 31% pérdida auditiva, 90% déficit de desarrollo, 85% retraso en el desarrollo (percentila menor de 3), peso bajo 56%. Estos pacientes pueden también manifestar resistencia a la hormona paratiroidea, neumonía y diarrea crónica.

Métodos de diagnóstico

En las pruebas de función hepática hay elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales, con gamma glutamil transpeptidasa normal, bajas concentraciones de ácido quenodesoxicólico (38 mM), las transaminasas 1.5 a 2 veces el límite superior normal, fosfatasa alcalina elevada con valores promedios de 851 UI/L, albúmina baja, bilirrubina total elevada en promedio 6.5 mg/dL, bilirrubina directa promedio 3.4 mg/dL. Prueba del cloro en sudor elevado en 15% de los pacientes. El colangiograma y toda la imagenología hepática son normales. La biopsia hepática muestra hepatocitos con balonamiento leve y colestasis canalicular. La transformación de células gigantes es poco frecuente, fibrosis portal y lobular sin proliferación ductular. Esta mutación también se encuentra en otros órganos: intestino, páncreas y riñón. Por lo tanto, los pacientes pueden tener diarrea acuosa, pancreatitis, insuficiencia pancreática y otras manifestaciones que no se resuelven con el trasplante hepático.

Tratamiento

Puede iniciarse con ácido ursodesoxicólico (dosis en niños 600 mg/m² por día) con respuesta en aproximadamente 38% de los pacientes durante una duración promedio de 7 a 9 años. Cuando los pacientes tienen cirrosis el único tratamiento es el trasplante hepático. La principal indicación de éste es la colestasis severa. En algunos pacientes puede indicarse rifampicina (dosis de 5mg/kg/día) para tratar el prurito. Otros tratamientos para el prurito son la colestiramina (dosis 2 g cada 12 horas), naltrexona (dosis de 0.25 a 5 mg/kg/día) y sertralina (dosis 1 mg/kg/día). La mitad de los pacientes trasplantados tiene diarrea posterior al trasplante, con alto riesgo de esteatosis hepática en el injerto. En estos casos puede indicarse una derivación biliodigestiva para proteger el injerto. Debido a la actuación del FIC1 en varios tejidos, el trasplante hepático no cura la deficiencia del FIC1.

Colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 2 (PFIC2) (BSEP)

También se conoce como síndrome de Byler. Es una enfermedad autosómica recesiva por mutación del

gen ABCB11 del cromosoma 2q24, que codifica la proteína BSEP (proteína canalicular dependiente de ATP excretora de sales biliares). La alteración en esta proteína desequilibra la secreción de sales biliares de los hepatocitos hacia los canaliculos biliares y da lugar a la acumulación de bilis en el interior de los hepatocitos.

Circunstancias del diagnóstico

Estos pacientes tienen ictericia de muy rápida evolución, de aparición antes de los seis meses, casi siempre en la etapa neonatal o lactantes menores, con prurito severo. Las concentraciones de gamma glutamil transpeptidasa y colesterol son normales. La diferencia con el PFIC1 es que esta enfermedad es más severa, con ictericia permanente y rápida evolución hacia cirrosis e insuficiencia hepática. También se ha reportado colelitiasis en algunos pacientes. La edad promedio de inicio de los síntomas es a los dos meses, de ≤ 1 mes en 44% y ≤ 3 meses en 72% de los casos. La manifestación principal es el prurito severo en todos los pacientes, con hepatomegalia en 97% y esplenomegalia en 41%. La ictericia permanece siempre en 47% de los pacientes, asociada con datos clínicos de déficit de vitaminas, sobre todo raquitismo (vitamina D) y sangrado (vitamina K) en 3 y 8% de los pacientes, respectivamente. No tienen manifestaciones extrahepáticas en comparación con PFIC1.

Métodos de diagnóstico

Las pruebas de función hepática muestran transaminasas elevadas en 5 a 6 veces el límite superior normal. La gamma glutamil transpeptidasa permanece normal, la albúmina baja o normal, la bilirrubina total promedio 6 a 7 mg/dL (4.77 mg/dL hasta 28 mg/dL), ácidos biliares altos. La biopsia hepática muestra colestasis, principalmente canalicular y zonal, colestasis en los hepatocitos con balonización. La transformación de células gigantes es común y persiste durante toda la infancia, perivenular, pericelular y fibrosis periportal con evolución a cirrosis, colangiopatía leve, conductos biliares interlobulares normales, no muestra proliferación ductular. La arquitectura es más perturbada que en el PFIC1, con más inflamación y fibrosis portal y lobular, con gran transformación de células gigantes, además de tinción inmunohistoquímica para BSEP negativa.

La cirrosis e insuficiencia hepática ocurre en los primeros años de la vida. El mayor transportador canalicular de ácidos biliares es el BSEP (ABCB11), que es el “*bile salt export pump*” (BSEP). Se han descrito casos de “aparición tardía” causados por mutaciones bialélicas del gen ABCB11, que aparecen luego

La colestasis intrahepática progresiva familiar agrupa varias enfermedades hereditarias autosómicas recesivas debidas a la mutación de diferentes transportadores hepatobiliares canaliculares, cuya progresión y gravedad es diferente dependiendo de la penetrancia y el tipo de mutación, así como en algunos tipos de mutaciones con síntomas extrahepáticos.

Los principales diagnósticos diferenciales a considerar son: defectos de la síntesis de ácidos biliares, síndrome de colestasis artrogriposis-disfunción renal, colestasis relacionada con la disfunción enzimática de la ubiquitina-carboxilo-terminal hidrolasa 53 (USP53), síndrome de Alagille, déficit de citrina por mutación del SLC25A13, síndrome neonatal de colangitis-ictiosis esclerosante.

Estos pacientes deben vacunarse contra virus hepatotropos de forma imperativa.

de la tercera década, algunos de ellos necesitaron de todas formas, a pesar de la manifestación tardía, trasplante hepático. La función ideal del BSEP es por lo menos un 25%; por lo tanto, puede haber pacientes con una deficiencia parcial del BSEP, con alguna de las copias de las mutaciones, lo que podría derivar en una enfermedad menos severa.

Tratamiento

Al igual que el PFIC 1 puede iniciarse tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) aunque la mayoría de los pacientes muestra poca respuesta, favorable en solo en 31% de ellos, con duración promedio de 8 años. Puede indicarse tratamiento con 4-fenilbutirato, o derivación biliar quirúrgica, con mejor tasa de respuesta que el UDCA. En ciertos pacientes puede indicarse tratamiento para el prurito con rifampicina. Cuando los pacientes padecen cirrosis el único tratamiento es el trasplante hepático. Las principales indicaciones de éste son: colestasis severa (42%), colestasis severa asociada con cirrosis (31%), ambas asociadas con hepatocarcinoma (26%). Estos pacientes, en comparación con quienes tienen PFIC 1 no experimentan manifestaciones extrahepáticas postrasplante hepático ortotópico. En ciertos pacientes puede indicarse tratamiento para el prurito con rifampicina. Los pacientes trasplantados pueden resultar con deficiencia de BSEP inducida por anticuerpos y requerir tratamiento con rituximab.

Colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 3 (PFIC3) (MDR3)

Es una enfermedad autosómica recesiva, del gen MDR3 (ABCB4) del cromosoma 7q21 de la membrana canalicular, ATP dependiente de la translocación de fosfatidilcolina hacia la bilis. La toxicidad es por el efecto detergente de las sales biliares que no están inactivadas por los fosfolípidos. Las mutaciones del MDR3 provocan la formación de bilis pobre en fosfatidilcolina. El MDR3 es una glicoproteína que secreta fosfolípidos, sobre todo fosfatidilcolina. Su alteración provoca la disminución en la excreción de fosfolípidos, esto ocasiona un daño en el epitelio biliar y el canalículo biliar. La alta concentración de ácidos biliares pobres en fosfatidilcolina hace la bilis tóxica para los hepatocitos y el epitelio del conducto biliar.

Circunstancias y métodos de diagnóstico

La variación fenotípica de esta enfermedad es remarkable e incluye formación de litos intrahepáticos (por desestabilización de las micelas de cristalización del colesterol), fibrosis biliar y colestasis intrahepática del embarazo. Los síntomas se inician en la infancia tardía, la adolescencia o en adultos jóvenes. Las principales manifestaciones son: prurito moderado, colestasis e ictericia.

Métodos de diagnóstico

El PFIC 3 se caracteriza por elevación de la gamma glutamil transpeptidasa. La composición de ácidos biliares primarios es alta, y la de la bilis tiene concentración de fosfolípidos baja. En la colestasis intrahepática del embarazo está justificada la búsqueda de la mutación MDR3, sobre todo si la gamma glutamil transpeptidasa está elevada. Estos pacientes tienen alto riesgo de hipertensión portal y sangrado gastrointestinal y llegan a insuficiencia hepática a edad más tardía. De igual forma, puede manifestarse como litiasis intrahepática.

La biopsia hepática muestra, en estadios tempranos, hepatitis colestásica con transformación de células gigantes, colangiopatía y daño progresivo de conductos biliares interlobulares. Además, puede haber daño hepatocitario con transformación de células gigantes, con colangitis fibrogénica e inflamación periportal, con una importante proliferación ductular. La citoqueratina 19 confirma la proliferación ductular. Diagnósticos diferenciales para PFIC 3 en pacientes con gamma glutamil-transpeptidasa alta y colangiorensonancia con conductos biliares normales son: síndrome de Alagille, déficit de A1AT, fibrosis quística, colangitis esclerosante de canales pequeños, colangitis autoinmunitaria y DILI.

Tratamiento

Con ácido ursodesoxicólico, puede indicarse rifampicina para prurito severo. En caso de colestasis que no mejora con el UDCA pueden practicarse derivaciones biliares y cuando el paciente tenga insuficiencia hepática el trasplante.

Colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 4 (PFIC4) (TJP2)

Se origina por la mutación del gen TJP2 (Tight Joint Protein 2) que codifica para la producción de proteínas de adhesión, principalmente Claudina y zona-occludens. Estos pacientes tienen síntomas por desorganización de las proteínas de adhesión, las cuales mantienen la unión célula-célula y se localizan en varios órganos, entre ellos sistema nervioso central, respiratorio, intestinal y hepático (en la membrana canalicular biliar).

La presentación clínica varía, puede ser anictérica o con ictericia recurrente; en algunos pacientes con prurito y esteatorrea. La mayoría reacciona favorablemente al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA). Los pacientes con mutación severa, con pérdida completa de la expresión de la proteína, tienen retraso en el crecimiento, prurito resistente e, incluso, evolucionan a insuficiencia hepática crónica con hipertensión portal y riesgo de carcinoma hepatocelular. Esta variante se manifiesta con colestasis con GGT normal o baja. Es necesaria la toma de una biopsia hepática para la realización de inmunohistoquímica para los diferentes transportadores para confirmación molecular del diagnóstico y del tipo de PFIC. Histológicamente el tipo 4 muestra colestasis canalicular, con transformación de células gigantes, necrosis de hepatocitos y cirrosis hepática. La atención multidisciplinaria con valoración nutricional con suplementación de vitaminas es muy importante. El tratamiento médico es principalmente con ácido ursodesoxicólico y puede indicarse rifampicina en caso de prurito severo, además de contemplar derivaciones biliares quirúrgicas hasta trasplante hepático. Estos pacientes tienen alto riesgo de carcinoma hepatocelular.

Colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 5 (PFIC5) (NR1H4)

Se origina por la deficiencia del FXR por mutación del gen NR1H4 localizado en el cromosoma 12q23. Es la variante menos frecuente. El FXR está involucrado en varios procesos moleculares entre ellos, la regulación del colesterol, de ácidos biliares y triglicéridos, como inductor de la síntesis del factor de crecimiento de fibroblasto-19 (FGF19), como in-

ductor de la transcripción del ABCB11 y la síntesis de BSEP, además de regular la síntesis de factores de coagulación mediante la activación de genes de fibrinógeno y cininógeno. Por todo lo previamente descrito, la PFIC5 ocasiona una coagulopatía de inicio temprano, así como una rápida progresión de la enfermedad hepática. La presentación clínica de esta mutación es mucho más severa, con coagulopatía e insuficiencia hepática a temprana edad (en los primeros meses del nacimiento), que habrá de requerir trasplante hepático en la infancia. Estos pacientes suelen tener elevación importante de la alfa-fetoproteína e INR. El problema con estos pequeños, posterior al trasplante, es la persistente mutación del FXR a nivel intestinal con disminución de la síntesis de FGF19 lo que ocasiona un aumento continuo de la síntesis de ácidos biliares a nivel hepático. Esta variante se acompaña de colestasis con GGT normal o baja, asociada con coagulopatía no respondedora a la infusión de vitamina K. Desde el punto de vista histológico el tipo 5 muestra colestasis canalicular, reacción ductular, con transformación de células gigantes de forma difusa y cirrosis hepática. Es importante atender las cuestiones de la nutrición con un grupo interdisciplinario que permita intentar el tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico, rifampicina para el prurito o inhibidores del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio. La mayoría de los pacientes requiere trasplante hepático a temprana edad.

Colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 6 (PFIC6) (MYO5B)

Se origina por la mutación del gen MYO5B localizado en el cromosoma 18q21.1, esencial para la polarización epitelial celular de varios órganos, entre ellas para mantener la polaridad de los enterocitos y de los colangiocitos, ocasionando un defecto en BSEP, ambas situaciones provocan por un lado diarrea y enfermedad colestásica. Existen diversos espectros clínicos de la enfermedad, dependiendo de la severidad de la mutación que puede manifestarse solo como colestasis aislada o severa, con disfunción canalicular y de enterocitos, con disfunción microvellositaria intestinal (MVID). La presentación clínica más frecuente es en niños con prurito, ictericia y hepatomegalia. Los pacientes con disfunción microvellositaria intestinal pueden llegar a requerir trasplante intestinal. Esta variante puede manifestarse de forma aislada con colestasis con GGT normal o baja idiopática. Histológicamente el tipo 6 muestra colestasis canalicular, reacción ductular, escasa transformación de células gigantes, y puede aparecer fibrosis portal o lobular. El tratamiento nutricional es parte básica de la suplementación

de vitaminas, además del tratamiento médico que es principalmente con UDCA y puede utilizarse colestiramina o rifampicina en caso de prurito severo, además de contemplar derivaciones biliares quirúrgicas hasta trasplante hepático e intestinal en caso de disfunción microvellositaria intestinal.

USP53 (USP53 proteína colocalizada con el TJP2) y LSR (Receptor Lipoestimulado de Lipoproteína): Recientemente descritas en pacientes pediátricos con colestasis con GGT normal.

Síndrome de Alagille (ALGS)

CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

El síndrome de Alagille es una enfermedad hereditaria multisistémica, autosómica dominante, con penetrancia variable, por defectos en la vía de señalización del Notch, que afecta múltiples órganos, también conocida como displasia arteriohepática, ocasionada por mutaciones en el gen JAG1 (20p11.2-20p12 que codifica al JAGGED1) tipo 1: 90-95%) o NOTCH2 (1p13 tipo 2: 1-5%). Descrito por primera vez en 1969, su prevalencia es de 1 caso por cada 70,000 recién nacidos, aunque se cree que esta cifra está subestimada. Su frecuencia se calcula en 1 por cada 30,000 nacimientos. La tasa de mortalidad alcanza el 10%. Se caracteriza por ductopenia y 3 de 5 características: colestasis, defectos cardíacos, anomalías esqueléticas, anomalías oculares y facies características (facies triangulares, hipertelorismo, ojos hundidos).

Circunstancias del diagnóstico

La mayoría de los pacientes manifiesta colestasis intrahepática neonatal que aparece, por lo general, en los primeros 3 meses de vida, con ictericia por hiperbilirrubinemia directa, asociada con prurito. La mayoría tiene retraso en el crecimiento, malabsorción de grasas, enfermedad ósea, déficit de vitamina D, prurito e hipercolesterolemia.

Existe una amplia gama de manifestaciones clínicas en los pacientes con síndrome de Alagille pero deben tener tres de los siguientes criterios (afectación de tres órganos o sistemas) para el diagnóstico: *Hepáticas* (se encuentran en todos los casos): colestasis, hiperbilirrubinemia conjugada, prurito, hipolucia, hipercolesterolemia, xantomas; defectos cardíacos (94% de los pacientes, SAG1: 100%, SAG2: 60%): estenosis pulmonar (67%), tetralogía de Fallot (12%), comunicación intraventricular o

estenosis aórtica (7%). Alteraciones esqueléticas: (SAG1:64%, SAG2:10%): columna con vértebras en alas de mariposa (vista en una radiografía anteroposterior 30-90% de los pacientes), osteoporosis, sinostosis radio-ulnar y alteraciones de las costillas y en algunas ocasiones hemivértebras, fusión de vértebras adyacentes o espina bífida oculta. Anormalidades oculares (SAG1: 64%, SAG2: 60 %): embriotoxón posterior (55-95% de los pacientes, con prominencia del anillo de Schwalbe en la unión del iris y la córnea), cambios periféricos corioretinianos, drusas del nervio óptico o distrofia macular; *facies características* (SAG1: 97%, SAG2:20%): ojos separados hundidos, nariz recta, plana y punta bulbosa, frente amplia, orejas prominentes, mentón puntiagudo, dando la apariencia de cara triangular; *Renales (más frecuentes con la mutación de NOTCH2)*: displasia renal (59%), quistes renales, acidosis tubular renal (10%), obstrucción urinaria con reflujo vesicoureteral (8%), hipertensión renovascular en 2-8%; en algunos casos. *Alteraciones vasculares*: hemorragia intracraneana por ruptura aneurismática (15%), estenosis carotídea, aneurismas de la cerebral media y de la basilar, enfermedad de Moyamoya, enfermedad vascular cerebral isquémica o hemorrágica, también puede haber dedos fusiformes y falanges distales de alguna forma hipoplásicas. *Crecimiento*: retraso significativo del crecimiento, *páncreas*: Insuficiencia pancreática hasta en 40% de los pacientes (algunos pacientes llegan a tener esteatorrea y alguna proporción resultará con diabetes mellitus insulino-dependiente), *dificultades de aprendizaje*: pueden tener retraso mental, retraso motor (hasta en 16%), *alteraciones endocrinológicas*: pueden padecer hipotiroidismo.

Métodos de diagnóstico

A estos pacientes deben practicárseles pruebas de función hepática, estudio de imagen hepático (preferentemente resonancia para descartar anomalía de los conductos biliares), una valoración de oftalmología, un ecocardiograma transtorácico, radiografía de columna anteroposterior, ultrasonido renal, coprológico (para descartar esteatorrea), análisis urinarios (para detectar acidosis tubular renal), resonancia magnética cerebral y una consulta genética.

Las pruebas de función hepática muestran colestasis, con elevación de la fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa, asociada con hiperbilirrubinemia con predominio de bilirrubina directa, e hipercolesterolemia (algunos pacientes pueden manifestar xantomas y xantelasmas), y aumento de

El síndrome de Alagille es una enfermedad colestásica, hereditaria, autosómica recesiva, debida a la mutación del gen JAG1 o NOTCH2, que ocasiona los defectos característicos de este síndrome: colestasis intrahepática, vértebras en alas de mariposa, facies características (frente amplia, nariz recta con punta bulbosa, cara triangular), estenosis pulmonar y embriotoxón posterior, entre otras.

El diagnóstico debe considerarse en neonatos e infantes con colestasis con GGT alta, sin alteración de los conductos biliares.

los ácidos biliares séricos. Se ha descrito que una bilirrubina sérica mayor de 3.8mg/dL, entre los 12 a 24 meses de edad, se asocia con mal pronóstico hepático y necesidad de trasplante hepático.

- Los estudios de imagen no muestran alteración de los conductos biliares.
- La biopsia hepática (no es imperativa) muestra ductopenia, inflamación portal (lo que podría confundirse en neonatos con atresia de vías biliares) y displasia arteriohepática, que es la manifestación clásica.

Si los pacientes reúnen tres o más criterios diagnósticos de Alagille, y la prueba de la mutación JAG1 es positiva se confirma el diagnóstico. Si es negativa debe aplicarse el test para NOTCH2 y si resulta positivo se confirma y si es negativo deben considerarse otros diagnósticos alternativos.

Diagnósticos diferenciales

- **Para la ductopenia**: déficit de alfa 1 antitripsina, fibrosis quística, colangitis esclerosante primaria, alteraciones mitocondriales, fibrosis hepática congénita, infecciones congénitas (sífilis, CMV, rubéola y hepatitis B), hepatitis autoinmune, hipopituitarismo, síndrome de Zellweger, síndrome Ivemark y síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- **Por colestasis**: atresia de vías biliares, sepsis, galactosemia, tirosinemia, quiste del colédoco, PFIC 1 y 2, síndrome de colestasis y disfunción artrogriposis, BRIC y colestasis noruega. Por alteraciones de la vasculatura pulmonar: síndromes de Noonan, Watson, William, Down y Leopard.

- El **embriotoxon** posterior puede observarse en 8 a 15% de la población general, así como en el síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba y el síndrome de Axenfeld-Rieger.

Tratamiento

En pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille deben evaluarse las malformaciones asociadas y dirigir el tratamiento a las malformaciones encontradas.

Es importante el tratamiento nutricional de estos pacientes con alimentos con triglicéridos de cadena media para facilitar la absorción, así como la suplementación de vitaminas liposolubles.

El tratamiento farmacológico se basa en el control del prurito, principalmente con colestiramina, o ácido ursodesoxicólico para promover la excreción de sales biliares. En pacientes con prurito resistente puede valorarse la cirugía de procedimientos de derivación biliar completa o parcial externa. No se recomienda la cirugía de Kasai o la portoenterostomía-hepática, puesto que tienden a agravar la evolución de la enfermedad.

Estos pacientes deben tener un seguimiento por los especialistas de las áreas de los órganos afectados; están contraindicados los ejercicios de contacto para evitar complicaciones secundarias.

El 15% de los pacientes tendrá colestasis progresiva asociada con insuficiencia hepática crónica que requiere trasplante hepático. Las indicaciones de trasplante hepático ortotópico incluyen: cirrosis hepática y sus complicaciones, colestasis severa con complicaciones asociadas (retraso en el crecimiento o prurito intratable) o xantomas que deforman, fracturas óseas debidas a enfermedad ósea intratable, carcinoma hepatocelular. Posterior al trasplante hepático la mejoría es muy rápida recuperando la curva de crecimiento en 90% de los casos con una supervivencia mayor a 80% a 5 años.

- Es imperativo que la atención sea multidisciplinaria.

Manifestaciones hepatobiliares de la enfermedad inflamatoria intestinal

CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

Las manifestaciones hepatobiliares son comunes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y pueden aparecer en cualquier momento durante el curso natural de la enfermedad. Su prevalencia al-

canza, incluso, 50%. Lo más frecuente es la esteatosis y lo más específico la colangitis esclerosante primaria. Otras manifestaciones menos frecuentes son colelitiasis, hepatitis granulomatosa, abscesos hepáticos, trombosis vascular, amiloidosis, entre otras.

El estudio de Fousekis y su grupo reportó que 1 de cada 4 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tenía algún tipo de manifestación hepatobiliar o pancreática. Valentino y colaboradores describieron que 16.3% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal manifestaron alteración de las pruebas de función hepática a un mes de seguimiento y que 58% la tuvieron a 150 meses de seguimiento.

La etiología de las manifestaciones extraintestinales, principalmente las hepáticas, podrían deberse a los cambios fisiológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal o secundarios al tratamiento utilizado; en este caso, el metotrexato y las tiopurinas conllevan el más alto riesgo de hepatotoxicidad.

Mecanismos

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por inflamación crónica y recurrente del conducto gastrointestinal. Las manifestaciones se clasifican: por fisiopatología común (asociación), como en el caso de la colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunitaria y hepatitis granulomatosa; por complicaciones directas de la enfermedad inflamatoria intestinal, como la trombosis porta y el absceso hepático, y secundaria a la inflamación crónica (amiloidosis); por complicaciones indirectas de los fármacos indicados para tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por alteraciones metabólicas ocasionadas por la EII como litiasis vesicular y esteatosis hepática.

En algunos casos suele haber alteraciones de las pruebas de función hepática (aumento de la fosfatasa alcalina o de transaminasas mayor de 2N) debido a un brote de colitis ulcerosa crónica inespecífica, o a un proceso infeccioso; cuando persisten deben sospecharse las causas mencionadas. **Figura 18.4**

Colangitis esclerosante primaria

Es una enfermedad inflamatoria, colestásica progresiva que causa estenosis fibroescleróticas y destrucción de conductos biliares. Se asocia predominantemente con la colitis ulcerosa crónica idiopática (76 a 90% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen enfermedad inflamatoria intestinal). La etiología es desconocida, aunque se han involucrado múltiples factores de susceptibilidad genética (HLA-DRB1*0301, HLA-B8, HLA-DRB3*0101),

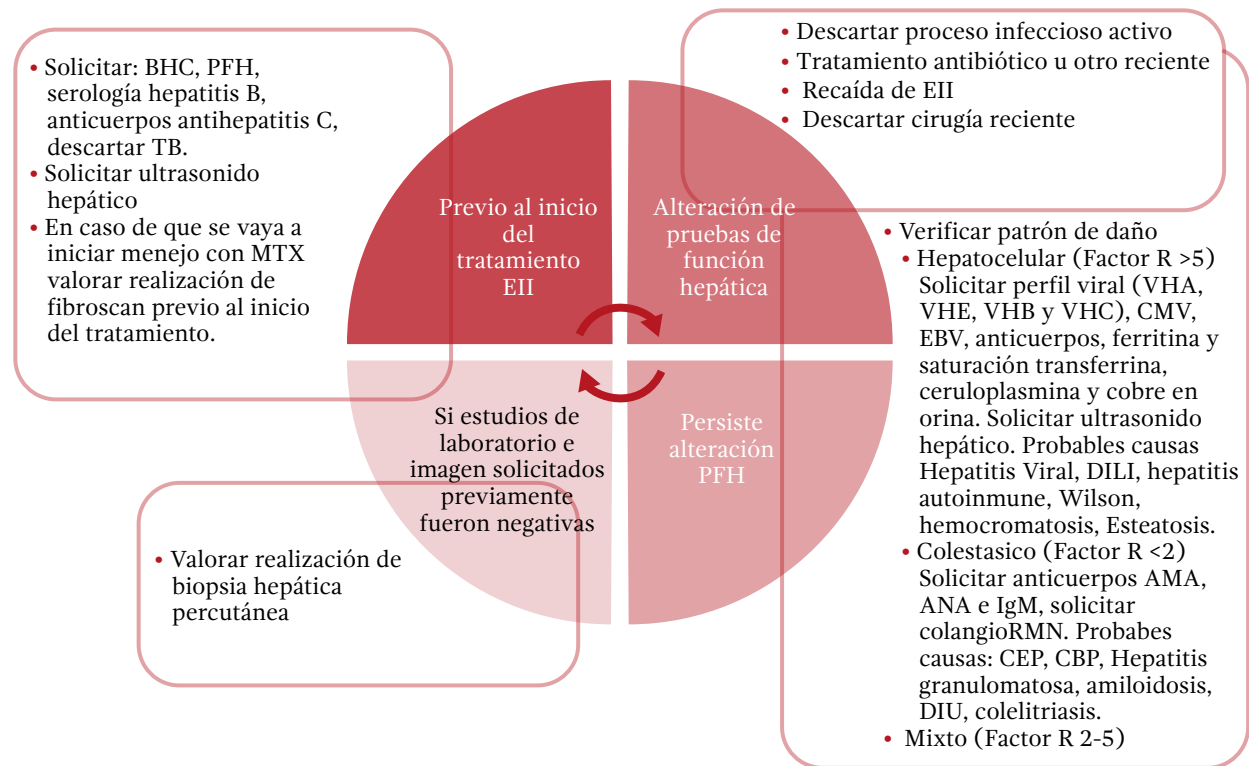


Figura 18.4. Procedimiento diagnóstico para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y alteración de pruebas de función hepática.

factores de alteración de la microbiota, de alteraciones en la regulación del transporte de bilis, así como probable bacteremia crónica.

Asociaciones

Colitis ulcerosa crónica idiopática. La colangitis esclerosante primaria se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal en dos tercios de los casos y entre la enfermedad inflamatoria intestinal su asociación es más frecuente con colitis ulcerosa crónica idiopática. La colitis ulcerosa crónica idiopática, asociada con colangitis esclerosante primaria, tiene las siguientes características: casi siempre se manifiesta como pancolitis (o colitis que sobrepasa el ángulo izquierdo en 90% de los casos) con afectación ileal frecuente, colitis ulcerosa crónica idiopática poco activa (indicación de esteroides u hospitalizaciones menos frecuentes que en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática, sin colangitis esclerosante primaria). En pacientes con colangitis esclerosante primaria (por el posible carácter asintomático de la colitis ulcerosa crónica idiopática) sistemáticamente debe hacerse una colonoscopia con biopsias. En pacientes con enfermedad de Crohn la asociación

con colangitis esclerosante primaria es rara. Cuando aparece es con enfermedad de Crohn de afectación cólica o ileocólica, que puede asociarse con colangitis esclerosante primaria de canales pequeños para cuyo diagnóstico es necesaria la toma de biopsia hepática.

Colangitis esclerosante primaria y cáncer de colon. El riesgo de cáncer de colon se multiplica x 5 en caso de colangitis esclerosante primaria. Se recomienda iniciar y practicar una colonoscopia con cromosondoscopia y biopsias escalonadas desde el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria asociada con enfermedad inflamatoria intestinal y una colonoscopia anual.

Tratamiento

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) puede iniciarse, aunque recientemente se ha visto que este tratamiento pudiera mejorar las pruebas de función hepática, parecería no mejorar la histología ni disminuir el riesgo de colangiocarcinoma, ni de cáncer de colon. Otros tratamientos están siendo estudiados para evaluar su eficacia. El trasplante

hepático es una opción efectiva, la enfermedad inflamatoria intestinal no modifica la supervivencia de los pacientes trasplantados por colangitis esclerosante primaria. El riesgo de recidiva de colangitis esclerosante primaria (20%) disminuye en los pacientes colectomizados. La colitis ulcerosa crónica idiopática puede iniciarse o activarse después del trasplante hepático ortotópico; por tanto, es necesaria una colonoscopia anual de vigilancia con cromoscopia, con biopsias escalonadas, en pacientes trasplantados y, en caso de displasia deberá practicarse una colectomía.

Tratamiento quirúrgico. Las várices periestomiales son las responsables de las hemorragias de tratamiento difícil, que pueden requerir una derivación portosistémica, o incluso trasplante hepático. Debe evitarse la ileostomía en pacientes con colangitis esclerosante primaria. En pacientes con anastomosis ileo-anal, el riesgo de pouchitis está aumentado cuando coexiste colangitis esclerosante primaria.

Colangitis esclerosante de canales pequeños

Enfermedad colestásica crónica con datos histológicos compatibles con colangitis esclerosante aunque con colangio-RMN normal. En pacientes con colestasis y colangio-RMN normal se recomienda la toma de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. Su asociación con enfermedad inflamatoria intestinal es frecuente (88%) lo mismo que con enfermedad de Crohn (22%). Tiene mejor pronóstico que la colangitis esclerosante primaria, aunque el 22% pudiera avanzar a ésta en un seguimiento de 8 años. No tiene riesgo de colangiocarcinoma excepto cuando evoluciona a colangitis esclerosante primaria.

Colangitis IgG4

Es una enfermedad fibroinflamatoria, casi siempre por ictericia obstructiva, difícil de diferenciar por imagen de la colangitis esclerosante primaria. Su diagnóstico se basa en la elevación de las concentraciones séricas de IgG4 y datos histopatológicos. Se ha reportado su asociación concomitante con colitis ulcerosa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn.

Colangiocarcinoma (ver capítulo)

Hepatitis autoinmune

Se manifiesta por elevación de las transaminasas, elevación de la inmunoglobulina G, anticuerpos séricos y datos compatibles por la biopsia hepática

(sin granulomas hepáticos). La frecuencia de la asociación de la hepatitis autoinmune con la enfermedad inflamatoria intestinal varía de 0.6 a 1.6%, en niños la asociación se ha descrito hasta en 18%. La hepatitis autoinmune también podría resultar secundaria al tratamiento con anti-TNF.

Hepatitis granulomatosa

Colestasis anictérica que puede observarse en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (casi siempre enfermedad de Crohn y excepcionalmente con colitis ulcerosa crónica idiopática), prevalencia menor de 1%, enfermedad generalmente asintomática, pero puede manifestarse por fiebre y hepatomegalia. La evolución a enfermedad hepática severa es excepcional. La mesalazina y la sulfasalazina pueden inducir hepatitis granulomatosa.

Complicaciones hepatobiliares directas de la enfermedad inflamatoria intestinal

Trombosis porta. Su prevalencia está aumentada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La prevalencia es de 0.17%. Las causas principales son: inflamación, infecciones, inmovilización y la afeción colónica extensa, cirugía y tabaquismo. De igual forma estos pacientes pueden tener alteraciones en la coagulación, incluida la elevación de los factores V y VIII, plaquetas y fibrinógeno, y disminución de la antitrombina III.

Abscesos hepáticos piógenos. Si bien es una complicación rara, aparece predominantemente en pacientes con enfermedad de Crohn. En caso de manifestaciones infecciosas en pacientes con enfermedad de Crohn se requiere una tomografía o un ultrasonido hepático. La infección es generalmente monomicrobiana (*Streptococcus milleri*, *Fusobacterium nucleatus*, *Bacteroides fragilis*, bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus*). Los factores de riesgo son diabetes mellitus, intervención endoscópica de drenaje de la vía biliar, cirugía abdominal, tratamiento a largo plazo con esteroides, enfermedad fistulizante, desnutrición, entre otros. Se requiere administración de antibióticos y en ocasiones pudiera ser necesario un drenaje percutáneo o quirúrgico.

Manifestaciones hepatobiliares por consecuencia indirecta de la enfermedad inflamatoria intestinal

Esteatosis hepática. Anomalía hepática más frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal. Afecta aproximadamente de 1.5 a 56% de los pacientes. Por lo general es asintomática. Genera pocas modifica-

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con padecimientos hepáticos por fisiopatología común con: colangitis esclerosante primaria o de canales pequeños, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y hepatitis granulomatosa.

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con afecciones directas o indirectas hepatobiliares que deben conocerse.

ciones de las pruebas de función hepática (aumenta la actividad de la gamma glutamil transpeptidasa de las transaminasas). Está correlacionado con el estado general del paciente y la severidad de la enfermedad inflamatoria intestinal (desnutrición; esteroides, nutrición parenteral) y el tratamiento (esteroides, metotrexato, amiodarona).

Litiasis biliar. La prevalencia de colelitiasis es más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn ileal y resección ileal, 11 a 34% y en 2.3% de los pacientes pediátricos; los pacientes con CUCI no tienen riesgo aumentado. Los cálculos se forman debido a la malabsorción de ácidos biliares (se crea una sobresaturación de colesterol en la bilis). Los factores de riesgo son: localización ileocolónica de la enfermedad de Crohn, duración de la enfermedad superior a 15 años, resección ileal extensa mayor a 30 cm, múltiples hospitalizaciones, nutrición parenteral total, frecuentes recaídas de la EC mayor a 3.

Amiloidosis hepática. Es una complicación crónica de enfermedades inflamatorias. La padecen menos del 1% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente en enfermedad de Crohn severa con complicaciones infecciosas y resección intestinal, 4.4 veces más frecuentes en afectación colónica es más frecuente en hombres. Datos clínicos de hepatomegalia con colestasis e hipertensión portal. El tratamiento consiste en controlar la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente para disminuir la inflamación sistémica y el amiloide A reactante en suero.

Budd-Chiari. Es la asociación de una trombofilia que siempre debe buscarse; se asocia más frecuentemente con colitis ulcerosa crónica idiopática.

Enfermedad vascular porto-sinusoidal. De la toma de anticonceptivos o azatioprina, genera una colestasis anictérica complicada de hipertensión portal.

Procedimiento diagnóstico

Ante anomalías de las pruebas de función hepática los exámenes complementarios que deben indicarse de primera intención son:

1. Virus hepatotropos (VHA, VHE, VHB, VHC) y valorar virus como CMV y EBV.
2. Medición sérica de inmunoglobulina G y M.
3. Anticuerpos (AMA, ANA, ASMA, antiLKM1, antiLC1).
4. Ultrasonido Doppler hepático.

En caso de aumento crónico de las transaminasas (\pm la gamma glutamil transpeptidasa) buscar:

1. Esteatosis.
2. Hepatitis autoinmune.
3. Toxicidad medicamentosa.

Los exámenes de segunda intención son la colangiografía magnética nuclear y la biopsia hepática.

Complicaciones hepáticas del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Corticosteroides. Esteatosis macrovesicular (NAFLD), hepatomegalia, la afección sintomática es rara. Genera igualmente un síndrome metabólico (resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, obesidad). Esto puede ocurrir algunas semanas después del inicio del tratamiento y es dosis dependiente.

Tiopurinas. Existen dos tiopurinas: azatioprina (AZA) y 6 mercaptopurina (6MCP). Estos medicamentos pueden ocasionar un aumento asintomático de transaminasas, que es frecuente. Los pacientes pueden cursar con algunas manifestaciones: colestasis, hepatitis mixta y más raramente hepatitis citolítica. También puede ocasionar afectaciones crónicas (que generalmente aparecen después de 1 a 5 años de iniciado el tratamiento) al endotelio vascular y ocasionar una dilatación sinusoidal tipo peliosis, enfermedad veno-oclusiva, hiperplasia nodular regenerativa. El diagnóstico es histológico y cursa con aumento de la gammaglutamil transpeptidasa y de la fosfatasa alcalina, y raramente aumento de transaminasas. Puede manifestarse por hipertensión portal, pero al contrario de la cirrosis no ocasiona insuficiencia hepatocelular.

- **Azatioprina.** Puede ocasionar hepatitis colestásicas y citolíticas, se han descrito las lesiones vasculares tipo hiperplasia nodular regenerativa (HNR), más frecuente en hombres y ocurre generalmente cuando el tratamiento con azatioprina dura más de 6 meses.

- **Mercaptopurina.** La prevalencia de hepatotoxicidad es del 3 al 10%, suele manifestarse en hombres y en quienes padecen enfermedad de Crohn puede ocasionar una colestasis o hepatitis mixta, incluso en 40% de los pacientes, y puede ocurrir desde el mes de inicio del tratamiento hasta varios años después. La administración concomitante de esteroides aumenta el riesgo de aumento de transaminasas.
- **6TGN.** Pocas veces es responsable de una hepatitis aguda, ocasiona más frecuentemente lesiones vasculares: enfermedad veno-oclusiva, peliosis o hiperplasia nodular regenerativa. Afecciones hepáticas no alérgicas asociadas con azatioprina y mercaptopurina.

Metotrexato. Puesto que es sumamente hepatotóxico puede ocasionar afecciones hepáticas agudas: aumento moderado de transaminasas, pero sobre todo crónicas. En dosis altas puede ocasionar hepatitis aguda con aumento de transaminasas mayor de 40 N e ictericia. Para la prevención del daño hepático se ha recomendado el ácido fólico.

Factores de riesgo asociados con hepatotoxicidad: obesidad, ingesta de alcohol (debe suspenderse por completo) y diabetes mellitus. La hepatotoxicidad es por efecto acumulativo de la dosis, además de causar esteatosis, fibrosis y cirrosis. Se recomienda la toma de una biopsia hepática, o algún método no invasivo de cirrosis al alcanzar la dosis acumulada de 1.5-2 g. La biopsia hepática muestra necrosis, esteatosis, sin signos de fibrosis o cirrosis. Afecciones crónicas: hepatopatías crónicas de tipo insidioso, poco sintomáticas y dosis dependiente. En cualquier paciente con tratamiento con metotrexato debe vigilarse de forma constante el estado hepático: con pruebas de función hepática y ultrasonido.

Antagonistas de TNF- α

- **Infliximab.** Puede ocasionar hepatitis citolítica, colestásica o mixta. Existe aumento de las transaminasas en 42% de los pacientes con riesgo potencial de hepatotoxicidad. El daño hepático puede aparecer desde las dos semanas hasta el año después de haber iniciado el tratamiento. No debe de iniciarse o deberán suspenderse en pacientes con transaminasas elevadas (mayor a 3 veces el VSN), el pronóstico es favorable a la suspensión del tratamiento.
- **Andalimumab.** No se han reportado casos de hepatotoxicidad.
- **Golimumab.** Puede ocasionar elevación leve a moderada de la ALT sin ictericia, generalmente asintomática. Puede ocurrir en 6 a 8% de los pacientes.

- **Certolizumab.** Se ha relacionado con aumento leve de las transaminasas.
- **Vedolizumab.** Puede ocasionar ligera elevación de las transaminasas durante el tratamiento.

Derivados ASA. Las complicaciones hepáticas ocasionadas por estos medicamentos son raras, principalmente: hepatitis citolíticas, hepatitis colestásicas, hepatitis granulomatosa, hepatitis autoinmunitaria inducida por medicamentos, síndrome de DRESS, insuficiencia hepática aguda.

- **Mesalazina y olsalazina.** Las afecciones hepáticas son raras. Hepatitis citolíticas, colestásicas o mixtas, agudas con características inmunoligérgicas.
- **Sulfasalazina.** Afección hepática aguda, polimorfa, citológica, colestásica o mixta. Algunas veces puede ocurrir una hepatitis granulomatosa. Existen casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda.
- Las manifestaciones hepáticas pueden asociarse con hipersensibilidad y fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, hipereosinofilia. Ocurre en los dos primeros meses de tratamiento. La incidencia de hepatotoxicidad de la sulfasalazina se ha descrito en 3.1 a 8.6 casos por millón de pacientes tratados.

Inhibidores de la calcineurina. La ciclosporina puede ocasionar hepatopatía colestásica moderada y dosis dependiente. Pueden provocar lodo y cálculos biliares por la disminución de dosis dependiente de la secreción biliar y posiblemente por inhibición del transporte biliar.

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal puede ocasionar una reactivación viral del virus de la hepatitis B. Los medicamentos con más riesgo son los corticoides a alta dosis sobre todo en uso prolongado, los anti-TNF alfa y la ciclosporina.

Linfoma hepatoesplénico de células T

Es una variedad rara del linfoma no-Hodgkin, agresivo y letal, más frecuente en hombres jóvenes (menos de 35 años). Se ha reportado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con tiopurinas (por más de 2 años) y anti-TNF.

Estudios necesarios antes y durante el tratamiento

Antes del tratamiento: BHC, ALAT, ASAT, gammaglutamil-transpeptidasa, fosfatasa alcalina, sero-

logía virus de la hepatitis B y C (excepto para los 5ASA), ultrasonido Doppler hepático. Podría indicarse un fibroscan antes del tratamiento con metotrexato.

Cuando la serología para hepatitis B resulta negativa deberá vacunarse al paciente para alcanzar títulos de anticuerpos anti-antígeno de superficie superiores a 10 mUI//mL. Si el paciente tiene antígeno de superficie positivo deberá iniciarse tratamiento con análogos de nucleósidos o nucleótido previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. Si el paciente es negativo para el antígeno de superficie, pero tiene anticuerpos anticore totales positivos deberá vigilarse de forma estrecha la elevación de las transaminasas (para descartar la probable reactivación del virus de hepatitis B).

Durante el tratamiento: controlar a los 3 y 6 meses y luego cada 6 meses: BHC, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y depuración de creatinina. Si el paciente recibe metotrexato los estudios de laboratorio deben hacerse cada 1 a 2 meses los primeros 6 meses, posteriormente cada 2 a 3 meses.

Enfermedades hepáticas metabólicas o por depósito

Hemocromatosis

**ANA MARÍA COETO CANO,
CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO**

La hemocromatosis engloba a un conjunto de enfermedades hereditarias que ocasionan un trastorno en la homeostasis del hierro, caracterizado por un aumento en la absorción intestinal de éste y su liberación. Se caracteriza por absorción excesiva de hierro, debido al déficit de hepcidina, el exceso de hierro se deposita en diversos órganos incluyendo el hígado, páncreas, corazón, articulaciones e hipofisis. La hemocromatosis es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva (excepto la tipo 4 que es autosómica dominante), más frecuente en caucásicos, principalmente en descendientes de Europa del Norte (célticos y nórdicos). Descrito por primera vez por el patólogo alemán Von Recklinghausen por la pigmentación de la piel; el gen fue descrito por primera vez en 1996 por Federer. La prevalencia observada en caucásicos es de 1 caso por 200 a 400 personas, la mayor prevalencia se ha observado en pacientes de origen escandinavo. La prevalencia

En cualquier paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y alteración de las pruebas de función hepática debe, inicialmente, descartarse un proceso infeccioso o actividad de la enfermedad. Enseguida debe tomarse un ultrasonido hepático para descartar un absceso o trombosis porta o suprahepática. Si no hay hallazgos se solicita el perfil de virus hepatotropos, anticuerpos (para descartar hepatitis autoinmunitaria), inmunoglobulina G. Si lo anterior se descarta, el siguiente paso, en caso de colitis ulcerosa crónica idiopática, es la colangiorresonancia magnética y verificar los medicamentos que toma (hepatotoxicidad) y, posteriormente, evaluar la necesidad de una biopsia hepática.

Si el paciente tiene antígeno HBs positivo debe iniciarse el tratamiento para el virus hepatitis B, antes de cualquier tratamiento inmunosupresor.

en personas blancas no hispánicas es de 1 en 300. La incidencia general es de 1.5 a 3 casos por 1,000 personas.

La absorción del hierro ocurre en la segunda porción del duodeno, mediante la reducción del hierro a través de la reductasa duodenal, posteriormente el hierro es transportado a la parte basolateral mediante la ferroportina 1 (FPN1) y por medio de una ferroxidasa vuelve el hierro a su estado original.

La hepcidina es una molécula producida en el hígado que se une a la FPN1 para regular la absorción del hierro, internalizando y degradando la FPN1. Cuando aumentan las concentraciones séricas de hierro, el hígado secreta hepcidina, que regula la absorción del hierro en el duodeno mediante el bloqueo de la ferroportina en los enterocitos. La falta de hepcidina puede provocar una acumulación progresiva de hierro que se manifiesta principalmente en el hígado.

El exceso de hierro ocasiona estrés oxidativo, altera la función mitocondrial y, a su vez, estimula a las células estelares para la producción de colágena, para fibrosis y evolución a cirrosis. Otras manifestaciones incluyen: diabetes, osteoporosis, artropatía, hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia cardíaca. Es causada por varios trastornos genéticos, que resultan en su mayoría en pérdida de la función de los componentes reguladores de la síntesis de hepcidina. El principal defecto genético del gen HFE (95%) es una mutación que sustituye una tirosina por una cisteína en la posición 282 del gen productor (C282Y). Los pacientes con hemocroma-

tosis clásica tienen esta mutación en 80 a 85%. Existen otras dos mutaciones: H63D y S65C que pueden causar elevaciones en la saturación de transferrina sérica o las concentraciones de ferritina, pero no siempre se asocian con sobrecarga de hierro, excepto el H63D que sí se asocia en heterocigoto con la C282Y (C282Y/H63D) y con cofactores que alteran el metabolismo del hierro. Otras proteínas implicadas en la regulación del hierro son: hepcidina (HAMP), hemojuvelina (HJV), receptor de la transferrina 2 (TfR2) y la ferroportina (FPN), que constituyen la mayor parte de las hemocromatosis no HFE.

Tipos de hemocromatosis

Tipo 1. La forma más frecuente (80 a 85%) se debe a una mutación mayor del gen HFE, brazo corto del cromosoma 6 (C282Y). Existen otras dos mutaciones: H63D y S65C que no siempre se asocian con sobrecarga de hierro, excepto el H63D que sí se asocia en heterocigoto con la C282Y (C282Y/H63D) y con cofactores que alteran el metabolismo del hierro. El genotipo C282Y/H63D se subclasifica en hemocromatosis tipo 1b y su prevalencia es de 2 a 4%. Otro subtipo es el 1c por la mutación de S65C.

Tipo 2. También conocida como hemocromatosis juvenil, afecta a adolescentes y adultos menores de 30 años. Predominan la afección cardíaca y endocrina debido a mutaciones en la hemojuvelina (HJV) tipo 2a (cromosoma 1), tipo 2b hepcidina (HAMP) (cromosoma 19). La hepcidina es producida por el hígado, hormona principal de la regulación del metabolismo del hierro. La disminución de hepcidina aumenta la concentración de sideremia, a su vez causada por incremento en la absorción duodenal y exceso en la liberación esplénica. Ocasiona la acumulación progresiva en los diferentes órganos (hígado, páncreas, corazón) debido a la falta de mecanismos eficaces de eliminación del hierro visceral excedente.

Tipo 3. Excepcional, debido a mutaciones en el receptor de la transferrina tipo 2 (TfR2) cromosoma 7.

Tipo 4. Mutaciones del gen de la ferroportina (SLC40A1) en el cromosoma 23, transmisión autosómica dominante. Dos fenotipos: más frecuente la hemocromatosis 4a, sobrecarga macrófagos de hierro y saturación de transferrina normal. Hemocromatosis 4b parecida a la hemocromatosis HFE (tipo 1) y se debe a la resistencia de la ferroportina a la hepcidina.

Otros tipos de hemocromatosis. Aceruloplasminemia (mutación del gen de la ceruloplasmina) responsable de un déficit de la actividad de la ferroxidasa que asegura la oxidación del hierro ferroso en férrico, indispensable para su captación por la

transferrina circulante, que ocasiona una sobrecarga de hierro con anemia y signos neurológicos; atranferrinemia hereditaria, mutación del gen DMT1 (transportador divalente de metal 1), anemia sideroblástica ligada al X (ALAS2, ABC79 o glutaredoxina 5 (GRLX5).

Circunstancias del diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la hemocromatosis dependen de la etapa de la enfermedad y están determinadas por el grado de sobrecarga de hierro. La manifestación más temprana es la elevación en la saturación de transferrina y, después, el incremento en las concentraciones de ferritina sérica. Las principales manifestaciones clínicas son: fatiga, afectación articular (artralgias, artritis, osteoartritis [segunda y tercera metacarpofalángicas] y condrocalcinosis), endocrinológicas (hiperglucemia, diabetes principalmente tipo 1 aunque se ha asociado con diabetes mellitus tipo 2 complicada con retinopatía diabética y nefropatía, ginecomastia, hipogonadismo, atrofia testicular, amenorrea, pérdida de la libido, hipotiroidismo e hipopituitarismo), alteraciones cardíacas (cardiomiopatía dilatada, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva), hepáticas (elevación de las transaminasas, cirrosis, hepatomegalia, hepatocarcinoma) y dermatológicas (hiperpigmentación, pérdida de cabello, porfiria cutánea tarda).

La cardiomiopatía y el hipogonadismo hipogonadotrófico son más frecuentes en la hemocromatosis juvenil, por lo que, en pacientes con insuficiencia cardíaca inexplicable, desarrollo sexual anormal o amenorrea se deberán realizar estudios para hemocromatosis. Los pacientes con hemocromatosis son más vulnerables a infecciones por *Vibrio vulnificus* e infecciones oportunistas.

Métodos de diagnóstico

El procedimiento para establecer el diagnóstico de hemocromatosis deberá llevarse a cabo en pacientes asintomáticos con historia familiar de la enfermedad, en pacientes asintomáticos con elevación de saturación de transferrina, ferritina o transaminasas o en pacientes sintomáticos. En pacientes con saturación elevada de transferrina y ferritina sérica alta debe solicitarse el gen HFE, confirmando el diagnóstico con la mutación homocigota de C282Y o heterocigota con C282Y/H63D.

Existe controversia acerca de los puntos de corte de ferritina y de saturación de la transferrina para indicar el cribado genético para hemocromatosis hereditaria. En la actualidad se indica la búsqueda genética cuando los pacientes tienen síntomas, al-

En pacientes con ferritina elevada deben descartarse: causas metabólicas, ingesta de alcohol, tumores, inflamatorias o infecciosas y solicitar una saturación de la transferrina. Si ésta es mayor de 45% debe solicitarse el gen de la hemocromatosis tipo 1 o HFE (C282Y). Si es negativo se buscarán las otras mutaciones de hemocromatosis hereditarias no HFE (HJV, TTr2, hepcidina, ferroportina, etc.).

teración de las pruebas de función hepática y concentraciones de ferritina mayores de 200 ng/L en mujeres, superior a 300 ng/L en hombres asociado con una saturación de transferrina mayor de 45%. Si la ferritina es mayor de 1,000 ng/L con la saturación mayor de 45% además de realizarse la búsqueda de la mutación deberá solicitarse una biopsia hepática o un marcador no invasivo de fibrosis, idealmente VCTE.

En estos pacientes deberán descartarse otras causas de sobrecarga de hierro: consumo de alcohol porque éste incrementa la síntesis de ferritina e inhibe la síntesis de hepcidina, asociado con la lisis de hepatocitos ocasionada por la hepatopatía por alcohol; *síndrome metabólico*, que se relaciona con hiperferritinemia con o sin sobrecarga de hierro, por lo general asociado con aumento en las concentraciones de hepcidina, la saturación de transferrina puede estar ligeramente aumentada. *Inflamación*, en un estadio inflamatorio se moviliza la ferritina, lo que ocasiona aumento en las concentraciones de ferritina; no hay sobrecarga de hierro y la saturación de transferrina es normal. Además, es útil la medición de la proteína C reactiva. *Daño hepático por otras causas*: el daño a los hepatocitos ocasiona incremento en la ferritina sérica (enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica, ALD, hepatitis virales). *Otras causas de hiperferritinemia*: síndrome de catarata hiperferritinemia hereditaria (autosómica dominante gen FTL), enfermedad de Gaucher (ferritina alta, saturación normal), síndrome de activación de macrófagos.

La evaluación inicial del paciente con sospecha de sobrecarga de hierro debe incluir: hierro sérico, ferritina, saturación de la transferrina y la capacidad no saturada de la unión del hierro (UIBIC). La saturación de la transferrina es el estudio inicial de preferencia, si es superior a 45% puede indicar una probable hemocromatosis. El UIBIC es el contrario de la saturación de la transferrina, una concentración menor de 26 micromol/L tiene una sensibilidad y especificidad de 90% para detectar hemocromatosis

HFE. Existe controversia acerca de los puntos de corte de ferritina y para indicar el estudio genético para hemocromatosis hereditaria. Actualmente se indica la búsqueda genética cuando los pacientes tienen síntomas, alteración de las pruebas de función hepática y concentraciones de ferritina mayores de 200 ng/mL en mujeres, superior de 300 mg/mL en hombres con saturación de transferrina mayor de 45%. Si la ferritina es mayor de 1,000 ng/mL con la saturación mayor de 45% debe realizarse la búsqueda de la mutación, además de una biopsia hepática.

Estudios complementarios

Resonancia magnética nuclear. Está indicada en pacientes con sobrecarga de hierro con una causa poco clara de hiperferritinemia para cuantificar la cantidad de hierro depositada en el hígado, así como involucro extrahepático. Hay una excelente correlación entre la señal de resonancia magnética y la concentración hepática de hierro, que permite un rango de detección de hierro hepático de 50 a 350 mmol/g. La resonancia magnética nuclear cardiaca está indicada en pacientes con diagnóstico de hemocromatosis con signos de insuficiencia cardiaca o con hemocromatosis juvenil. Si bien no es necesaria para el diagnóstico, puede funcionar como un subrogado de los depósitos de hierro y como predictor para la cantidad de flebotomías necesarias en la fase intensiva de tratamiento.

Biopsia hepática y marcadores no invasivos de fibrosis. La biopsia hepática permite medir la fibrosis hepática, suele reservarse para pacientes en quienes no se puede descartar ni confirmar cirrosis. Se debe solicitar tinción de hematoxilina y eosina, tinción de Masson y tinción de Perls de azul de Prusia (para identificar y caracterizar la distribución del hierro depositado). De igual forma puede determinarse el índice de hierro hepático (HII) y la concentración de hierro depositado (HIC) en peso seco; un HII ≥ 1.9 y/o un HIC de 71 micromol/peso seco, puede ayudar a distinguir una hemocromatosis genética de causas secundarias de depósito de hierro.

Los datos histológicos diagnósticos de hemocromatosis hereditaria incluyen: tinción grado 4 de hierro en los hepatocitos con distribución periportal y con ligera o sin tinción del hierro en las células de Kupffer, puede haber tinción de los hepatocitos centrolobulillares, concentración de hierro depositado de 71 micromol/peso seco, HII ≥ 1.9 . En la sobrecarga de hierro secundaria, la localización de la tinción de hierro es reticuloendotelial y en células de kupffer predominante. Por lo general está indicada en pacientes con ferritina mayor de 1000 mcg/L, aspartato aminotransferasa alta, hepatomegalia. Generalmente no es

necesaria en caso de ferritina <1000 cmg/L en ausencia de hepatomegalia, trombocitopenia y transaminasas normales, puesto que esto se asocia con un VPN de 94% para fibrosis avanzada. Otras indicaciones son homocigotos para C282Y, edad mayor de 40 años; de igual forma es útil el fibroscan para determinar fibrosis avanzada y cirrosis, el Fibroscan descarta fibrosis avanzada si la elasticidad es ≤ 6.4 kPa y confirmando fibrosis avanzada cuando $>12-15$ kPa. El FIB4 es el marcador serológico no invasivo de fibrosis mejor evaluado para estadificar la fibrosis hepática en enfermedades hepáticas crónicas; empero, su confiabilidad ha sido poco estudiada en hemocromatosis.

Seguimiento y tratamiento

Clasificación fenotípica

- **Estadio 1:** sin signos ni síntomas, solo expresión genética, ferritina y saturación normal.
- **Estadio 2:** aumento de la saturación de la transferrina y ferritina mayor de 300 $\mu\text{g/L}$ en hombres y más de 200 $\mu\text{g/L}$ en mujeres. Sin signos clínicos. Sin afectación orgánica.
- **Estadio 3:** igual al anterior, pero con datos de daño orgánico.
- **Estadio 4:** con daño orgánico avanzado.

En los estadios 2 a 4, además del examen clínico y estudio del hierro, deben realizarse:

- **Hígado:** concentraciones de transaminasas, ultrasonido hepático si hay hepatomegalia clínica o aumento de transaminasas.
- **Gónadas:** en hombres verificar la testosterona.
- **Huesos:** en caso de cofactores de osteoporosis realizar una osteodensitometría (menopausia, cirrosis, hipogonadismo).
- **Corazón:** los pacientes con sobrecarga relevante de hierro deben evaluarse para arritmias y disfunción cardíaca. Deberá realizarse un ecocardiograma y un electrocardiograma (o un Holter en caso necesario). En caso de síntomas o signos de enfermedad cardíaca deberá solicitarse una resonancia magnética para valorar la concentración miocárdica de hierro, cuya acumulación ocasiona cardiomiopatía restrictiva con disfunción diastólica temprana con progresión a cardiomiopatía dilatada y disfunción sistólica. Las principales arritmias que pueden encontrarse en pacientes con hemocromatosis son: bradicardia extrema, bloqueos cardíacos, taquicardia supraventricular y arritmias ventriculares.

Hay riesgo de complicaciones cuando las concentraciones de ferritina son ≥ 1000 ng/mL. La biopsia

hepática está indicada para buscar cirrosis (sospecharla en caso de aumento de transaminasas, hepatomegalia, ferritina ≥ 1000 ng/mL, otros cofactores agravantes). La resonancia magnética nuclear está indicada cuando existe riesgo de sobrestimar la ferritina en caso de alcoholismo o síndrome metabólico, para calcular la carga hepática de hierro.

Seguimiento

Se debe valorar la fibrosis hepática en todos los pacientes con hemocromatosis mediante una herramienta no invasiva para guiar el tratamiento. Se puede utilizar la elastografía para descartar fibrosis avanzada. Las escalas no invasivas, como el FIB-4, tienen evidencia limitada en pacientes con hemocromatosis. El APRI es útil para la monitorización de la regresión de fibrosis durante el tratamiento.

- **Estadio 1:** interrogatorio, examen clínico y estudio de ferritina y saturación de transferrina de forma anual.
- **Estadios 2, 3 y 4:** extracciones de sangre (flebotomías o sangrías).

Tratamiento

El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria es la disminución de hierro con flebotomías terapéuticas semanales o dos veces por semana hasta lograr una ferritina de 50 a 100 ng/L, pero no menor para evitar deficiencia de hierro. Las flebotomías disminuyen la fatiga, artralgias, pruebas de funcionamiento hepático y pueden resultar en la regresión de la fibrosis hepática en un grupo de pacientes. Han demostrado mejorar la supervivencia.

El tratamiento comprende dos fases, la fase de inducción para disminuir los depósitos de hierro y la fase de mantenimiento para prevenir la re-acumulación de éste.

Una alternativa a las flebotomías es la eritrocitaféresis, que ha demostrado ser costo efectiva en la fase de inducción porque requiere menos intervenciones y debe ser individualizado. Deben evitarse los suplementos de vitamina C, limitar el consumo de alcohol y carnes rojas, limitar el consumo de jugos de frutas y frutas cítricas y evitar el consumo de mariscos crudos, por el riesgo incrementado en estos pacientes de infección por *Vibrio vulnificus* y otros patógenos siderofílicos.

El tratamiento de los pacientes con sobrecarga de hierro que no son homocigotos C282Y no se ha valorado en estudios específicos.

Los pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria deben iniciar tratamiento cuando la enfermedad se encuentre en estadio ≥ 2 . El tratamiento en caso de hemocromatosis HFE son las flebotomías, en caso de la mutación HJV se tratará de las asociadas con quelantes de hierro (las flebotomías siempre y cuando el paciente no tenga una cardiopatía severa).

En familiares, la enfermedad hereditaria autosómica recesiva se trasmite en 25%; por lo tanto, debe buscarse la mutación en los familiares de primera línea y la medición sérica de ferritina y de saturación de ésta.

Antes de comenzar las flebotomías o las eritrocitoaféresis deberán descartarse las contraindicaciones

- a. **Permanentes:** anemia sideroblástica, anemia central, talasemia mayor, cardiopatías severas o descompensadas no debidas a la hemocromatosis.
- b. **Temporales:** anemia carencial (Hb menor de 11 g/dL), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg), arteriopatía ocliterante, antecedentes de isquemia aguda de un miembro o AVC reciente (menos de 6 m), FC menos de 50 o más de 100, embarazo.

El tratamiento de segunda línea, principalmente en pacientes con hemocromatosis tipo 2 o en caso de contraindicación a las flebotomías o a las eritrocitoaféresis, son los quelantes de hierro. Se utiliza deferasirox oral (Ex-jade) tabletas dispersables, se recomienda iniciar a una dosis de 10 mg/kg con aumento a 15 mg/kg/día (no aprobado por la agencia europea de medicamentos para tratamiento de hemocromatosis), cuyos principales efectos secundarios son gastrointestinales e insuficiencia renal. Otras alternativas son la deferoxamina (desferal) administración parenteral, o la deferiprona administración oral.

Modalidades de las flebotomías

Cada litro de sangre contiene aproximadamente 0.5 g de hierro. Se extraen 400-500 mL de sangre lo que equivale a 200-250 mg de hierro.

- Volumen: el máximo es de 7 mL/kg sin pasar de 550 mL por flebotomía. Este volumen debe adaptarse a la edad, estado de salud y función cardíaca.
- Frecuencia y duración:

- En fase de inducción: eliminación del exceso de hierro, la frecuencia debe ser adaptada al paciente y su tolerancia y va de 2 a 4 flebotomías por mes. La duración depende de llegar al objetivo de ferritina 50 ng/L.
- En fase de mantenimiento (para evitar que se reconstituya la sobrecarga) se recomienda efectuar una flebotomía regularmente cada 2 a 4 meses (según los pacientes) con el fin de mantener la ferritina entre 50-100 ng/L, se recomienda no llevar al paciente a concentraciones menores de 50ng/L para evitar deficiencia de hierro.

Seguimiento en las sangrías

- En inducción: control de ferritina mensual (cada 4 flebotomías) hasta alcanzar el límite normal superior, cuando se encuentre por debajo de estos valores realizar este control de ferritina cada dos flebotomías.
- Evaluar la hemoglobina y ferritina cada mes.
- En mantenimiento: realizar un control cada 2 flebotomías, si la hemoglobina es menor de 11 g/dL deben suspenderse. Medición de la hemoglobina 8 días antes de cada flebotomía o inmediatamente antes de ésta y concentraciones de ferritina cada dos de éstas.

Genética

Si el sujeto es heterocigoto C282Y no es necesario el seguimiento. Si el sujeto es menor de 30 años con saturación de la transferrina aumentada o ferritina aumentada, pero sin mutación C282Y se deberá buscar:

- Gen de la hemojuvelina.
- Gen de la hepcidina.
- Gen del receptor de la transferrina tipo 2.

Si el sujeto es mayor de 30 años, sin hemocromatosis tipo 1 y sin homocigocia para C282Y.

- Puede tratarse de una hemocromatosis tipo 3.
- De una mutación del gen de la ferroportina.

Si la sobrecarga de hierro es masiva como en las hemocromatosis juveniles:

- Tratamiento: sangrías y quelantes (deferoxamina 20-40 mg/kg de peso/día, Ex-jade).
- Evitar el consumo de suplementos de vitamina C.
- Mutación de la ferroportina: ferritina aumentada, pero saturación de la transferrina normal o disminuida.

- Aceruloplasmina: signos neurológicos (síndrome extrapiramidal o trastornos psíquicos).
- Si se sospecha un déficit en ferroportina, primero medir la ceruloplasmina y si esta no está disminuida buscar la mutación de la ferroportina.
- En caso de mutación de la ferroportina o aceruloplasminemia dar tratamiento con quelantes del hierro (deferroxamina).

Enfermedad de Wilson

CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

La enfermedad de Wilson o degeneración hipolenticular es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica recesiva, que ocasiona acumulación de cobre en diversos órganos (afecta principalmente el hígado y los ganglios basales). Su prevalencia estimada es de 1 por 10,000 a 1 por 30,000 habitantes. Existen comunidades con matrimonios consanguíneos donde la prevalencia es mayor. En Inglaterra encontraron la frecuencia de la mutación ATP7B en 1 por 7,026 participantes (con 2.5% de la población general siendo portador heterocigoto de la mutación). La mutación más frecuente en Europa es p.H1069Q. En Asia la incidencia descrita es de 1.96 por cada 100,000 habitantes y su prevalencia de 5.87/100,000.

La edad de manifestación es entre los 4 y 40 años aunque se han descrito casos en adultos mayores de 70 años y en niños menores de 3 años. Carece de predominio de género, pero en quienes expresan enfermedad severa, con insuficiencia hepática, tiende a ser más frecuente en mujeres jóvenes (mujeres 4: hombres 1).

La enfermedad de Wilson la describió por primera vez Kinneer Wilson (1912) como un padecimiento familiar, neurológico, mortal, con degeneración lenticular progresiva asociada con enfermedad hepática crónica que resulta en cirrosis, ocasionada por la mutación del gen ATP7B (se han identificado más de 500 mutaciones en este gen), localizado en el cromosoma 13q14.3, que codifica una enzima transportadora transmembrana de cobre, esencial en los hepatocitos. Para su excreción fisiológica a la bilis, la principal ruta del cobre es el hígado (95%).

El cobre es un oligoelemento con funciones esenciales: cofactor en síntesis de enzimas metabólicas para la síntesis de proteínas, respiración celular (citocromo c oxidasa), activación de péptidos neuroendocrinos (peptidil- α -monooxigenasa), formación de

La enfermedad de Wilson es un padecimiento hereditario, autosómico recesivo debido a la mutación del gen ATP7B: Su déficit disminuye la excreción fisiológica de cobre a la bilis, que provoca su acumulación.

El cobre se acumula, principalmente, en el hígado, cerebro y córnea, aunque también existen manifestaciones hormonales, cardíacas, pancreáticas, articulares y renales, entre otras.

pigmentos (tiroxinas), defensa antioxidante (superóxido dismutasa tipo 1 y 3), formación de tejido conectivo, biosíntesis de neurotransmisores (síntesis y depuración de catecolaminas mediante la dopamina b-monooxigenasa) entre otras. En la dieta el cobre puede encontrarse en legumbres, papa, nueces, semillas, chocolate, carne de res, órganos, champiñones y mariscos. Su consumo diario es de 25 mg/ día, se absorbe por los enterocitos, principalmente en el duodeno y yeyuno proximal (mediante el transportador de *membrana de cobre 1*), y es transportado hacia el hígado, para su excreción fisiológica hacia la bilis.

El hígado necesita el cobre para sus necesidades metabólicas, sintetiza y secreta la ceruloplasmina (proteína que excreta el cobre), y excreta el exceso de cobre por la bilis. Una alteración en la excreción biliar provoca acumulación de cobre en el hígado y en diversos órganos, como el cerebro (hipotálamo, putamen y corteza cerebral) y la córnea (membrana de Descemet). El exceso de cobre origina estrés oxidativo, genera la formación de radicales libres que causan oxidación de proteínas y de lípidos esenciales, inicialmente en la mitocondria, el núcleo y los peroxisomas. La mortalidad en pacientes con enfermedad de Wilson presintomática apegados al tratamiento es comparable con la de la población general; la tasa de mortalidad global en estos pacientes es de 5 a 6.1%; y de no tratarse su pronóstico es mortal.

Circunstancias del diagnóstico

La enfermedad de Wilson generalmente aparece en individuos entre 5 y 35 años de edad. Aunque ha aumentado su diagnóstico en niños menores de 5 años y en adultos entre 70 y 80 años; por lo tanto, debe considerarse en todos los pacientes de 3 a 55 años con daño hepático de causa indeterminada. La enfermedad varía de asintomática a insuficiencia hepática aguda, cirrosis hepática y manifestaciones neuropsiquiátricas. Debe de sospecharse en pacien-

tes con insuficiencia hepática aguda con anemia hemolítica, Coombs negativo o con datos de hepatitis autoinmune, con hemólisis aguda intravascular, coagulopatía severa, ligera elevación de transaminasas con fosfatasa alcalina normal o baja y rápida evolución a insuficiencia renal.

El espectro de la enfermedad puede afectar varios órganos:

- Hígado: hepato, espleno o hepatoesplenomegalia asintomática aislada, alteración de pruebas de función hepática (ligera elevación de aspartato aminotransferasa y ALT, hígado graso, hepatitis aguda, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis, insuficiencia hepática aguda.
- Sistema nervioso central: disartria, afectación de los ganglios basales por resonancia magnética, movimientos anormales (temblor o movimientos involuntarios), parálisis pseudobulbar, disfagia, babeo, disautonomía, convulsiones, alteraciones del sueño, síndrome rígido-acinético (parkinsoniano), pseudoesclerosis (temblor tosco proximal), ataxia y distonía.
- Psiquiátricos: un tercio de pacientes inicialmente tienen: depresión, alteración bipolar o del espectro bipolar, psicosis o comportamientos neuróticos, cambios de ánimo, impulsividad, exhibicionismo sexual, bajo rendimiento escolar.
- Otros órganos: ojos, anillos corneales de Kayser Fleischer por depósito de cobre en la membrana de Descemet, cataratas en girasol.
- Renales, óseas, cardiovasculares.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, hepáticas, neurológicas y anillos de Kayser-Fleischer que se encuentran en 95% de los pacientes con manifestaciones neurológicas y en solo 50% de los pacientes con enfermedad hepática y en 20 a 30% de los presintomáticos.

Datos de laboratorio

Pruebas de función hepática. Las transaminasas están ligeramente elevadas. En la forma aguda generalmente hay ictericia, dolor abdominal, hepatomegalia, a veces asociada con anemia hemolítica, Coombs negativo e insuficiencia renal aguda, con un radio fosfatasa alcalina-bilirrubina total menor de 4 y AST/ALT mayor de 2.2 con sensibilidad y especificidad de 100%. La forma crónica se manifiesta de igual forma que cualquier otra etiología de cirrosis.

Para establecer el diagnóstico se consideran manifestaciones de: anillos de Kayser-Fleischer (que se encuentran en 40 a 50% de los pacientes con enfermedad hepática), manifestaciones neurológicas-psiquiátricas, daño hepático.

El diagnóstico se basa en la medición de ceruloplasmina sérica (generalmente menor de 20 mg/dL), cobre en orina de 24 de horas (mayor de 40 µg/dL), cobre intrahepático más de 250 µg/g o tinción de orceína-rodanina o de Timms sulfuro positiva. Todo esto se incluye en el puntaje diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Ceruloplasmina. Una ceruloplasmina sérica baja o muy baja (< 0.2 g/L o < 20 mg/L, generalmente < 0.1 g/L). Una ceruloplasmina normal no excluye el diagnóstico, puesto que ésta actúa como reactante de fase aguda con actividad ferroxidasa. Las concentraciones de ceruloplasmina menores de 14 mg/dL son más específicas para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Otras causas que ocasionan disminución de ceruloplasmina ajenas a la enfermedad de Wilson son: nefropatía y enteropatía perdedoras de proteínas, distonía cervical, posterior a cirugía gástrica o bariátrica, ingesta crónica excesiva de zinc, enfermedad de Menkes, aceruloplasminemia, síndrome de MEDNIK, enfermedad de AP1B1, enfermedades congénitas de la glucosilación, niemann-pick tipo C)

Cobre urinario en orina de 24 horas. La medición de la excreción urinaria de cobre debe hacerse en pacientes con sospecha de una enfermedad de Wilson. La cantidad de cobre excretada en 24 h es generalmente mayor de 100 µg en pacientes sintomáticos, pero las concentraciones mayores de 40 µg pueden indicar la probabilidad de enfermedad de Wilson y requerir más estudios.

Concentración de cobre sérico libre. Se calcula al restar del cobre sérico total el cobre unido a ceruloplasmina (3.15 x ceruloplasmina sérica), en enfermedad de Wilson generalmente es mayor de 200 mg/L.

Concentración intrahepática de cobre. Una concentración hepática de cobre mayor de 250 µg/g seco de peso provee una información muy importante para el diagnóstico, una concentración intrahepática de cobre mayor de 50 µg/g de peso seco generalmente excluye el diagnóstico. En pacientes con concentraciones entre 70-250 µg/g de peso seco deben solicitarse estudios adicionales, sobre todo cuando hay enfermedad hepática o datos de probable enfermedad de Wilson.

Genética. Mutación del gen ATP7B localizado en el cromosoma 3 y contiene 20 intrones y 21 exones. Se han descrito más de 700 mutaciones de este gen que ocasionan la enfermedad de Wilson. La mutación más frecuente en Europa del Norte, Central y del Este es la H1069Q (exón 14), en Europa del sur se ha descrito de igual forma la mutación M645R. En Asia la mutación R778L del exón 8. Otras mutaciones descritas son: el gen que contiene el dominio del metabolismo del cobre tipo 1 (COMMD1), el chaperón de cobre ATOX1 (proteína antioxidante 1), entre otras que se asocian con la severidad de la enfermedad de Wilson. Puede solicitarse la prueba genética de las mutaciones de ATP7B en alta probabilidad o en tamizaje familiar.

Biopsia hepática

En un inicio puede encontrarse esteatosis leve (ambas micro y macro vesicular), núcleos glucogenados abundantes en los hepatocitos y necrosis hepatocelular focal. La biopsia hepática también puede mostrar datos típicos de hepatitis autoinmune con infiltrado mononuclear y hepatitis de interfase. Con daño parenquimatoso progresivo, fibrosis y subsecuentemente cirrosis.

- Un dato clásico en la insuficiencia hepática aguda es la apoptosis hepatocitaria.
- La ausencia de cobre identificable histológicamente no excluye el diagnóstico de enfermedad de Wilson.
- Pueden observarse hepatocitos agrandados con citoplasma granular eosinofílico debido al aumento de mitocondrias (células oncócicas), anomalías mitocondriales se pueden observar en evaluación con microscopía electrónica.
- La tinción de orceína y rodanina tiñe el acúmulo de cobre en los lisosomas.
- La técnica más sensible es la tinción de Timms-sulfuro, pero no se aplica de forma rutinaria. En algunos casos disminuyen los datos histológicos posterior al tratamiento (biopsias de seguimiento 27 años de tratamiento), con disminución de la fibrosis, de la inflamación y de la esteatosis.
- Algunos pacientes experimentan evolución de la enfermedad, a pesar del tratamiento.

Valoración oftalmológica. Examen con lámpara de hendidura o tomografía óptica para anillos KF.

Resonancia magnética de cráneo

Debe de hacerse una evaluación neurológica y un estudio de imagen de cráneo, de preferencia reso-

En pacientes con insuficiencia hepática aguda por enfermedad de Wilson existen evaluaciones diagnósticas calculadas con los parámetros de laboratorio, con sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de 100%: radio FA/ bilirrubinas totales <4 y AST/ALT >2.2.

El tratamiento consiste en quelantes o inhibidores de absorción intestinal de cobre. De inducción debe indicarse un quelante (trientina o D-penicilamina) asociado o no con zinc y posterior a 2 a 6 meses de tratamiento. El quelante puede suspenderse y dejarse de mantenimiento solo el que contiene zinc, dependiendo de los síntomas y estudios de laboratorio.

nancia magnética para detectar los cambios principalmente hiperintensidad en T2 en ganglios basales, tectum, bulbo raquídeo, tálamo, tronco encefálico; el hallazgo más característico es la imagen de “cara de panda gigante”. De igual forma pueden detectarse potenciales evocados auditivos para documentar el deterioro funcional.

Existe un puntaje diagnóstico para enfermedad de Wilson desarrollado en la VIII Reunión Internacional de la enfermedad de Wilson, donde más de 4 confirma el diagnóstico, 3 el diagnóstico posible, ≤ 2 diagnóstico poco probable. (<http://gihep.com/calculators/hepatology/wilsonsdisasescoringsystem/>).

Estatificación de la enfermedad de Wilson. Estadio 1: acumulación inicial de cobre en el hígado, Estadio 2: redistribución del cobre con su liberación a la circulación sistémica, Estadio 3: acumulación de cobre en tejidos extrahepáticos (incluido el cerebro), Estadio 4: tratamiento con quelantes para estabilizar el balance de cobre.

Tratamiento

Existen diversos tratamientos para la enfermedad de Wilson: quelantes e inhibidores de la absorción gastrointestinal de cobre. El tratamiento es de por vida, y solamente puede suspenderse en caso de trasplante hepático, su objetivo es obtener un balance negativo de cobre. **Cuadro 18.7**

Trasplante hepático. Corrige el error metabólico, los pacientes trasplantados por enfermedad de Wilson tienen una excelente supervivencia y al corregirse el error metabólico no necesitan tratamiento (quelante o inhibidor de la absorción de cobre) posterior al trasplante hepático ortotópico.

Cuadro 18.7. Tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Dosis	Vía de administración	Vida media	Efectos secundarios	Seguimiento
Antioxidantes				Vitamina E		
Eventualmente puede agregarse al tratamiento quelante (tratamiento adyuvante)						
Dieta	Evitar alimentos ricos en cobre (ostión, nuez, chocolate, champiñones, vísceras), llevar seguimiento nutricional. Cuidar los sistemas de purificación de agua.					
D-penicilamina	<p>Quelante; induce la excreción de cobre</p> <p>Interfiere con la función de piridoxina, por lo que debe indicarse en conjunto con piridoxina (B6) 25-50 mg/día</p>	<p>Dosis inicial: 250-500 mg/día, administrada en dosis única con aumento gradual de 250 mg cada 4-7 días.</p> <p>Dosis máxima de mantenimiento: 750-1000 mg/día en 2 dosis (reducir 20% en caso de enfermedad)</p>	1 hora antes o 2 después de los alimentos	1.7-7 horas	<p>Fiebre, eritema, proteinuria, reacción lupus like, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, síndrome nefrótico, cambios cutáneos degenerativos, entre otros.</p>	<p>Monitoreo de cobre en orina/24 h: inicio del tratamiento > 1000 µg/día</p> <p>Cupruria < 200 µg/día mal apego.</p> <p>Debe vigilarse la BH y proteinuria desde la tercera semana de tratamiento y después cada mes.</p> <p>Reducir la dosis para la cirugía, promover la cicatrización y durante el embarazo</p>
Trientina	Quelante que induce la cupruria	<p>750-1000 mg/día en 2-3 tomas.</p> <p>Mantenimiento: 750-1000 mg/día dividido en 2-3 tomas.</p> <p>Dosis máxima: 20 mg/kg/día en 2-3 tomas.</p>	1 hora antes o 2 después de los alimentos	ND	Gastritis, anemia aplásica, anemia sideroblástica	<p>Vigilancia de cobre en orina/24 h: inicio del tratamiento: > 1000 µg/día.</p> <p>Mantenimiento: 200-500 mg/día.</p> <p>Cupruria < 200 µg/día, al apego.</p> <p>Reducir la dosis para la cirugía, promover la cicatrización y durante el embarazo</p>
Zinc	Bloquea la absorción intestinal de cobre	<p>Dosis 150 mg/día en 2-3 dosis.</p> <p>Niños: <50 kg dosis 75 mg/día dividido en 3 tomas.</p> <p>Tratamiento de mantenimiento no de inicio (tratamiento previo con d-penicilamina o zinc, por lo menos durante 3-6 meses).</p>	Fuera del consumo de alimentos. No ingerir con quinolonas o tetraciclinas porque reducen su absorción.	ND	Gastritis, pancreatitis bioquímica, acumulación de zinc.	<p>Monitoreo de apego al tratamiento: cobre en orina/24 h < 75 µg/24 h.</p> <p>No requiere disminución de la dosis para cirugía o durante el embarazo.</p>
Tetratiomolibdato de amonio	Quelante, bloquea la absorción intestinal de cobre	Experimental	Consumir con los alimentos	ND	ND	<p>Anemia, neutropenia, hepatotoxicidad.</p> <p>Efecto antiangiogénico.</p>

Escrutinio familiar

Todos los parientes en primer grado de un paciente recientemente diagnosticado con la enfermedad de Wilson deben descartarse de la enfermedad. El procedimiento debe incluir: historia clínica de ictericia, enfermedad hepática y datos sutiles de daño neurológico. Examen clínico, cobre sérico, ceruloplasmina, pruebas de función hepática, albúmina, bilirrubina conjugada y no conjugada, examen corneal para eliminar los anillos de Kayser-Fleischer, y cupruria en orina de 24 h. A las personas sin anillos de Kayser-Fleischer, con una ceruloplasmina disminuida y alteración de las pruebas de función hepática debe tomárseles una biopsia hepática. Y si estuviera disponible, realizar un estudio genético de la mutación del ATP7B y sus haplotipos, pueden ser utilizados como detección primaria. Debe iniciarse el tratamiento en individuos mayores de tres años identificados con la enfermedad de Wilson.

Diagnósticos diferenciales

Otras causas de hepatopatías crónicas, síndromes parkinsonianos, déficit de pantotenato cinasa con neurodegeneración, síndromes de neuroacantosis y enfermedad de Huntington.

Déficit de alfa-1 antitripsina

CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO

El déficit de alfa-1 antitripsina (A1AT) es una de las enfermedades genéticas más frecuentes, generalmente subdiagnosticada. Es autosómica recesiva co-dominante, que significa que cada padre heredará un gen anormal de la A1AT. La mayoría de los casos severos (95%) se originan por la sustitución de un aminoácido en el alelo Z. La forma leve de la enfermedad se encuentra en 25% de las personas de origen ibérico, y resulta de la alteración de un aminoácido del alelo S. La alfa 1 antitripsina es una proteína de 52kDa, con una vida media de 3 a 5 días, producida por el gen de la SERPINA 1 (brazo largo del cromosoma 14) en los hepatocitos, en las células de los alvéolos pulmonares, en los enterocitos, en la córnea, en los neutrófilos y los macrófagos; esta proteína es sintetizada en el retículo endoplásmico y secretada por el aparato de Golgi. El hígado es el principal productor, con 34 mg/kg/día. La alfa 1 antitripsina fue descrita por primera vez como un inhibidor de proteasas de serina, su principal función es la inhibición de la elastasa de los neutrófilos, aunque se ha descrito su papel en la inhibición de

otras proteasas entre ellas (proteínasa-3, metalo-proteasas, proteasas de cisteína y las proteasas bacterianas).

La elastasa de los neutrófilos es una enzima secretada para combatir infecciones. En caso de no producir una cantidad normal de la A1AT, la elastasa de los neutrófilos destruye los alvéolos y genera una enfermedad pulmonar crónica enfisematosa (EPOC). En el hígado la toxicidad es por la acumulación de las proteínas anormales que da lugar a la formación de polímeros en el hígado y un estrés proteotóxico.

La mutación homocigota para Pi*ZZ es causante de la mayoría de los casos severos de déficit de A1AT, mientras que la mutación heterocigota Pi*MZ es un modificador genético de enfermedad hepática. Existen más de 150 diferentes variantes de los alelos asociados, con el déficit de alfa 1 antitripsina, entre ellos: F (mutación Arg223Cys), I (Arg39Cys, rs28931570), Iners (Gly349Arg), King's (His334Asp), Mmalton (A52Phe(varianteM2 rs775982338), Mmineralsprings (Gly67Glu rs28931568), Mprocida (Leu41Pro rs28931569), Pittsburg (Met358Arg rs121912713), Queen's (Lys154Asn), S(Glu264Val rs17580), Z (Glu342Lys rs28929474) la forma más severa, Alelos Nulos(QO) (solos reportes de casos): QObellingham (Lys217 stop codón rs199422211), QObolton (A1bp-Pro362 alto del codón 373), QOgranitefalls (A1bp-Tyr160 alto del codón rs67606950), QOhongkong (A2bpLeu318 alto del codón 334 rs1057519610).

La frecuencia de los polímeros mutantes correlaciona directamente con las alteraciones en la proteína estructural lo que disminuye su estabilidad. La población general tiene 2 copias del alelo M en cada célula, el alelo S produce bajas concentraciones de la proteína, el alelo Z tiene concentraciones muy bajas de la proteína.

Prevalencia

En todo el mundo se ha estimado que 161 millones de personas tienen una copia de los alelos S o Z asociada con la otra copia de la variante normal. Los heterocigotos MZ tienen ligero aumento en el riesgo de padecer una enfermedad pulmonar o hepática.

- El déficit de A1AT es una enfermedad cuya prevalencia varía según la población, afecta 1,500 a 3,500 personas con ascendencia europea; 80,000 a 100,000 personas en Estados Unidos, se calcula que más de 3 millones de personas en el mundo podrían tener la mutación. Es rara en personas de origen asiático.
- La prevalencia de la mutación PiZZ se ha descrito en 1:2,000 a 3,000 de ascendencia europea y se ha asociado con enfermedad hepática.

El déficit de A1AT es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva codominante con el gen SERPINA1 (brazo largo del cromosoma 14) que inhibe la elastasa de neutrófilos.

El diagnóstico se basa en la medición de la concentración de la proteína A1AT sérica asociada con la confirmación mediante fenotipo o genotipo.

Debe descartarse en neonatos y niños con colestasis.

Cuando existe un consumo de alcohol asociado con disfunción metabólica se denominará MetALD y, dependiendo de su consumo, será predominante la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica o ALD. MetALD con predominio ALD se denominará cuando el consumo por semana sea mayor a 350 g (mujeres) y 420 g (hombres), o 50 g/día (mujeres) y 60 g/día (hombres).

La enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica se denominará cuando se asocie al menos 1 criterio del síndrome metabólico.

La mutación heterocigota Pi**MZ* se puede encontrar en 1:30 caucásicos y ocasiona reducción ligera de la A1AT, y puede predisponer a enfermedades hepáticas y pulmonares si coexiste otro factor de riesgo. Las mutaciones heterocigotas Pi**SZ* afectan a 1:500 caucásicos genera disminución moderada de las concentraciones de A1AT.

Patogenia

El principal mecanismo de daño en el hígado es la acumulación de variantes no secretadas de la A1AT; por lo tanto, las formas de polimerización patológica en el retículo endoplásmico generarán la enfermedad mediante proteotoxicidad (alteración de la función celular y agregación de la proteína mal plegada) y ocasionarán inflamación, apoptosis y fibrosis progresiva.

Circunstancias del diagnóstico

Las manifestaciones clínicas se relacionan con el órgano afectado; principalmente el pulmón, hígado y raramente la piel.

- Los primeros signos y síntomas de enfermedad pulmonar ocurren entre los 20 y los 50 años de edad, principalmente en forma de disnea, tos, jadeo o infecciones de vías respiratorias altas a repetición.

- Los datos clínicos de enfermedad hepática pueden manifestarse en la etapa neonatal o en la infancia, aun cuando la mayoría de los pacientes puede no tener antecedente de hepatopatía en la infancia y manifestarse en la edad adulta con datos de hepatopatía crónica.

Los datos clínicos en la etapa neonatal pueden ser: ictericia (con hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas) en los primeros días o meses de vida. Muy pocos pacientes con esta anomalía tendrán alteración en las pruebas de función hepática en la infancia por lo que pudiera pasar inadvertida (solo 18% de niños con PiZZ tienen alteración de pruebas de función hepática).

- El avance tiende a ser lento.
- La manifestación más frecuente en la edad adulta es la hepatopatía crónica; tiende a ser más común en hombres; con un riesgo de 2% de cirrosis a la edad de 20 a 40 años y tan alta como 40% en adultos mayores (mayores de 60 años) que nunca fumaron y que tienen EPOC.
- El riesgo de hepatocarcinoma es de 1.5% por año.
- Las características clínicas en homocigotos son: enfermedad hepática, EPOC o asma con baja respuesta al tratamiento, vasculitis con pANCA positivo (hasta 90 % el pANCA con proteinasa tipo 3), paniculitis o bronquiectasias o antecedentes heredofamiliares.
- Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar son indistinguibles de las de un enfisema hereditario, la característica es el inicio temprano de un enfisema panacinar.
- Hasta 37% de los pacientes tienen predominio de afección de lóbulos superiores con bronquiectasias. Los pacientes tienen de igual forma un OR 9-20 (OR 14.2) de padecer cirrosis hepática, una tercera parte de pacientes (35.1%) sin síntomas hepáticos y con afectación pulmonar tendrán una fibrosis significativa subyacente ($\geq F2$). Además, la mutación PiZZ aumenta el riesgo de esteatosis hepática y altera la secreción de lípidos.
- Es una enfermedad de afectación sistémica, aunque los órganos más afectados son el pulmón y el hígado. Otras manifestaciones poco frecuentes son paniculitis neutrofílica, vasculitis asociada a pANCA, insuficiencia renal crónica (por glomerulonefritis), psoriasis, displasia fibromuscular, diabetes, dislipidemia (predominio de hipertrigliceridemia y de VLDL), entre otras.

La enfermedad hepática se asocia con la mutación PiZZ en homocigoto o en heterocigoto PiSz y en PiMZ en asociación con otros factores de riesgo de hepatopatía crónica (enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica o alcohol) y no ocurre en la PiNullNull.

En la actualidad no se dispone de un tratamiento específico para la afectación hepática por esta enfermedad, aunque hay moléculas en estudio (fase 1 y 2). El único tratamiento curativo es el trasplante hepático.

En estos pacientes deben evitarse los antiinflamatorios no esteroideos.

- En pacientes heterocigotos puede haber afectación hepática, sobre todo en quienes consumen alcohol, enfermedad por hígado graso asociada con disfunción metabólica. Los pacientes con fibrosis quística subyacente pueden sufrir colestasis. Se ha descrito susceptibilidad genética para vasculitis asociada a pANCA. Las formas severas incluyen los genotipos PI (inhibidor de proteasa) ZZ, ZNull y el NullNull.

Métodos de diagnóstico

El primer paso para el diagnóstico es la medición de las concentraciones séricas de la proteína asociada con una proteína C reactiva, puesto que la alfa-1 antitripsina es un reactante de fase aguda. Las concentraciones superiores a 1.1g (110mg/dL), con proteína C reactiva normal, descartan la enfermedad. Los pacientes con cifras menores a 1.1 g (110mg/dL) sugieren fuertemente la enfermedad. Después deberá identificarse el fenotipo o genotipo y en casos no concluyentes realizar la secuenciación genética.

- Para escrutinio general, otras guías sugieren que las concentraciones menores de 100 mg/dL con hepatopatía en estudio podrían evaluarse con fenotipo o genotipo para descartar mutaciones heterocigotas o penetrancia incompleta.
- La fenotipificación se realiza mediante la movilidad electroforética de las proteínas en un gel de agarosa, de proteínas producidas por alelos anormales de la A1AT.
- La genotipificación se efectúa mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) de los polimorfismos. Cuando los estudios previos no hayan detectado la mutación y se tenga una

fuerte sospecha, puede solicitarse la secuenciación genética de DNA.

- Se clasifican en cuatro subgrupos: 1) Normal: concentraciones normales de A1AT con alelos M y genotipo MM. 2) Deficiente (proteína A1AT muy baja, <35% de proteína funcional): por lo general asociada con el alelo Z asociado con enfisema pulmonar. 3) Alelos nulos (proteína indetectable) riesgo de enfermedad pulmonar severa (los alelos nulos no ocasionarán enfermedad hepática). 4) Alelos disfuncionales (producción normal en cantidad de la A1AT) pero proteína no funcional.
- En pacientes homocigotos o con formas severas deberá efectuarse espirometría, DLCO y prueba de esfuerzo. Pacientes con diagnóstico de EPOC deben tener los cuidados y apego a las guías de seguimiento de EPOC. Los pacientes no fumadores, con genotipos MZ y SZ, no tienen aumento significativo del riesgo de enfermedad pulmonar (OR 1-3).
- Para la enfermedad hepática los homocigotos PIZZ, PiS o PiM(malton) deben llevar seguimiento para hepatopatía crónica, mediante pruebas de función hepática anuales, además de seguimiento de evolución de la fibrosis hepática con marcadores no invasivos (MRE, ARFI, 2DSWE y fibroscan [el punto de exclusión de fibrosis significativa LSM es <7.1 kPa], que es más sensible y específica, la elastografía por resonancia magnética [aunque menos accesible y más costosa]).
- Deberá solicitarse biometría hemática para evaluar trombocitopenia (dato indirecto de hipertensión portal) y ultrasonido anual (pacientes no cirróticos) y semestral (pacientes con cirrosis).
- Los datos histológicos de la enfermedad incluyen glóbulos rosados de diversos tamaños mediante la tinción de Periodic-Acid-Schiff (PAS), con tratamiento con diastasa (PAS-diastasa); en niños también puede observarse colestasis intrahepática y diversos grados de inflamación y fibrosis.
- En los pacientes con mutación se ha observado mayor elevación de la aspartato aminotransferasa y GGT con respecto a individuos sanos, además de que pueden llegar a padecer esteatosis hepática.

Tratamiento

Se recomienda suspender el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, y mantenerse en un índice de masa corporal normal.

- El tratamiento para la enfermedad pulmonar es el mismo que para pacientes con EPOC. La proteína A1AT purificada plasmática de infusión intravenosa pareciera controlar la pérdida de densidad pulmonar y el intersticio pulmonar, aunque pareciera no tener efectos en el FEV1, ni en la exacerbación de la EPOC.
- Se recomienda el protocolo de aumento de dosis semanal en pacientes con EPOC severo con una FEVI menor de 80% y con concentración sérica de A1AT menor a 11 $\mu\text{mol/L}$.
- En estudios fase 2, con dosis aumentada e incremento progresivo de las dosis (aumento semanal), demostró mayor capacidad de inhibición de la elastasa de los neutrófilos, además de normalizar la quimiotaxis de neutrófilos y la degranulación.
- La terapia génica busca aumentar la expresión del alelo normal para la producción de A1AT-M normal con vector con adenovirus recombinante asociado (rAAV). Se han realizado estudios en humanos con infusión en aerosol de rAAV-A1AT que no consiguieron demostrar aumento de las concentraciones de A1AT a niveles terapéuticos. Los estudios con administración intramuscular mostraron aumento en las concentraciones de A1AT. En la actualidad se encuentra aceptada por la Agencia Europea de Medicamentos, Glybera una terapia génica de rAAV1 con administración intramuscular; sin embargo, esta vía tiene limitaciones en cuanto a la dosis que puede administrarse.
- Siguen en estudio otras vías de administración, como la intrapleurales e intravenosa. A pesar de todos los esfuerzos para encontrar una terapia génica ninguna de estas terapias ha sido implementada.
- En la actualidad no existe un tratamiento preventivo de la evolución de la enfermedad hepática, por lo que solo se recomienda el trasplante hepático en pacientes con cirrosis hepática descompensada. El trasplante hepático es la única terapia curativa.
- El 77.2% de los pacientes trasplantados por déficit de A1AT son adultos con edad entre 50 a 64 años y la supervivencia es excelente con 90% de supervivencia a 5 años posterior al trasplante.
- Hoy día se llevan a cabo estudios en fase 1 y fase 2 con diversas moléculas para el tratamiento de la hepatopatía por déficit de A1AT, entre los que se encuentran el tratamiento con: chaperonas para reducir la acumulación de la proteína anormal en el retículo endoplásmico

(4-fenilbutarato), agentes que aumenten la autofagia de proteínas disfuncionales (rapamicina, carbamacepina), terapias de ácidos biliares de pequeñas moléculas (entre ellos el UDCA, el ácido obeticólico), inhibidores de la polimerización de la A1AT, terapia génica y terapia celular.

- El tratamiento génico para la enfermedad hepática sigue en estudio. Se han intentado vectores retrovirales, secuencias de m-RNA, interferencia de ácido ribonucleico para reducir la producción de la proteína malformada Z-A1AT.

Esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica

CARLOS MOCTEZUMA VELÁZQUEZ

La enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica es la hepatopatía más común que consiste en el depósito de lípidos (triglicéridos) en más del 5% de los hepatocitos del parénquima hepático, ante al menos algún indicador de disfunción metabólica (**Cuadro 18.8**), y en ausencia de un consumo significativo de alcohol ($\geq 140/210$ g semanales o $> 20/30$ gramos diarios en el caso de mujeres/hombres). Cuando la enfermedad por esteatosis hepática se asocia con disfunción metabólica coexiste con un consumo de alcohol por arriba de estos límites. Entonces, se considera que la etiología de la esteatosis se debe a ambos factores, y se le denomina MetALD (esencialmente coexistencia de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica con esteatosis hepática asociada con consumo de alcohol).¹

El término de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica se acuñó recientemente. La enfermedad era llamada, en un inicio, enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), y posteriormente enfermedad por hígado graso, disfunción metabólica (MAFLD),² antes de llamarse enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica.

- Una de las razones que motivó el cambio, aunque no la única, es que el diagnóstico dejara de ser de exclusión.¹ Por su íntima relación con la resistencia a la insulina, algunos consideran a la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica como la manifestación hepática del síndrome metabólico.³

Cuadro 18.8. Indicadores de disfunción metabólica.

Indicador	Definición (cualquiera de los siguientes)
Tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² • Circunferencia de la cintura > 94 cm en el hombre o > 80 cm en la mujer
Metabolismo de la glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Prediabetes (definida por glucosa en ayuno, o curva de tolerancia oral a la glucosa, o hemoglobina glucosilada) • Diabetes • Tratamiento para diabetes
Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Presión $\geq 130/85$ mmHg • Tratamiento para hipertensión arterial
Triglicéridos	<ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • Tratamiento para hipertrigliceridemia
-Colesterol de alta densidad	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol de alta densidad ≤ 40 mg/dl o ≤ 50 mg/dl en el hombre y la mujer, respectivamente • Tratamiento para hipercolesterolemia

Existen otras formas de origen de la esteatosis hepática (por ejemplo, exclusivamente por alcohol, por fármacos, por alteraciones genéticas, o formas criptogénicas) a las que se hará referencia en este capítulo.

Es importante mencionar que el cambio de nomenclatura es muy reciente, por lo que hay que destacar que la información de este capítulo se basa enteramente en estudios que se hicieron en pacientes con la definición previa, es decir, pacientes con NAFLD/NASH.

En el espectro de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica hay dos fenotipos basados en su apariencia histológica y evolución natural. Un mismo paciente puede pasar de un fenotipo a otro, es decir que más que dos fenotipos distintos, representan dos momentos en un continuo:

- La esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica (MASL), en donde la biopsia muestra esteatosis, con o sin inflamación.
- La esteatohepatitis asociada con disfunción metabólica (MASH), en donde se encuentra esteatosis, inflamación, además de balonización de los hepatocitos, con o sin fibrosis. Algunos de los predictores de progresión de la fibrosis más importantes son diabetes, hipertensión, el índice de masa corporal, y la edad.

Epidemiología e historia natural

La enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica es la causa más común de alteración en las pruebas de función hepática, y su prevalencia global se estima en más del 30% de la población, pero puede alcanzar incluso 50-70% en diabéticos, 80% en obesos, y más del 90% en obesos mórbidos. El 20 a 25% de los pacientes con enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción

metabólica tendrán MASH, y de éstos, un 20 a 25% evolucionarán a cirrosis. El grado de fibrosis es el predictor de mortalidad general y hepática más importante que existe en estos pacientes. Particularmente, los pacientes con MASH que desarrollan fibrosis significativa, tienen un riesgo incrementado de complicaciones hepáticas con respecto a pacientes que solo tienen MASL o MASH sin fibrosis. A este grupo de pacientes se les denomina MASH de “alto riesgo”, y es importante tratar de identificarlos. Desde el punto de vista de su progresión, en promedio, los pacientes con MASL avanzarán en un grado de fibrosis cada 14 años, mientras que los pacientes con MASH lo harán cada siete años.

La causa más común de mortalidad en pacientes sin fibrosis avanzada es cardiovascular, seguida por causas oncológicas, y luego hepáticas. Por su prevalencia, es hoy en día la etiología más común en mujeres en lista de espera de trasplante hepático en los Estados Unidos, tanto en pacientes generales como en pacientes con hepatocarcinoma.^{4,6}

Una particularidad de la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica es que es de las pocas enfermedades hepáticas en las que puede parecer un carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis, lo que es un reto para los programas de tamizaje que hoy en día existen.

Circunstancias del diagnóstico

La mayoría de pacientes con enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica permanece asintomática y el diagnóstico es fortuito al hacer un estudio de imagen en donde se encuentran datos de esteatosis hepática o al encontrar elevación de las pruebas de función hepática. Existen casos aislados de dolor en hipocondrio derecho atribuidos a enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica. Estos pacientes tendrán una pre-

La enfermedad hepática esteatósica (SLD) engloba un subgrupo de afecciones por depósito de grasa en el hígado de diferentes etiologías: enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica (MASLD); MetALD: metabólico+alcohol; ALD: alcohol; SLD etiología específica: inducida por medicamentos (DILI), monogénica, miscelánea y criptogénica.

valencia incrementada de los componentes del síndrome metabólico, y también se ha visto aumento en la prevalencia de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica en pacientes con apnea obstructiva del sueño, hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, hipogonadismo, hipopituitarismo y resección pancreatoduodenal.^{3,7}

El ovario poliquístico se asocia con formas agresivas de la enfermedad, con alta probabilidad de fibrosis significativa o avanzada.⁸ Es importante que el médico de primer contacto sospeche y busque intencionadamente el diagnóstico en pacientes con factores de riesgo (por ejemplo, diabetes, prediabetes, síndrome metabólico). Las guías internacionales de diabetes recomiendan el tamizaje para enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica en todos los pacientes con diabetes y prediabetes.⁹

Métodos de diagnóstico

Ante la sospecha de un paciente con esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica el procedimiento para establecer el diagnóstico debe centrarse en tres aspectos distintos.¹⁰

1. Determinar el diagnóstico como tal de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica y si hay alguna enfermedad hepática concomitante (*e.g.* hepatitis viral, hepatopatía asociada a alcohol, etc.).
2. Intentar establecer el fenotipo de la enfermedad: MASL o MASH.
3. Determinar el grado de fibrosis.

Diagnóstico de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica. En pacientes en quienes se sospecha la enfermedad por la alteración en las pruebas de función hepática es imprescindible descartar otra causa de esta alteración (por ejemplo, consumo de alcohol, hepatitis virales, hemocromatosis, toxicidad por fármacos, entre otras causas) antes de concluir que se está una enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica.

En virtud de la prevalencia tan elevada de esta enfermedad es posible que un paciente tenga otra afección hepática concomitante, y es importante no pasarla por alto. Posteriormente se realizará un estudio de imagen que apoye el diagnóstico de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica.

Estudios

Ultrasonido. Es el estudio de elección por su costo y por no tener ningún riesgo. Su limitante es que es operador dependiente y que su sensibilidad es muy baja en casos de esteatosis menor al 20%, de tal forma que un estudio negativo-normal no excluye el diagnóstico de enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica.

Tomografía. No ofrece mayor sensibilidad que el ultrasonido y expone al paciente a radiación ionizante por lo que no se recomienda.

Resonancia magnética nuclear. Es la técnica no invasiva más sensible y específica para cuantificar el grado de esteatosis. Se trata de un estudio que solo está disponible en algunos centros y con alto costo. Las dos técnicas más empleadas son espectro de resonancia magnética nuclear, que es más cara, y la densidad protónica de la fracción lipídica.

Parámetro de atenuación controlada. Es un método no invasivo que se obtiene mediante el FibroScan y es capaz de detectar y cuantificar esteatosis mayor al 10% con un área bajo la curva que varía entre 0.7 y 0.95. El punto de corte más recomendado para el diagnóstico de esteatosis hepática es 275 dB/m.¹¹

A la par que se documenta la esteatosis es necesario descartar causas *alternativas o concomitantes* de esteatosis, entre ellas: alcohol, virus de la hepatitis C (genotipo 3), amiodarona, tamoxifeno, metotrexato, valproato, esteroides, algunos antirretrovirales, enfermedad celíaca, nutrición parenteral, pérdida de peso acelerada, o alteraciones en el metabolismo lipídico.

Fenotipo. Al momento no hay ningún marcador no invasivo que permita distinguir entre estos dos fenotipos. La biopsia hepática es el patrón de referencia; es invasiva y no exenta de complicaciones, de tal forma que no se recomienda en forma rutinaria. La biopsia hepática aporta información relevante acerca del pronóstico del paciente al establecer grado (inflamación, balonización) y estadio (fibrosis) de la enfermedad. Además, permite descartar diagnósticos diferenciales o la coexistencia de otra hepatopatía. La esteatosis hepática como tal por biopsia hepática se clasifica en leve (5-33%), moderada (33-66%) y grave (más de 66%).

Dado que hoy en día no existe un tratamiento aprobado por las agencias regulatorias para enfermedad

En cualquier paciente con enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica deberá calcularse el puntaje de FIB4 en caso de ser ≥ 1.3 deberá solicitarse otro estudio no invasivo de fibrosis; en su caso elastografía con vibración controlada (VCTE).

El tratamiento angular son las medidas higiénico dietéticas que pueden asociarse con tratamiento médico enfocado a las circunstancias particulares de cada paciente. Hoy día, los medicamentos disponibles en las guías de práctica clínica son: vitamina E, pioglitazona y semaglutida.

por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica, y que exija la confirmación del diagnóstico por biopsia, ésta se reserva para los siguientes casos:

- Cuando se tiene la sospecha de un diagnóstico alternativo o concomitante a enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica.
- Cuando por métodos no invasivos no se puede descartar la fibrosis avanzada (ver el siguiente apartado).

Estadio de la enfermedad (fibrosis). Se dispone de herramientas que ayudan a predecir quién tiene riesgo de fibrosis avanzada. Todos estos métodos tienen alto valor predictivo negativo, de tal forma que sirven para descartar fibrosis avanzada.

Lo contrario no es cierto, por lo que debe considerarse la práctica de un segundo método no invasivo, o inclusive una biopsia hepática en pacientes con fibrosis avanzada en quienes el reporte cambiaría la conducta terapéutica.

Las herramientas más útiles son:

- **FIB-4.** Es una fórmula matemática que toma en cuenta la aspartato aminotransferasa, ALT, plaquetas, y edad, y un FIB-4 menor a 1.3 permite en un primer paso descartar la fibrosis avanzada, dado que tiene un alto valor predictivo negativo.
- **El FIB-4** es ideal en poblaciones con baja prevalencia de fibrosis, por ejemplo, en la práctica del médico de primer contacto. Existen otras herramientas diseñadas para este fin, como el NAFLD Fibrosis Score, y el APRI.
- **Elastografía transitoria por vibración controlada (FibroScan).** Si se cuenta con esta herramienta, será de mucha utilidad para caracterizar a los pacientes que tienen un FIB-4 por arriba de 1.3. Valores por debajo de 8 kPa ex-

cluyen fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo superior al 90%. Cuando se tiene un valor por arriba de 8 las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomiendan utilizar otro método no invasivo (e.g. como elastografía por resonancia magnética o el Enhanced Liver Fibrosis score (ELF)). Si los métodos concuerdan en que el paciente tiene fibrosis avanzada-cirrosis, se puede considerar que el diagnóstico es certero. Si los métodos no invasivos son discordantes, se puede recurrir a la biopsia hepática para definir con certeza el estadio del paciente.¹²

- **ELF Score.** Es un método serológico, patentado, actualmente no disponible en México, y un valor ≥ 9.8 tiene una especificidad del 92% para identificar pacientes con fibrosis avanzada.¹²
- **Elastografía por resonancia magnética nuclear.** El rendimiento es superior al del FibroScan, con la ventaja adicional de que se valora toda la glándula hepática, y que técnicamente se puede hacer en la mayor parte de los pacientes obesos. Las desventajas son que está poco disponible y es costosa. El punto de corte que se utiliza para diagnosticar fibrosis avanzada es de 3.63 kPa.

En nuestro medio, donde el FibroScan no está disponible en el primer nivel de atención, en la práctica clínica el médico de primer contacto puede realizar con facilidad el FIB-4, y referir a consulta con el especialista a los pacientes con un FIB-4 ≥ 1.3 para que éste determine la conducta que habrá de seguirse.

Complicaciones

La causa más común de mortalidad en estos pacientes es cardiovascular, en segundo término, oncológica, y finalmente causas hepáticas. Por ello, es muy importante que estos pacientes estén al corriente en cuanto al tamizaje oncológico se refiere. Para los pacientes que evolucionan a cirrosis, se pueden esperar todas las complicaciones derivadas de la misma (ver capítulo de complicaciones asociadas a cirrosis). Los pacientes con enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica pueden llegar a padecer carcinoma hepatocelular, incluso en ausencia de cirrosis.⁵

Tratamientos

Medidas generales. Las medidas higiénico-dietéticas constituyen la columna vertebral de esta enfermedad y han demostrado ser eficaces. En particular, la pér-

didada de peso ha demostrado mejorar todo el espectro de la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica, inclusive la fibrosis. Además, al implementar medidas generales se está dando tratamiento a todo el síndrome metabólico. Hay que tener en mente que la causa principal de muerte de estos pacientes es cardiovascular. Por lo tanto, además de tratar la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica se debe evaluar el riesgo cardiovascular de estos pacientes y controlar toda la comorbilidad metabólica.

Una reducción del 3% del peso disminuye los síntomas de la esteatosis, con mejoría del 5% disminuye la inflamación-balonización, con 7% se logra la resolución de MASH en una buena parte de los casos y se estabiliza la progresión de la fibrosis, mientras que con una pérdida $\geq 10\%$ se ha visto regresión de la fibrosis. De ahí que la recomendación general es perder $\geq 7-10\%$ del peso corporal.¹³

Cualquier dieta de restricción parece ser eficaz, es difícil estimar si su efecto benéfico se debe a su composición o a la reducción de peso que implica. La dieta mediterránea es la que más sustento científico tiene en cuanto a beneficios,^{3,14,15} porque disminuye el riesgo cardiovascular. Finalmente, aunque difícil de discernir del efecto en el peso, el ejercicio también ha mostrado lograr cierto alivio en la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica, puede ser aeróbico o anaeróbico.¹⁶ Puede promoverse el consumo de café con cafeína porque en estudios observacionales y metanálisis se le ha asociado con disminución de la fibrosis hepática.¹⁷

Tratamiento farmacológico. No existen tratamientos farmacológicos aprobados por las agencias reguladoras para esta enfermedad. Los tratamientos farmacológicos potencialmente útiles solo están recomendados en pacientes con MASH de *alto riesgo* confirmado por biopsia hepática. Estos tratamientos son la pioglitazona y la vitamina E,^{3,12} que no están exentos de eventos adversos, por lo que se debe discutir con cada paciente el perfil de seguridad de estos medicamentos antes de iniciarlos.

La pioglitazona es un agonista PPAR-gamma que favorece el depósito de ácidos grasos libres en el tejido adiposo y promueve su beta oxidación en el hígado. En estudios ha demostrado eficacia para mejorar la MASH en todos sus componentes, excepto en la fibrosis. Sin embargo, se asocia con incremento del peso corporal, lo que no es deseable en estos pacientes. Además, la pioglitazona se ha asociado con disminución de la densidad ósea, aumento del riesgo de fractura de cadera y cáncer de vejiga.¹⁸

La vitamina E es un antioxidante enfocado en disminuir el estrés oxidativo en pacientes con MASH.

En estudios se ha demostrado, también, mejorar la MASH, pero no ha demostrado reducir la fibrosis. Su indicación está limitada porque en estudios observacionales se ha asociado con aumento del riesgo de enfermedad vascular cerebral hemorrágica, de cáncer de próstata, y también de mortalidad general.¹⁸ Un estudio reciente en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, con o sin diabetes concomitante, demostró que la suplementación con vitamina E disminuyó el riesgo de mortalidad y descompensación hepática.¹⁹

En las guías estadounidenses para pacientes con enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica y diabetes u obesidad se recomienda la indicación de semaglutida.

Existen tratamientos con fármacos que no han demostrado ser eficaces en la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica, como la metformina, los ácidos grasos omega 3, el bezafibrato, el ácido ursodesoxicólico, o el cardio mariano. Aun así, en estudios observacionales se ha encontrado que la metformina se ha asociado con disminución de la mortalidad general, necesidad de trasplante y carcinoma hepatocelular en pacientes con MASH y fibrosis avanzada o cirrosis, por lo que no se justifica no considerarla si existe la indicación clínica.²⁰ Algunos fármacos con resultados parciales que necesitan más evidencia son la pentoxifilina, liraglutida, y los inhibidores del cotransportador de Na/glucosa 2.²¹⁻²³ El lanifibrador, un panagonista PPAR, y la semaglutida, un agonista GLP, actualmente se encuentran en estudios fase 3, con resultados prometedores en estudios fase 2.

Dos fármacos ameritan especial atención. El primero es el resmetirom, un agonista selectivo del receptor beta de hormona tiroidea, que en un estudio fase 3 en pacientes con MASH demostró disminuir la fibrosis sin empeoramiento de la actividad de la enfermedad (en biopsia hepática) y también logró aliviar la enfermedad (en biopsia hepática) sin empeoramiento de la fibrosis; además, mostró un perfil de seguridad aceptable.^{24,25} Este fármaco probablemente se va a convertir en el primero aprobado para enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica. El otro medicamento es el ácido obeticólico, un ácido biliar modificado que es un agonista del receptor del farnesoide X, y que en un estudio fase 3 en pacientes con MASH demostró disminuir la fibrosis hepática sin empeorar la actividad de la enfermedad (en biopsia hepática) aunque con algunas dudas con respecto al equilibrio riesgo-beneficio este medicamento no obtuvo el aval de las agencias reguladoras para poder indicarse en MASH.²⁶

La cirugía bariátrica también debe considerarse parte de la estrategia terapéutica en pacientes con otra indicación para cirugía de control de peso, pero hoy día, como tal, la enfermedad por esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica no es una indicación de cirugía bariátrica.^{27,28} También se ha explorado el papel de la endoscopia bariátrica ya sea a través de la colocación de balones intragástricos para el control de peso o mediante procedimientos de la remodelación de la mucosa duodenal para el control metabólico, con resultados prometedores.²⁹

Hepatitis alcohólica

**PABLO ALEJANDRO FLORES BARTRES,
CHANTAL JACQUELINE CÓRDOVA GALLARDO**

La hepatitis asociada con el alcohol es una inflamación hepática aguda, con alta morbilidad y mortalidad que puede ocurrir en pacientes con el diagnóstico subyacente de esteatosis o cirrosis hepática. El surgimiento de esta enfermedad se relaciona con un consumo alto de alcohol por más de 6 meses, manifestándose principalmente en la cuarta y quinta décadas de la vida. La lesión hepática inducida por alcohol es la principal causa atribuible a muerte por lesión hepática a nivel mundial, 90% de los pacientes con consumo importante de alcohol padecerá esteatosis hepática y el consumo continuo y progresivo ocasionará en el 10 a 50% de los pacientes esteatohepatitis. De éstos, del 20 al 40% resultarán con fibrosis hepática progresiva y el 8 al 20% cirrosis. En México, la mortalidad de pacientes con hepatitis alcohólica severa es del 63% a 30 días y 89% a 90 días. La OMS estima que las muertes ocasionadas por el consumo de alcohol son 7.6% en hombres y 4% mujeres. **Cuadro 18.9**

Definición

La enfermedad hepática por alcohol incluye un espectro de alteraciones que van desde la esteatosis, la esteatohepatitis y la fibrosis progresiva hasta cirrosis. La hepatitis asociada con el alcohol es un padecimiento de inicio rápido, con ictericia y elevación de la aspartato aminotransferasa sérica en el contexto de un paciente con antecedentes de consumo de alcohol. El consumo de alcohol relacionado con la hepatitis asociada con alcohol no está completamente establecido. Un consumo promedio mayor a 3 copas (20 a 40 g) en mujeres y 4 copas en hombres (50 a 60 g) por día se consideran un punto de corte inferior.

Los hallazgos clínicos e histopatológicos relacionados con enfermedad hepática asociada con el alcohol van desde esteatosis hepática aislada, esteatohepatitis con fibrosis, cirrosis, hasta carcinoma hepatocelular. El diagnóstico de enfermedad hepática asociada con el alcohol, comúnmente se establece en pacientes con hepatitis asociada con el alcohol, término acuñado recientemente para referirse a hepatitis alcohólica, caracterizado por ictericia, insuficiencia hepática descompensada y coagulopatía. Esta enfermedad, en su forma grave, se asocia con infección bacteriana, insuficiencia hepática aguda más que crónica, insuficiencia multiorgánica y alta mortalidad, reportada en 20-50% a los tres meses.

Factores de riesgo

Los factores asociados con la hepatitis alcohólica incluyen: ambientales, genéticos y epigenéticos. El mayor factor de riesgo es la cantidad de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de alcohol. Se han descrito factores de riesgo asociados que actúan en sinergia para aumentar la progresión y severidad de la enfermedad hepática, entre ellos el estatus nutricional, comorbilidades, el tabaquismo e infecciones virales por hepatitis B o C concomitantes.

La definición de trastorno por consumo de alcohol comprende a la ingesta de más de tres bebidas estándar al día en hombres (bebida estándar 14 g) y 2 bebidas estándar en mujeres; o lo conocido como *binge-drinking* (consumo mayor de 5 bebidas estándar en hombres y más de 4 bebidas estándar en mujeres en un periodo menor de 2 horas). En pacientes con obesidad el consumo de alcohol que producirá daño hepático será menor debido al efecto sinérgico de la obesidad con el daño hepático por alcohol.

Un metanálisis de Roerecke, et al, demostró mayor susceptibilidad para evolución a cirrosis y severidad de la enfermedad hepática por alcohol en mujeres que en hombres, así como en susceptibilidad de recaída de enfermedad hepática por alcohol. El consumo necesario de alcohol por mujeres se ha establecido en 20-40 g de alcohol al día, mientras que en el hombre el consumo es de 60-80 g de alcohol al día. Explicado primordialmente por variación en la actividad del alcohol deshidrogenasa, distribución de grasa corporal, volumen hepático e influencia de las hormonas sexuales en la regulación de la respuesta inflamatoria. De la misma manera, el patrón de consumo excesivo de alcohol sin alimentos (cerveza) se asocia con un mayor riesgo de enfermedad hepática asociada con el alcohol. Deficiencias nutricionales de riboflavina, B₁₂, vitamina A y zinc, han mostrado implicaciones en la patogénesis de la enfermedad

Cuadro 18.9. Guías internacionales para el diagnóstico de hepatitis alcohólica.

Referencias	Guías AASLD (americanas)	Guías EASL (europeas)	Guías ALEH (Latinoamérica)
Datos clínicos	Inicio de la ictericia agudo (menos de 8 semanas)	Ictericia reciente con o sin signos de descompensación hepática	Ictericia aguda y complicaciones hepáticas
Consumo de alcohol	Más de 40 g/día en mujeres y más de 60 g en hombres por más de 6 meses	Consumo de más de 60 a 80 g/día o "binge drinking" (>5 bebidas en hombres y >4 en mujeres en menos de 2 horas)	Consumo intenso de alcohol por más de 6 meses, más de 3 bebidas al día en hombres y más de 2 en mujeres o "binge-drinking" frecuente
Tiempo a último consumo	Menos de 60 días	NR	Menos de 60 días previos a la ictericia
Datos de laboratorio	AST mayor de 50 Radio AST/ALT >1.5 AST menor a 400 UI/L BT superior a 3 mg/dL	AST mayor de 50 AST/ALT >1.5 a 2 AST menor a 300 UI/L BT mayor a 3 mg/dL (>50 µml/L)	AST mayor de 1.5 LSN (generalmente 2 a 6 veces el LSN) AST <400 UI/L AST/ALT mayor a 1.5 a 2 BT superior a 3 mg/dL

hepática asociada con el alcohol, sobre todo en la deficiencia de zinc, que altera las uniones estrechas intestinales y favorece la traslocación bacteriana. Otros factores de riesgo son el estado nutricional, pues el sobrepeso y la desnutrición influyen; un IMC mayor a 30 kg/m² más el consumo de más de 2 bebidas al día en hombres y más de 1 bebida al día en mujeres tienen efecto sinérgico en el daño hepático inducido por alcohol. Además, el antecedente de infección por virus de hepatitis B o C u otra enfermedad hepática concomitante y la toxicidad por fármacos que son metabolizados por la misma vía que el etanol.

Los hispanos son un grupo de riesgo de padecer enfermedad hepática por alcohol. Factores genéticos como variaciones en el gen que codifica PNPLA-3, TM6SF2, MBOAT7, enzimas reguladoras de la respuesta inmune innata como IL-1 y TNF, así como polimorfismos en genes que codifican enzimas metabolizadoras del alcohol como, alcohol deshidrogenasa, acetaldehído deshidrogenasa y citocromo P450 2E1 se correlacionan con progresión de la severidad de enfermedad hepática por alcohol. Existen factores protectores en contra del avance de la enfermedad, como el consumo de cafeína y polimorfismos en el gen que codifica (HSD17B13).

Patogénesis

El metabolismo hepático del alcohol, por la alcohol deshidrogenasa y, posteriormente, por la acetaldehído deshidrogenasa para la producción de acetato, se ven saturadas, por su K_m (constante de Michaelis) baja, con el consumo de 3 a 4 copas de alcohol, culminando con la acumulación de acetaldehído, promoviendo vías alternativas de eliminación del acetaldehído, aumento de la acción del CYP2E1, aceleración del metabolismo hepático

que promueve la generación de ROS, disminuye las concentraciones de agentes antioxidantes hepáticos como *s*-adenosina metionina (SAME) y glutatión, que promueve la respuesta inmune innata, la peroxidación de lípidos y el daño mitocondrial. Con lo que aumenta la destrucción del hepatocito y generación de DAMP's, activando la vía de las caspasas y perpetuando el daño. Del mismo modo, el consumo crónico de alcohol promueve la translocación bacteriana a nivel intestinal donde altera las uniones estrechas en los enterocitos, modifica el microbioma con la proliferación de bacterias patógenas como *Enterococcus faecalis* y hongos inmunogénicos que producen PAMP's, inducen y estimulan la respuesta inmunológica, aumento de la inflamación, con evolución a daño hepático y fibrosis, por la activación de células estrelladas en los sinusoides hepáticos.

Otros factores, como aumento de citocinas CXC, inhibición de la migración de macrófagos y alteraciones en el complemento, son causantes de la lesión hepática asociada con el alcohol y la fibrosis hepática con la consecuente hipertensión portal. La elevación de factores reguladores, como el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ origina alteraciones en la regeneración del hepatocito, lo que lleva a la pérdida de la función metabólica del hígado, culminando en la elevación de bilirrubinas por transporte defectuoso, metabolismo alterado de la glucosa y síntesis disminuida de factores de la coagulación. Los mecanismos previamente documentados, se encuentran mediados, principalmente, por la activación aberrante del factor nuclear del hepatocito $\alpha\alpha$ y la vía *hippo-yes-associated protein* en el hepatocito. Esta alteración en la diferenciación termina en una expansión descontrolada de células progenitoras hepáticas (reacción ductal), en el intento fallido de regeneración hepática.

La hepatitis alcohólica se caracteriza por ictericia súbita con hiperbilirrubinemia mayor de 3 mg/dL, elevación de la aspartato aminotransferasa menor de 300-400 y relación aspartato aminotransferasa/ALT mayor de 1.5 a 2 con antecedente de un consumo mayor de 60 g por un tiempo mayor a 6 meses y una interrupción menor a 60 días.

Los índices más aceptados para calcular la gravedad de la enfermedad son M_dF, MELD y Glasgow.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción inmunológica favorecen las infecciones bacterianas, enfermedad hepática aguda en vez de crónica y la insuficiencia multiorgánica, aumentan la mortalidad. La heterogeneidad en la respuesta al esteroide, así como la evolución del daño hepático, se asocian directamente con la reacción ductal masiva y la des-diferenciación de hepatocitos a fenotipo de colangiocitos.

Circunstancias del diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario un consumo de alcohol excesivo por más de 6 meses (típicamente más de 5 años), con menos de 60 días de abstinencia desde la aparición de ictericia. Ésta se acompaña de malestar, hepatomegalia con hepatopatía y descompensación (encefalopatía, ascitis, sangrado variceal e infección bacteriana). Los resultados de laboratorio sugerentes de hepatitis asociada con el alcohol son: elevación de bilirrubina total (más de 3 mg/dL), aspartato aminotransferasa (más de 50, menos de 400 IU/mL), e índice aspartato aminotransferasa/ALT mayor de 1.5.

La clasificación de hepatitis asociada con el alcohol clasifica a los pacientes con diagnóstico definitivo, probable y posible, permitiendo establecer la necesidad de biopsia transyugular hepática en pacientes con enfermedad hepática por alcohol posible. El diagnóstico definitivo se establece con un diagnóstico clínico de certeza y biopsia con hallazgos clásicos. En la hepatitis alcohólica probable se encuentran criterios clínicos definitivos, sin factores confusores y sin biopsia confirmatoria. Pacientes con consumo excesivo de alcohol y hallazgos bioquímicos sugerentes, con marcadores negativos para lesión hepática autoinmune (anticuerpos antinucleares <1:160 o anticuerpos anti-músculo liso <1:80) y enfermedad hepática metabólica, sin sep-

sis, antecedente de consumo de cocaína o consumo de fármacos asociados a DILI (*drug induced liver disease*) dentro de los 30 días previos. Esto le confiere una probabilidad pre-prueba negativa para hepatitis asociada con alcohol por biopsia menor de 10%. Por último, el posible diagnóstico de hepatitis asociada con el alcohol se establece en pacientes con criterios de inclusión para hepatitis asociada con el alcohol con potenciales factores confusores. Se incluye la posible lesión hepática isquémica, sugerida en el contexto de sangrado de tubo digestivo alto, hipotensión o consumo de cocaína en menos de 7 días, DILI posible, consumo de alcohol no seguro y resultados de laboratorio atípicos como aspartato aminotransferasa < 50 IU/mL o > 400 IU/mL, relación aspartato aminotransferasa/ALT < 1.5, anticuerpos antinucleares > 1:160 o anticuerpos anti músculo liso > 1:80, en los que se recomienda una biopsia confirmatoria. En pacientes con diagnóstico probable puede iniciarse la terapia sin necesidad de realizar la biopsia hepática.

Estratificación

La estratificación de los pacientes conforme a la severidad de la enfermedad confiere un valor pronóstico. Existen cuatro escalas predictivas de mortalidad a corto plazo, a saber; función discriminativa de Maddrey, *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) por sus siglas en inglés, *Age-Bilirubin-International Normalized Ratio- Creatinine score* (ABIC) y *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*.

Los pacientes con un Maddrey ≥ 32 tienen una mortalidad del 20-50% en 1 mes y con bilirrubinas <5 mg/dL y >3 mg/dL (estadio moderado o no severo) una mortalidad de 3-7% a corto plazo (1-3 meses) y 13-20% al año, principalmente debido a infecciones y a causas relacionadas con la lesión hepática. Un MELD ≥ 20 , predice una mortalidad del 20% a los 90 días, es la escala pronóstica de mayor utilidad a nivel global.

Existe una escala dinámica que involucra la falta de mejoría de las concentraciones de bilirrubinas totales (score de Lille) y predice la respuesta al tratamiento con glucocorticoides en pacientes con enfermedad hepática por alcohol, calculado al día 7 de inicio del glucocorticoide o alternativamente al día 4 de inicio del mismo. Actualmente, los mayores predictores de mortalidad a más de 1 año son la abstinencia del alcohol y el grado de fibrosis.

Los hallazgos histológicos característicos son esteatohepatitis relacionada con alcohol (hepatocitos balloonizados, cuerpos de Mallory Denk e infiltración neutrofílica), reacción ductal, bilirrubinoestasis y fibrosis sinusoidal y pericelular.

En relación con la esteatohepatitis no alcohólica, los pacientes con enfermedad hepática por alcohol tienen mayor proporción de megamitocondrias, fibrosis pericelular, esteatosis macrovesicular y bilirrubinoestasis, los cuales ayudan a diferenciar ambas entidades. La biopsia hepática transyugular confiere valor pronóstico, demostrado por J. Altamirano et al. En el 2014, nombrados, puntaje histológico de hepatitis alcohólica (AHHS) por sus siglas en inglés (**Cuadro 18.10**), donde se demostró y válido la capacidad pronóstica para discriminar en tres categorías con desenlaces diferentes a los 90 días. Estratificando como leve (0 a 3 puntos), moderado (4 a 5 puntos) y alto (6 a 9 puntos) el riesgo de muerte a los 90 días, con una supervivencia de 100%, 83% y 64% de supervivencia entre los grupos, respectivamente, con una $p = 0.008$.

Pronóstico

Del mismo modo, el grupo SLAVE describió un puntaje histológico para la enfermedad hepática por alcohol semicuantitativo donde se considera la esteatosis, actividad, demostrada por lesión hepatocelular y neutrófilos lobulares y colestasis. Actualmente, se está en búsqueda de marcadores no invasivos con significancia diagnóstica y pronóstica, con resultados prometedores de los fragmentos séricos de queratina-18, que se asocia con los hallazgos histológicos y la mortalidad a los 90 días. Así como vesículas extracelulares circulantes y ARNm.

Cuadro 18.10. Score Histológico de Hepatitis Alcohólica para estratificación pronóstica.

Puntos		
Estadificación Fibrosis		
Sin fibrosis	0	Categorías de AHHS (0-9 puntos)
Fibrosis estadio 1-2	0	
Fibrosis en puente o cirrosis	+3	
Bilirrubinoestasis		
No	0	<i>Leve: 0-3 Moderada: 4-5 Severa: 6-9</i>
Solo hepatocelular	0	
Canalicular y ductular	+1	
Canalicular o ductular + hepatocelular	+2	
Infiltrado PMN		
No o leve	0	
Severa	+2	
Megamitocondrias		
No	0	
Si	+2	

(Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1231-9.e96).

En los pacientes con enfermedad hepática por alcohol severa, la descompensación hepática se asocia con un peor pronóstico, principalmente en quienes padecen encefalopatía hepática, así como sangrado de tubo digestivo asociado con hipertensión portal. Del mismo modo, en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es necesario descartar la infección, por lo que la procalcitonina como marcador es de utilidad porque los pacientes con infección asociada con glucocorticoides experimentan peores desenlaces. Las hospitalizaciones relacionadas con enfermedad hepática por alcohol reportan una mortalidad del 20-50% a los 90 días. Un estudio multicéntrico, retrospectivo, que incluyó a 3380 pacientes con enfermedad hepática por alcohol severa por MELD, demostró disminución de la mortalidad en pacientes con MELD mayor de 20, con un beneficio máximo (>20%) en pacientes que tenían un MELD de 25 a 39%.

Evaluación del consumo de alcohol y signos de supresión etílica

El DSM-V define el trastorno por consumo de alcohol como un patrón problemático que lleva a alteraciones y afectaciones en la vida diaria. Existen diversas herramientas para evaluarlo entre ellas el AUDIT y el CAGE.

El score de AUDIT se recomienda para valorar el grado de dependencia al alcohol. Consta de 10 preguntas, las primeras se refieren al consumo, las siguientes tres a los síntomas de dependencia, y las últimas tres a algún problema asociado con el alcohol. Un puntaje mayor a 8 predice un consumo dañino para la salud y más de 20 puntos sugiere dependencia. Existe el AUDIT- C que solo consta de las primeras 3 preguntas y se puede aplicar de forma más sencilla. Otro estudio es el cuestionario de CAGE, que consta de 4 preguntas, con dos o más que sean contestadas con una afirmación indica que el paciente podría tener dependencia al alcohol, con una sensibilidad 71% y especificidad de 90%. De igual forma debe calcularse el puntaje de CIWA-AR para evaluar los datos de supresión etílica y disminuir los riesgos de síntomas graves.

Tratamiento

Nutricional. La mayoría de pacientes con enfermedad hepática por alcohol están malnutridos, por lo que es imperativa la adecuación de ingesta calórica y proteica, con metas de nutrición enteral calculadas de 35-40 kcal/kg/d con un contenido de 1.5 g/kg/d. Se recomienda suplementar con vitamina B1, B6, ácido fólico y zinc. Se han estudiado los probió-

El Mdf mayor de 32, MELD mayor de 21 y Glasgow mayor de 9 predicen hepatitis alcohólica grave y determinan la indicación de iniciar tratamiento con glucocorticoides.

La prednisolona a dosis de 40 mg al día es el tratamiento de elección, sin olvidar sus contraindicaciones.

El puntaje Lille se calcula a los 7 días de haber iniciado el glucocorticoide, resultado mayor de 0.45 indica mortalidad mayor de 70% a 6 meses por lo que se recomienda suspender el tratamiento.

tics y se ha observado que disminuyen la inflamación, mejoran la función hepática y disminuyen la tasa de rehospitalización.

Supresión y abstinencia de alcohol. Los pacientes deben evaluarse para descartar síndrome de supresión etílica mediante el score de CIWA-AR indicando cuando es mayor de 8 supresión moderada y más de 15 severa o el score de BAWS (*Brief Alcohol Withdrawal Scale*), indicándose iniciar benzodiacepina cuando sea mayor de 3. Se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico en ambas, con benzodiacepinas, sobre todo las de vida corta-intermedia (lorazepam u oxazepam). En pacientes con crisis convulsivas podría indicarse fenobacital y en caso de intubación orotraqueal agregarse dexmedetomidina o propofol. En caso de BAWS 3-5 se iniciará lorazepam 2mg cada 4 horas hasta un BAWS<3, en caso de BAWS 6-8 se iniciará lorazepam 4mg cada 2 horas hasta BAWS <6 se iniciará con la dosis de 2 mg cada 4 h, y si BAWS >8 se deberá iniciar lorazepam 40 mg y notificar el medico encargado. Las benzodiacepinas no deberán continuarse más allá de 10 a 14 días.

La abstinencia al alcohol representa el mayor factor pronóstico favorable. Por lo tanto, se constituye en el pilar del tratamiento porque ésta es la medida terapéutica que más repercusión tiene en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Debe determinarse de acuerdo con las definiciones del DSM 5 o CIE 11 si el paciente tiene dependencia y recibir terapia farmacológica psicológica. El uso de fármacos que disminuyen la ansiedad y perpetúan abstinencia por alcohol. Existen medicamentos de primera línea aprobados por la FDA para evitar la recaída del consumo de alcohol, el acamprosato (666 mg cada 8 horas) y la naltrexona 50 mg cada 24 horas (es menester tener cuidado con este último en pacientes muy descompensados). De segunda línea topiramato (iniciando a 25 mg cada 24 horas con aumento gradual) y gabapentina

(con inicio a 300mg cada 24 horas con aumento gradual hasta 300mg cada 8 horas en caso de ser necesario). Y el baclofeno aunque no aprobado por la FDA con esta indicación, ha demostrado ser muy útil para evitar la recaída de la ingesta de alcohol sin efectos adversos considerables, pudiendo ser utilizado aun en pacientes con cirrosis descompensada iniciando a dosis de 10 mg cada 24 h con aumento gradual hasta 10 mg cada 8 horas.

Desafortunadamente, los pacientes postransplantados presentan un alto riesgo de recaída de la ingesta de alcohol de un 15-50%. Por lo que es necesaria la atención multidisciplinaria de estos pacientes para mejorar el pronóstico a largo plazo.

Tratamiento médico

Prednisona. El estudio STOPAH demostró la utilidad de la predniso(l)ona a dosis de 40 mg cada 24 horas por 28 días, en la disminución de la mortalidad a corto plazo de los pacientes con enfermedad hepática por alcohol severa, sin implicaciones significativas al mediano o largo plazo. Por lo tanto, está indicado el inicio de terapia con predniso(l)ona en pacientes con hepatitis alcohólica severa Mdf ≥ 32 , MELD ≥ 21 GHS ≥ 9 , que tengan el diagnóstico probable o definitivo de hepatitis alcohólica. Se debe retrasar su inicio si el paciente se encuentra con hemorragia variceal o presenta una infección descontrolada. Ya que se haya controlado la hemorragia se puede iniciar 48 horas posteriores y una vez que se da tratamiento antibiótico apropiado a la infección, la prednisona puede iniciarse. Las contraindicaciones para el uso de prednisona son: Infecciones no controlada, lesión renal aguda con creatinina > 2.5 mg/dL, hemorragia de tubo digestivo no controlada, enfermedad concomitante: VHB, VHC, DILI, carcinoma hepatocelular pancreatitis aguda, VIH y tuberculosis, choque o insuficiencia multiorgánica. Deberá calcularse el score de Lille al día 7 de inicio del esteroide (se ha estudiado la realización del Lille al día 4 pero no se ha validado su uso) si el Lille es ≤ 0.45 se continuará el esteroide por un total de 28 días, de no ser así se suspenderá.

Pentoxifilina. La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasa no selectivo que disminuye la expresión de interleucina-8 y TNF- α . Anteriormente se pensaba que la pentoxifilina. En el estudio STOPAH no encontró evidencia significativa con respecto a la disminución de la mortalidad con el uso de pentoxifilina.

N-acetilcisteína. En uno de los estudios se reportó una mejoría en la supervivencia a 1 mes y se redujo la tasa de infecciones, sin tener una diferencia significativa a los 6 meses ($p = 0.07$)

El trasplante hepático es seguro y eficaz en pacientes con hepatitis alcohólica severa, por lo que seguir con la difusión y concientización de la población es prioritario para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

El mejor factor pronóstico asociado con disminución de la mortalidad es la abstinencia.

Hasta el momento el efecto benéfico de otros medicamentos evaluados es poco claro.

Otras terapias en estudio. En la actualidad se dispone de nuevas terapias farmacológicas, que tienen como objetivo principalmente la regeneración hepática, bloqueo de las vías proinflamatorias y el restablecimiento del microbioma. La interleucina-22 recombinante ha demostrado desenlaces favorables en el Lille y MELD, así como en reducción de marcadores inflamatorios y aumento de expresión de marcadores hepáticos de regeneración.

El trasplante fecal de donadores sanos ha mostrado resultados prometedores en reducción de la mortalidad. Los anticuerpos monoclonales (infliximab y etarnecept) se han evaluado en pacientes con hepatitis alcohólica, sin ninguna mejoría y solamente han incrementado la mortalidad secundaria a infecciones. Actualmente se están estudiando múltiples fármacos que se cree podrían tener un efecto en el mecanismo fisiopatológico, como los antibióticos rifaximina y ácido clavulánico, inhibidores del receptor de interleucina I, el ácido obéticoico; hasta el momento no han mostrado disminución significativa en la mortalidad. En un estudio monocéntrico doble ciego fase 2, el omega 5 mostró aumento en la supervivencia a 6 meses; estos resultados deberán confirmarse en un estudio de fase 3.

Trasplante hepático. Maturin y su grupo demostraron el beneficio del trasplante hepático en pacientes con pobre respuesta al tratamiento glucocorticoide en pacientes con enfermedad hepática por alcohol severa, donde se evidenció una supervivencia a los 6 meses de 23%, comparado con pacientes sin trasplante hepático (77%). Posteriormente, estudios como el ACCELERATE-AH confirmaron dicho hallazgo, adoptándose como una medida viable en pacientes con hepatitis asociada a alcohol. Sin embargo, la incidencia de recaída de consumo de alcohol en pacientes postransplantados, se estima del 10% a un año y 20% a los 3 años, presentando un impacto directo en la mortalidad. El ACCELERATE-AH desarrolló un puntaje útil para estimar un riesgo bajo de recaída al consumo de

alcohol postrasplante, uso sostenido de alcohol postrasplante hepático (SALT por sus siglas en inglés), por su alto valor predictivo negativo. Este incluye 4 variables, el consumo de más de 10 tragos previo a su última hospitalización, múltiples intentos fallidos de rehabilitación, antecedentes legales secundarios al consumo de alcohol y el uso de sustancias ilícitas previo.

Complicaciones

La incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con hepatitis alcohólica es del 16%, donde un MELD elevado (>20 puntos), edades tempranas y el uso de glucocorticoides son factores de riesgo para dicha presentación. Sin embargo, es importante denotar, el aumento en el riesgo de infecciones asociadas al uso de glucocorticoides en pacientes con enfermedad hepática por alcohol, donde el uso de N-acetil-cisteína con prednisolona mostró disminución de la mortalidad al mes de inicio del esteroide, así como una disminución de eventos infecciosos.

Del mismo modo, la lesión renal aguda y síndrome hepatorenal en el contexto de enfermedad hepática por alcohol, aumenta la mortalidad a 90 días hasta 9 veces.

Hepatoxicidad por medicamentos, suplementos dietéticos y productos de herbolaria (drug induced liver injury - dili y herbal induced liver injury-hili)

**ALMA LAURA LADRÓN DE GUEVARA CETINA,
LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO**

La hepatotoxicidad por medicamentos, también conocida como daño hepático inducido por drogas (DILI por sus siglas en inglés) es uno de los padecimientos que constituyen un reto para los médicos porque existe una gran cantidad de fármacos, suplementos dietéticos y productos de herbolaria que representan una toxicidad hepática potencial. Esta condición tóxica, tiene variedades clínicas e histopatológicas, pero carece de biomarcadores específicos. Esto provoca que, el diagnóstico de daño hepático inducido por drogas sea un proceso difícil, en que se tiene que sospechar el daño e ir excluyendo etiologías conocidas de enfermedad hepática. Tradicionalmente, el daño hepático inducido por drogas ha sido clasificado en dos tipos, el daño intrínseco o directo y

el daño idiosincrático. El daño intrínseco está relacionado a la dosis de un medicamento y ocurre en un porcentaje alto de los sujetos expuestos a dicho medicamento, esto significa que es predecible y su inicio es generalmente unas horas a días después de la exposición. El daño idiosincrático no está relacionado con la dosis, aunque en algunos casos se puede identificar un umbral, ocurre en una pequeña proporción de sujetos expuestos al medicamento y puede sobrevenir una latencia variable (días a semanas). El daño hepático inducido por drogas, idiosincrático, puede ser severo y evolucionar a insuficiencia hepática fulminante. En el **Cuadro 18.11** se enlistan los medicamentos que inducen un daño intrínseco e idiosincrático.^{1,2}

En la actualidad, el daño hepático inducido por drogas es la principal causa de insuficiencia hepática fulminante en Estados Unidos. La epidemiología del daño hepático inducido por drogas es difícil de saber debido a que todos los estudios son retrospectivos y en serie de casos, por lo que es difícil estimar la incidencia. En 2004, los Institutos de Salud de Estados Unidos crearon una red para la identificación del daño hepático inducido por drogas con el fin de conocer las causas, mecanismos y evolución del DILI (Drug-Induced Liver Injury Network o DILI network o DILIN por sus siglas en inglés). A su vez, en otros países como España, Reino Unido, Japón, Corea y China se crearon unidades con el mismo fin, que han trabajado en conjunto para poder establecer nomenclaturas, sistemas de graduación y

metodología para estimar la causalidad del daño hepático inducido por drogas, incluyendo la genotipificación, así como la creación de una base de datos llamada LiverTox donde se puede consultar toda esta información.² El perfil de laboratorio de daño hepático inducido por drogas se ha definido con la relación de la Alaninoaminotransferasa (ALT) vs, la Fosfatasa alcalina(FA) ($R = \frac{ALT}{\text{límite superior sérico}} / \frac{FA}{\text{límite superior sérico}}$) y se ha categorizado en daño hepatocelular ($R = >5$), mixto ($R = 2-5$) o colestásico ($R = < 2$). Otra forma de clasificar el DILI es su relación a una reacción inmunológica (alérgica). El daño hepático inducido por drogas inmunológico tiene un periodo de latencia corto (1 a 6 semanas de la exposición) comparado con el daño hepático inducido por drogas no inmunológico (1 mes a 1 año); además las reacciones inmunológicas se acompañan de fiebre, manifestaciones dermatológicas que varían desde un exantema hasta un síndrome de Stevens Johnson, eosinofilia y los autoanticuerpos. Existen dos formas adicionales de DILI, que es importante mencionar, uno es la esteatohepatitis y el DILI vascular, condiciones que se describirán más adelante.^{2,3}

Circunstancias del diagnóstico

Los factores de riesgo de daño hepático inducido por drogas juegan una interacción compleja pues intervienen tanto el tipo de medicamento como las características metabólicas y genéticas del huésped. De la información derivada de las bases de datos se desprende que aun siendo diferentes regiones y etnias, existe una similitud en los reportes de porcentajes de mujeres afectadas (49% a 65%), edad promedio (48 a 55 años) y la proporción de patrón de daño hepatocelular (42% a 58%). Aunque en Estados Unidos y España existe un mayor reporte de pacientes graves, la magnitud de mortalidad o necesidad de trasplante es similar. La existencia de un daño hepático previo incrementa la susceptibilidad al daño hepático inducido por drogas. Éste ha reportado que 10% de los pacientes con hepatotoxicidad tienen una condición preexistente de hepatitis C o hígado graso. Estos pacientes tienen un daño más severo y una mortalidad general mayor: 16% comparado con 5.2% de personas sin antecedente ($p < 0.001$). Esta mortalidad puede estar relacionada con otras comorbilidades, en particular, diabetes mellitus (38 en comparación con 23%, $p = 0.5$).^{3,4,5}

Los antibióticos son los medicamentos identificados con más frecuencia como causantes de DILI, representan incluso hasta un 45% de los casos. Otros medicamentos, como los cardiovasculares, están implicados en un 9.8% de los casos, así como

Cuadro 18.11. Medicamentos asociados con hepatotoxicidad intrínseca o idiosincrática.

Intrínseco	Idiosincrático	
Paracetamol	Alopurinol	Metildopa
Amiodarona	Amiodarona	Minociclina
Esteroides anabólicos	Amoxicilina-clavulanato	Nitrofurantoina
Antimetabolitos	Bosentan	Pazopanib
Colestiramina	Dacroleno	Fenitoina
Ciclosporina	Diclofenaco	Pirazinamida
Ácido valproico	Disulfiram	Propiltiouracilo
Antirretrovirales altamente activos (HAART)	Fenofibrato	Estatinas
Heparinas	Flutamida	Sulfonamidas
Ácido nicotínico	Halotano	Terbinafina
Estatinas	Isoniacida	Ticlopidina
Tacrina	Ketoconazol	Tolvaptan
	Leflunomida	Tolcapone
	Lisinopril	Trovafloxacina
	Lapatinib	

los medicamentos neuropsiquiátricos en 9.1% y los agentes para quimioterapia en 5.5%. Es importante la proporción de casos atribuidos a suplementos dietéticos y productos de herbolaria, que se incrementó del 7% en la primera década de este siglo a 20% en la segunda década.

En los países asiáticos se ha reportado que la herbolaria representa el 70% de los casos de daño hepático inducido por drogas. Entre los productos identificados se encuentran los suplementos para fisicoculturismo así como aquellos para pérdida de peso que contienen extracto de té verde.^{2,3,6} Si bien en la actualidad los medicamentos se estudian de forma exhaustiva en las fases preclínicas (*in vitro*) como en modelos animales, es muy difícil identificar un medicamento tóxico en las fases clínicas de la investigación pues la incidencia de daño idiosincrático va de 1:10,000 a 1:100,000 pacientes mientras que los ensayos clínicos de una nueva molécula pueden haber sido proporcionados a 5 mil sujetos, que habitualmente no tienen comorbilidades.

Los hallazgos recientes sugieren que una dosis \geq de 50 a 100 mg al día y la lipofiliidad son factores que intervienen en la aparición de DILI. En este contexto, hay que recordar que, el propósito del metabolismo de un medicamento es facilitar la excreción de un fármaco menos polar a través de la formación de metabolitos con mayor polaridad. El resultado es un compuesto con mayor hidrosolubilidad que pueda ser excretado por los riñones. En la mayoría de los casos esto se logra gracias a reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis por las enzimas de fase I, los citocromos P450 (CYP450). Sin embargo, muchos compuestos pasan a una fase II de glucoronización o sulfatación para poder ser eliminados. Dos mecanismos son importantes en el inicio del DILI, una es la dosis de la sustancia que llega al umbral para que sobrepase los procesos de metabolismo y el segundo es la reacción inmunológica. La forma en que estos dos mecanismos interactúan con la exposición a la sustancia interactúa con los procesos de reparación tisular y condicionan el daño celular.

El estilo de vida, las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes modifican la capacidad del individuo en el proceso del metabolismo; por ejemplo, el CYP450 2E1 y A4 se inducen por la ingesta de etanol y la dieta alta en grasa, lo que en el metabolismo del paracetamol induce la formación del metabolito reactivo imino-N-acetil-p-benzoquinona, que es un hepatotóxico directo. Los CYP450 1A2, 2C9, 2E1 y 2D6 se inducen por la dieta alta en grasa y pueden aumentar la generación de metabolitos tóxicos. En el caso del halotano, se ha encontrado que, en el contexto de hígado graso, hay un incremento en la formación del metabolito

reactivo cloruro tricloroacetil. Al mismo tiempo, la obesidad condiciona una disminución de la depuración de medicamentos lo que permite una mayor exposición a los metabolitos reactivos.

Otro mecanismo importante es el que se relaciona con el receptor del Farnesil X (FXR). El FXR es un receptor nuclear que al activarse se une a receptores hormonales en el núcleo, lo que regula la expresión de otros genes. Una de sus funciones principales está en la supresión de CYP7A1, que participa en la síntesis del colesterol y los ácidos biliares, así como en el metabolismo de los triglicéridos. Una disminución en la actividad del FXR condiciona un aumento en la lipoperoxidación de lípidos. La inducción del estrés oxidativo se asocia con resistencia a la insulina e hígado graso, tanto por un incremento en la peroxidación de lípidos como en la pérdida de antioxidantes como la superoxidodismutasa y el glutatión. Esto condiciona que el medioambiente metabólico tenga una baja cantidad de ATP y alta cantidad de especies reactivas de oxígeno que pueden aumentar la citotoxicidad.

Los anteriores no son los únicos factores que intervienen en el incremento de la susceptibilidad al daño hepático inducido por fármacos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hígado graso porque la polifarmacia es común en esta población, por su asociación con comorbilidades: obesidad, hipertensión, osteoartropatías, dislipidemia, por mencionar solo algunas. Esto condiciona que el paciente esté medicado con hipolipemiantes, antihipertensivos, analgésicos no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones, y sus mecanismos de metabolismo de fases I y II estén inducidos o inhibidos, provocando mayor riesgo de hepatotoxicidad.^{5,6,7}

Existen factores genéticos que incrementan la susceptibilidad a DILI, por ejemplo, el antígeno de histocompatibilidad B*5701 confiere un riesgo 80 veces mayor al DILI inducido por flucoxacilina comparado con la ausencia de este genotipo. En el caso de amoxicilina clavulanato, el haplotipo HLA-DRB1 *1501-DRB5, *0101-DQB1 *0602 está asociado con un incremento del riesgo 10 veces mayor. Los polimorfismos de las enzimas de fase I también se han asociado con una predisposición a DILI, CYP2E*1A se asocia con la generación de metabolitos tóxicos de antituberculosos y CYP2C8*2,3 y 4 se asocian a la generación de metabolitos tóxicos de diclofenaco. Para las enzimas de fase II, los polimorfismos de n-acetil transferasa se asocian a la hepatotoxicidad por isoniácida por un patrón de “metabolizador lento” que provoca acumulación de metabolitos reactivos como la acetilhidracina y la hiadazina. Los polimorfismos de la glutatión-S-transferasa (GST) también se han visto implicados en el DILI, como

el GST theta 1 nulo (GSTT) que está asociado con metabolitos reactivos de isoniacida. En cuanto a la participación de reacciones inmunológicas que median la hepatotoxicidad, se ha sugerido que la modificación covalente de proteínas del huésped por los haptenos reactivos de los medicamentos puede despertar una reacción de pérdida del autorreconocimiento y el inicio de la hepatitis inmunológica y el desarrollo de autoanticuerpos. La detección de estos autoanticuerpos en modelos animales y en casos de DILI confirman el papel de la activación inmunológica mediada por IL-4, por ejemplo, en pacientes con DILI a anestésicos, se han demostrado autoanticuerpos IgG4 para CYP2E1.^{1,3,4,8-11}

La historia natural del daño hepático inducido por fármacos hepatocelulares es la ictericia en 70% de los casos, de acuerdo con el DILIN. La mayoría se recupera al suspender el medicamento causante; el 10% resulta con una insuficiencia hepática fulminante y el 17% evoluciona a daño crónico, que consiste en la alteración de las enzimas hepáticas por más de 6 meses. Hay ciertas condiciones, como la asociación con el síndrome de Stevens-Johnson que tiene una mortalidad del 44%. O la herbolaria, que requiere más frecuentemente de trasplante hepático urgente que DILI por consumo de medicamentos (13 en comparación con 3%; $p < 0.05$).

En el daño hepático inducido por fármacos hepatocelulares, la hiperbilirrubinemia es tres veces mayor del límite superior de normalidad y en ausencia de obstrucción biliar o síndrome de Gilbert se asocia con una mortalidad de aproximadamente 10%. Este hallazgo se le conoce como la Ley de Hy, en honor del Hyman Zimmerman y se ha adoptado por la FDA como un parámetro de seguridad de medicamentos en investigación. Su especificidad es del 44 al 67% con una sensibilidad del 83 al 90%. En un intento por encontrar datos que orienten a identificar a los de mayor gravedad, la red española de DILI desarrolló un criterio compuesto para predecir la insuficiencia fulminante: aspartato aminotransferasa > 17.3 veces el valor límite superior (VLS), bilirrubina 6 veces el VLS, y la relación aspartato aminotransferasa: ALT > 1.5 veces el valor superior. Con estos criterios se puede predecir la insuficiencia hepática con una especificidad del 82% y una sensibilidad del 80%, aunque no ha sido validado fuera de España. La gravedad del DILI hepatocelular se enlista en el **Cuadro 18.12**.

Otras variedades de daño hepático inducido por drogas como la colestasis, el hígado graso y el daño vascular son más difíciles de reconocer y diagnosticar, y su evolución es difícil de predecir pues hay poca información. En particular, el daño colestásico puede progresar a la cronicidad, ocasionando una

disfunción hepática asociada a ictericia. En los casos que se presenta la desaparición de los conductos biliares la mortalidad por insuficiencia hepática se incrementa a al 19% comparado con el 6.2% en aquellos que no se reconoce esta variedad de daño hepático.^{1,2,11}

Los principios de Irey para evaluar el daño mencionan los siguientes puntos: 1) considerar la temporalidad de los hallazgos de laboratorio; 2) excluir otras enfermedades; 3) determinar la posibilidad del daño de la sustancia (medicamento o producto de herbolaria); 4) determinar el patrón del daño; 5) reto terapéutico (o exclusión por medicamentos en caso de polifarmacia) y 6) análisis toxicológico.

Si bien la biopsia hepática no es indispensable para el estudio de pacientes con sospecha de daño hepático inducido por fármacos, el papel del patólogo es muy importante porque no es una interpretación mecánica de los hallazgos tisulares, sino la síntesis de la información clínica e histopatológica lo que permite dar una opinión experta de la determinación de la causalidad del daño. La biopsia hepática se toma con una frecuencia aproximadamente en el 50% de los pacientes y proporciona información valiosa con respecto a patrones de lesión y gravedad del daño en el hígado. Los hallazgos morfológicos son de utilidad para confirmar daño por determinados fármacos previamente descritos en daño hepático inducido por medicamentos, también, están relacionados con diagnósticos diferenciales y pueden sugerir un mecanismo de acción determinado. Con respecto a la gravedad de la lesión, la necrosis extensa puede, además, tener implicaciones pronósticas.^{12,13}

Se han establecido numerosas clasificaciones morfológicas de daño hepático por medicamentos. En la actualidad, la más utilizada es la de DILIN en la que los principales patrones de daño son: necroinflamatorio, colestásico, esteatósico y vascular, que sus características se indican enseguida:

- En el patrón necroinflamatorio, la necrosis, inflamación y apoptosis son comunes y se asocian con concentraciones elevadas de aminotransferasas. La necrosis e inflamación se dividen en cuatro patrones morfológicos: necrosis zonal y no zonal (masiva) y hepatitis aguda y crónica. El daño tipo hepatitis aguda es el más frecuente (21%) se caracteriza por infiltrado inflamatorio localizado en el lobulillo hepático con escasa inflamación portal. La extensión del daño es variable, desde focos aislados de inflamación lobulillar con cuerpos acidófilos (apoptosis aislada de hepatocitos) hasta extensas zonas de inflamación con pérdida de la arquitectura y necrosis confluyente (**Figura 18.5**). El daño de tipo hepatitis crónica muestra inflamación portal

Cuadro 18.12. Grado de severidad de DILI.

Categoría	Severidad	Descripción
DILIN US (Red Americana del Daño Inducido por Medicamentos)		
1	Leve	ALT o FA elevada pero BT <2.5 con INR <1.5
2	Moderado	ALT o FA elevada pero BT ≥2.5 con INR ≥1.5
3	Moderado-Severo	ALT o FA elevada pero BT ≥2.5 con INR ≥1.5 en paciente hospitalizado
4	Severo	ALT o FA elevada pero BT ≥2.5 con uno de los siguientes criterios: Insuficiencia hepática (INR ≥1.5, ascitis o encefalopatía) Otro daño a órgano blanco
5	Mortalidad	Muerte o trasplante debido a DILI
Grupo de Trabajo Internacional de Expertos en DILI		
1	Leve	ALT ≥5 LSN o FA ≥2 LSN y BT <2 veces LSN
2	Moderada	ALT ≥5 LSN o FA ≥2 LSN y BT >2 veces LSN
3	Severa	ALT ≥5 LSN o FA ≥2 LSN y BT >2 veces LSN, hepatitis sintomática con uno de los siguientes criterios: 1) INR > 1.5 2) Ascitis o encefalopatía, duración menor de 26 semanas y ausencia de cirrosis 3) Insuficiencia de órgano blanco por DILI
4	Fatal	Muerte o trasplante hepático secundario a DILI

DILI: hepatotoxicidad inducida por medicamentos; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alaninoaminotransferasa; INR: relación internacional normalizada; BT: bilirrubina total; LSN: límite superior normal.

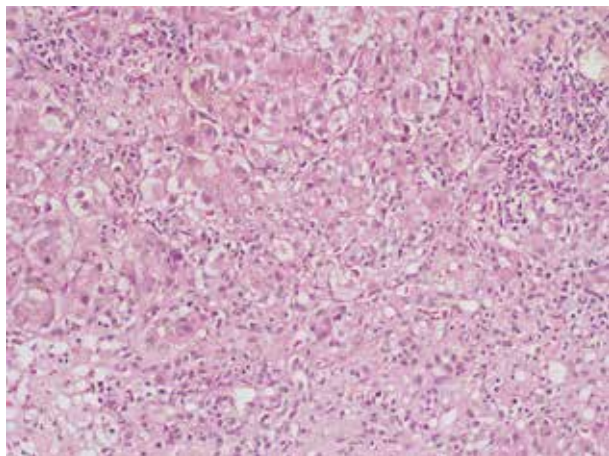


Figura 18.5. Patrón necroinflamatorio de tipo hepatitis aguda (H&E, 20X).

con daño de interfase y está compuesto principalmente por linfocitos maduros. La necrosis no zonal o masiva, en general es consecuencia del daño hepático agudo. La lesión de tipo zonal presenta escaso infiltrado inflamatorio con necrosis confluyente, usualmente en la zona 3 del lobulillo.¹⁴

Los patrones de daño colestásicos son comunes, en conjunto representan aproximadamente el 48%

de las lesiones hepáticas inducidas por drogas.¹⁴ La colestasis aguda y hepatitis colestásica muestran colestasis intracitoplasmática y canalicular en la zona 3 del lobulillo, sin datos de cronicidad. No hay inflamación portal o lobulillar y en la hepatitis colestásica se observa daño ductal reactivo (**Figura 18.6**). En la colestasis crónica se pueden identificar varios hallazgos morfológicos, los más frecuentes son los cambios pseudoxantomatosos periportales, daño y pérdida de conductos biliares, acumulación de cobre y fibrosis.

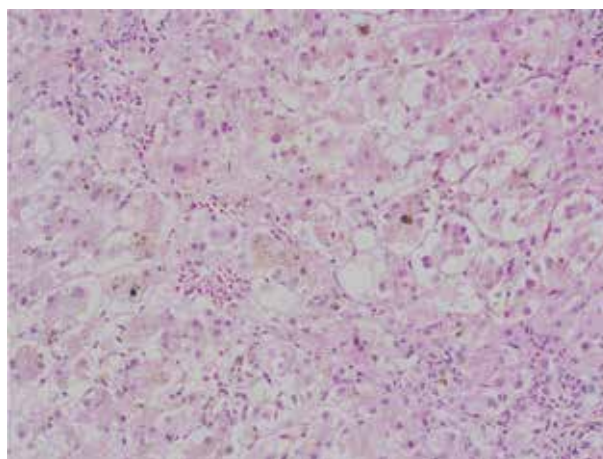


Figura 18.6. Hepatitis colestásica aguda (H&E, 20X).

La paucidad de conductos biliares es el hallazgo más común asociado con rápida evolución a fibrosis.¹⁵

La esteatosis hepática y esteatohepatitis son enfermedades bien definidas con hallazgos comunes en biopsias de hígado, por lo tanto, difíciles de atribuir a daño por medicamentos (**Figura 18.7**). Algunos fármacos pueden alterar el metabolismo de lípidos, ya sea mediante la inhibición de ácidos grasos, aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, disminución de producción de lipoproteínas de muy baja densidad y otros cambios metabólicos.¹⁶ Si bien los cambios por hígado graso secundarios a medicamentos son indistinguibles histológicamente de la enfermedad por hígado graso alcohólico y no alcohólico, algunos medicamentos producen variaciones a los patrones clásicos, por ejemplo, el daño por metotrexato se asocia con fibrosis periportal en lugar de perisinusoidal. Es importante distinguir el tipo de esteatosis: macrovesicular consistente en una vacuola de lípidos que ocupa todo el citoplasma del hepatocito y la microvesicular con varias vacuolas de lípidos pequeñas en el citoplasma del hepatocito que dan aspecto espumoso. La diferencia es importante porque la esteatosis microvesicular, aún cuando es focal, se asocia con daño mitocondrial y mayor riesgo de lesión hepática grave.^{1,2,17}

El daño vascular es poco frecuente (menos de 2%)¹⁴ e, histológicamente, los patrones que se identifican son el síndrome de obstrucción sinusoidal-enfermedad venooclusiva hepática. En ocasiones, cuando el daño es irregular y solo afecta venas pequeñas y sinusoides, es probable que no se observen alteraciones en la biopsia hepática. Sin embargo, en lesiones extensas, la lesión es en las venas y se caracteriza por la oclusión o pérdida de venas centrales con hemo-

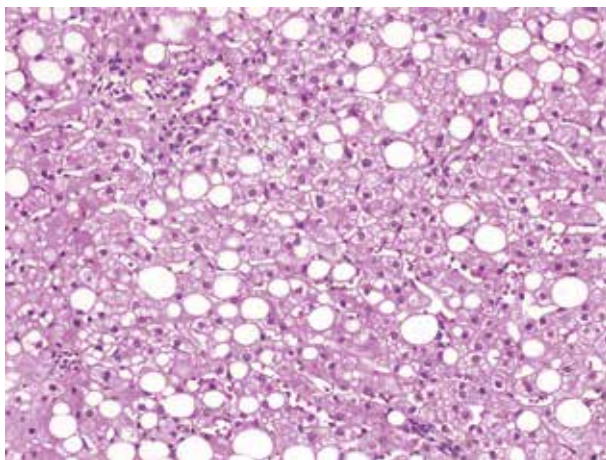


Figura 18.7. Esteatohepatitis moderada secundaria a metotrexato (H&E, 20X).

rragia y necrosis.¹⁸ En la esclerosis hepatoportal, las venas portales pueden estar ausentes, adelgazadas o tener herniaciones hacia las sinusoides (**Figura 18.8**). En la hiperplasia nodular regenerativa hay transformación nodular difusa sin inflamación y con escasa fibrosis.¹⁹ La historia natural de la hipertensión portal en la hiperplasia nodular regenerativa asociada con medicamentos y la esclerosis hepatoportal es poco conocida. La relación entre la gravedad histológica y el pronóstico no es clara, pero se ha sugerido que estas lesiones son potencialmente reversibles al retirar el agente causal. Por último, otro patrón morfológico poco frecuente es la peliosis hepática en la que se observa dilatación sinusoidal con abundante sangre y hepatocitos atrofícos.

Tratamiento

La medida general más importante es discontinuar el medicamento implicado y la recuperación ocurre espontáneamente sin necesidad de otras medidas y es uno de los criterios de evaluación de la causalidad. En la mayor parte de los casos, la normalización de las enzimas hepáticas se logra en unas semanas, pero es importante mencionar que hallazgos no siempre revierten de forma inmediata. Pacientes en los que empeoran las pruebas bioquímicas como las bilirrubinas, el perfil de coagulación o si hay un cambio clínico como la encefalopatía, requieren ser hospitalizados y valorar la necesidad de trasplante hepático.

En cuanto a tratamientos específicos, hay dos medicamentos que han demostrado efectividad en circunstancias específicas. El primero, la colestiramina en el caso del daño por leflunomida. Dado que su excreción entra a la circulación enterohe-

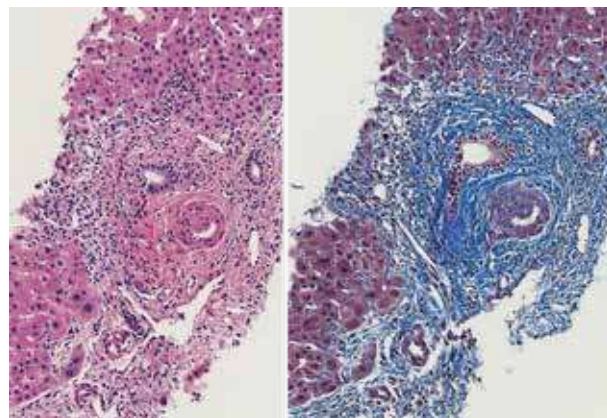


Figura 18.8. Daño vascular de tipo esclerosis portal con trombosis (H&E, 4X; Masson, 20X).

La hepatotoxicidad inducida por fármacos es difícil de diagnosticar porque hay muchos diagnósticos diferenciales que deben descartarse de inicio. Tiene tres patrones de daño: hepatocelular, colestásico y mixto.

Se han identificado varios fármacos, herbolarios, tratamientos naturistas y suplementos alimenticios que lo pueden ocasionar, que deben interrogarse cuidadosamente en la historia clínica.

La indicación de N-acetil-cisteína en causas distintas a las del paracetamol aún se discute, aunque ha demostrado su utilidad en varios estudios, por lo que su prescripción se remite al criterio médico.

pática y su larga vida media, la colestiramina, que es una resina que adhiere ácidos biliares se ha recomendado para aumentar la depuración de leflunomida. También se ha empleado en conjunto con antihistamínicos para mejorar la colestasis crónica inducida por terbinafina. Se desconoce si la mejoría del patrón enzimático se asocia con mejoría histológica porque no hay reportes.

El segundo medicamento, la N-acetilcisteína (NAC) ha comprobado su eficacia en el daño inducido por paracetamol y ocasionalmente se utiliza para otro tipo de daño hepático inducido por drogas. La eficacia de NAC combinada con prednisona de forma retrospectiva en varias cohortes, pero no se pueden hacer conclusiones válidas para recomendar esta combinación. Se ha considerado además el uso de ácido ursodesoxicólico para mejorar el daño colestásico, pero de la misma forma, no existen estudios clínicos controlados que avalen su eficacia en el contexto de DILI. En general, la indicación de corticoesteroides solo se recomienda en el tratamiento del daño inducido por los inhibidores inmunológicos de los ligandos de muerte programada (PD-1) que, aunque es una condición rara, responde de forma excelente al esteroide.²⁰⁻²³ Es probable que el tratamiento con esteroides pueda ser útil en el daño hepático inducido por fármacos asociado con anticuerpos monoclonales, en la variedad colestásica del DILI o en la asociada a eosinofilia, salpullido y fiebre; y el en daño causado por antiepilépticos que se asocia con hipersensibilidad también pueden ser de utilidad.²²

Las recomendaciones ante un caso de DILI es que, al sospechar de un agente causal hay que suspenderlo de inmediato e iniciar el estudio de otras posibilidades de daño hepático, en particular hepatitis C, he-

patitis E y hepatitis autoinmune. Una herramienta útil para la evaluación de casos sospechosos de DILI es el RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), que es una escala de puntuación de factores de riesgo para daño hepático inducido por fármacos.²³ El RUCAM está disponible como una calculadora en línea, sin costo, lo que facilita su uso. En caso de un paciente crítico, es decir, aquel cuya función hepática tenga un deterioro fulminante caracterizado por ictericia y disminución de la función sintética del hígado y la aparición de encefalopatía, inmediatamente evaluar la necesidad de trasplante hepático. Al igual que para otras enfermedades, el mejor remedio es la prevención y la identificación temprana, por lo que, ante el hallazgo de un patrón de elevación de enzimas hepáticas, es necesario el monitoreo de las mismas, así como conocer cuando debe de suspender la administración de un medicamento, y esto es responsabilidad del médico tratante. La guía de la FDA sugiere estas recomendaciones en los ensayos clínicos:^{1,2}

- ALT o AST más de 8 veces de la concentración superior normal.
- ALT o AST más de 5 veces de la concentración superior normal por dos semanas.
- ALT or AST más de 3 veces de la concentración superior normal asociado con bilirrubina total mayor de 2 veces de la concentración superior normal o INR mayor de 1.5.

En conclusión: existen muchas áreas de oportunidad en el contexto de DILI. La identificación temprana es el punto más importante porque la recuperación o la necesidad de trasplante son los desenlaces con mayor importancia clínica.

Insuficiencia hepática aguda

**ALMA LAURA LADRÓN DE GUEVARA CETINA,
LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO**

La insuficiencia hepática fulminante es poco común y muchas veces se confunde con una disfunción hepática aguda. La insuficiencia hepática fulminante es un síndrome muy específico y grave, que se define por una coagulopatía y encefalopatía hepática en un individuo con alteraciones de la función hepática, sin antecedentes de enfermedad hepática crónica. En la actualidad se reconocen excepciones a esta definición, como en los casos de hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson o el síndrome de Budd-Chiari.^{1,2} Es de suma importancia reconocer esta enfermedad cuando un paciente acude por

atención médica. La insuficiencia hepática fulminante es precedida de una lesión hepática aguda, que se caracteriza por una elevación de transaminasas asociada con ictericia o coagulopatía.

La insuficiencia hepática fulminante se definió, originalmente, en 1970, como una “condición potencialmente reversible debida a un daño hepático severo, con inicio de encefalopatía hepática en las ocho semanas de la aparición de los primeros síntomas en la ausencia de una hepatopatía previa”. En 1993, hubo una redefinición que tomaba en cuenta la etiología, las complicaciones y el pronóstico. La ictericia se considera el primer síntoma, la insuficiencia hiperaguda es la encefalopatía hepática (EH) dentro de los primeros siete días de la identificación de la ictericia.

La insuficiencia aguda ocurre cuando la encefalopatía hepática ocurre entre 8 y 28 días del inicio de la ictericia y la insuficiencia subaguda entre las 5 a 12 semanas del inicio de la ictericia. Una duración mayor a 28 semanas se considera enfermedad hepática crónica. Por otra parte, en 1999, la Asociación Internacional de Estudio del Hígado (IASL por sus siglas en inglés), redefinió estas categorías: estableció 10 días para la insuficiencia hiperaguda, de 10 a 30 días para la insuficiencia aguda y de 5 a 24 semanas para la insuficiencia subaguda.¹⁻⁴

Epidemiología

La frecuencia de la insuficiencia hepática fulminante es de 1 a 6 casos por un millón de habitantes por año en Estados Unidos, lo que representa, aproximadamente, 2000 casos anuales. La insuficiencia hepática fulminante representa el 6% de todas las muertes por enfermedades hepáticas y 7% de los trasplantes hepáticos. En Europa se desconoce la frecuencia de insuficiencia hepática fulminante, pero representa el 8% como causa de trasplante hepático. En un estudio llevado a cabo en Inglaterra se encontró que solo el 18.2% de los casos de insuficiencia hepática fulminante reciben un trasplante. En los países subdesarrollados se desconoce la frecuencia de insuficiencia hepática fulminante.¹⁻⁶

Etiología

En el ámbito mundial, la causa más frecuente de insuficiencia hepática fulminante sigue siendo la hepatitis viral, en particular la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis E, pero en países como Inglaterra y Estados Unidos, la causa más frecuente es la sobredosis de paracetamol. Después de estas dos causas, el daño agudo puede estar originado por las reacciones idiosincráticas de medicamentos, ingestión

de toxinas como herbolaria y suplementos alimenticios que contengan té verde, y enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson. El daño isquémico agudo relacionado, o la hepatitis hipóxica que ocurre en el contexto de una insuficiencia circulatoria o pulmonar asociada con sepsis, puede semejar una insuficiencia hepática fulminante, requiere tratamiento de la insuficiencia orgánica más que de la insuficiencia hepática. Puede ocurrir un daño semejante por el consumo de cocaína o éxtasis (3.4 metilenedioxi-N-metilamfetamina). En el embarazo también puede sobrevenir una insuficiencia hepática aguda que puede requerir acelerar el parto.^{4,6} Identificar la causa que provoca la insuficiencia hepática fulminante es importante pues permite evaluar si existe un tratamiento específico, elimina contraindicaciones para trasplante hepático y determina el pronóstico.

La sobredosis de paracetamol puede ser accidental (más frecuente en Estados Unidos) o intencional como parte de un intento suicida (Inglaterra). En el caso de la ingesta accidental, la edad de los pacientes es mayor (38 años) en comparación con el intento suicida (32 años) ($p = 0.002$). Además, en la ingesta accidental es frecuente que se consuman medicamentos compuestos (38 en comparación con 5%, $p < 0.0001$), así como menos reporte de depresión (24 en comparación con 45%; $p < 0.001$), tener enfermedad hepática más severa al ingreso hospitalario (55 en comparación con 39%; $p = 0.002$) y la dosis es menor en la ingesta accidental (12 gramos) que en quienes han tenido intento suicida (20 g) ($p = 0.009$).^{4,5}

La insuficiencia hepática fulminante por hepatitis B es muy severa y puede ser resultado de la muerte o trasplante en el 80% de los casos y se considera que es una reacción inmunológica y sobreviene en pacientes con hepatitis aguda o, bien, en la reactivación, en particular al recibir quimioterapia o como un “escape” de una mutación resistente a análogos de nucleot(s)idos durante el tratamiento antiviral.

En la hepatitis A, la causa de la insuficiencia hepática es una respuesta inflamatoria severa que se asocia con una disminución de la carga viral. Tanto la hepatitis A como la B son enfermedades prevenibles por vacunación y los casos de insuficiencia hepática fulminante relacionados con estos virus han disminuido durante el transcurso del siglo XXI. En el caso de la insuficiencia hepática fulminante por medicamentos, los agentes implicados con mayor frecuencia son: paracetamol (40%), antifúngicos (8%), antiepilépticos (7%) y antibióticos (6%). En algunos reportes de series, los antibióticos ocupan incluso hasta el 46% de los casos; la amoxicilina-clavulanato es el antibiótico reportado con mayor frecuencia

(12.6%). Otros medicamentos que también causan insuficiencia hepática fulminante son los antiinflamatorios no esteroideos y los aminosalicilatos.^{5,6,7}

Dos condiciones especiales que pueden conducir a la insuficiencia hepática fulminante son la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune. Sería equivocado pensar que, si la manifestación es insuficiencia hepática fulminante, el tratamiento conservador sería efectivo (terapia quelante y tratamiento con esteroides, respectivamente). Es necesario evaluar la necesidad de trasplante lo más pronto posible. El síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (HELLP por sus siglas en inglés) es una complicación rara del embarazo (1 a 6 en 1000 embarazos). Es importante la identificación temprana porque el tratamiento es la interrupción del embarazo. El síndrome de HELLP puede asociarse con insuficiencia hepática fulminante por ruptura hepática y necrosis hepática masiva que requiera trasplante hepático, en particular en múltiparas mayores de 30 años.^{1,2,5,6,7}

Circunstancias del diagnóstico y pronóstico

Tan pronto se identifique un paciente con características de insuficiencia hepática fulminante es necesaria la anamnesis de los siguientes puntos: consumo de medicamentos o abuso de sustancias, embarazo, viajes recientes, antecedente de inmunosupresión, quimioterapia o enfermedades autoinmunes y comorbilidades y por supuesto, el inicio de la ictericia y los primeros signos de encefalopatía hepática. Es necesario solicitar perfil de coagulación con fibrinógeno, bilirrubinas, perfil de enzimas hepáticas, gasometría arterial y nivel de amonio en sangre. Otras pruebas importantes es el panel viral de hepatitis, autoanticuerpos, concentraciones de ceruloplasmina, análisis toxicológico, electrocardiograma y ecocardiograma.^{1,2,5,6}

Se reconoce que el primer modelo pronóstico efectivo en reconocer la gravedad de este padecimiento fue el desarrollado por O'Grady en Inglaterra en una cohorte de pacientes entre 1973 y 1976, y en 1986, fueron llamados los criterios de King's College. Se clasificó la insuficiencia hepática fulminante en asociada a paracetamol o sin relación y se estableció que la supervivencia estaba relacionada al pH arterial, el tiempo de protrombina y la concentración de creatinina. Un pH menor de 7.30, tiempo de creatinina mayor de 100 segundos y creatinina mayor de 300 mcmmol/L se asocian a una mayor mortalidad y la necesidad de trasplante. En 1986, Bernuau desarrolló los criterios de Clichy en un análisis multivariado de 115 pacientes con insuficiencia hepática fulminante por infección de hepatitis B. El grado de encefalopatía hepática y las concentraciones del

La insuficiencia hepática fulminante se caracteriza por la elevación de transaminasas o coagulopatía en un paciente sin antecedentes de enfermedad hepática crónica.

Las principales causas son virales, tóxicas (medicamentos, herbolaria u hongos), metabólicas, autoinmunes y vasculares o isquémicas.

factor V de la coagulación (menos del 20% en menores de 30 años y menor del 30% para mayores de 30 años) se correlacionó a la necesidad de trasplante hepático. Uno de los problemas de este modelo es que el factor V no esta disponible en la mayor parte de los hospitales.

A mediados de la década de 1990, en el hospital de Taipei, Taiwan, se identificaron factores pronósticos en una serie de 61 pacientes en los que la edad mayor de 43 años, bilirrubina superior a 23 mg/dL, y protrombina mayor de 19 segundos, se asociaron con falta de supervivencia. En menos de una década se desarrollo el modelo MELD (Model for End Stage Liver Disease) por Kammath. El MELD ha sido probado en una variedad de situaciones clínicas de enfermedades hepáticas y tiene un valor pronostico de mortalidad a corto plazo (3 meses). Se ha validado su uso en la insuficiencia hepática fulminante y como un índice de la severidad de la enfermedad y la asignación de prioridad de trasplante hepático. Los modelos pronósticos actuales no son perfectos de acuerdo con los modelos matemáticos basados en curvas AUROC, pero pueden ayudar a la decisión clínica del tratamiento y la elección de trasplante.^{2,6,7,8}

Existen numerosos retos en la toma de una biopsia hepática en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Si bien no es un estudio que se indique rutinariamente, a pesar de eso tiene utilidad para poder determinar la necesidad de trasplante y la etiología, que aunque se puede considerar en un amplio espectro de cambios morfológicos, las características histológicas pueden diferir dependiendo de la causa y cronología de la lesión hepática. Varias causas de insuficiencia hepática fulminante pueden ocasionar necrosis hepática masiva (NHM), que es la lesión histológica más grave de la insuficiencia hepática fulminante.

En el estudio de biopsias hepáticas debe considerarse que puede haber variaciones regionales con respecto a la gravedad de la inflamación y pérdida de hepatocitos, por lo que, en esos casos, el cálculo de parénquima hepático funcional residual no es confiable. Para fines de diagnóstico en patología, la insuficien-

cia hepática fulminante se divide según la gravedad del daño hepático en: NHM, necrosis zonal, en donde, dependiendo de la causa, hay predilección por zonas específicas del lobulillo: necrosis centrolobulillar (zona 3), media (zona 2) y periportal (zona 1). También, hay daño no zonal y patrones poco frecuentes como hepatitis difusa. Macroscópicamente, en NHM el hígado esta reducido de tamaño, la cápsula es arrugada y al corte es congestivo con moteado amarillo. El tejido muestra necrosis extensa y confluyente de hepatocitos en todos los lóbulos con colapso de la red reticular, neoformación de colangiolas periportales e inflamación variable (**Figura 18.9**).^{6,8}

Cuando el curso clínico de insuficiencia hepática fulminante es más prolongado (1 o 2 meses) puede haber una respuesta regenerativa con formación de nódulos que se intercalan con áreas de necrosis confluyente; este daño se denomina necrosis hepática submasiva (NHS).^{6,9} Los nódulos pueden confundirse con cirrosis, por lo que se utilizan tinciones de colágena para el diagnóstico diferencial. **Figura 18.10**

En la necrosis zonal, el patrón de distribución más común es la necrosis centrolobulillar. Se asocia, principalmente, con daño por hipoxia-isquemia, hepatotoxicidad por acetaminofén y envenenamiento por hongos. Se observa necrosis de hepatocitos alrededor de la vena central, con inflamación crónica variable y colestasis (**Figura 18.11**).^{6,10} El patrón de necrosis medial (zona acinar) se asocia con infección por dengue y fiebre amarilla y se caracteriza por necrosis de hepatocitos con distorsión de las placas y numerosos cuerpos acidófilos (cuerpos de Councilman). La necrosis periportal es la menos frecuente y se basa en el suministro directo de toxinas, como el sulfato ferroso de las

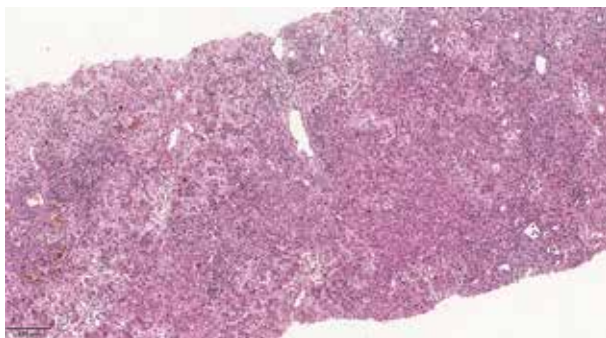


Figura 18.9. Necrosis hepática masiva. Necrosis de hepatocitos con extensa inflamación y proliferación de colangiolas periportales. H&E; 4X.

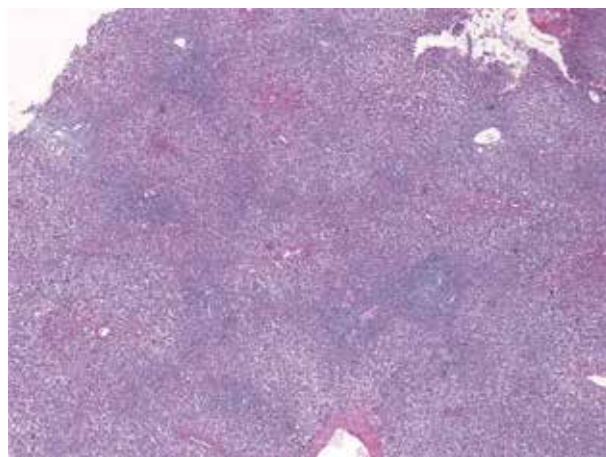


Figura 18.10. Necrosis submasiva. Nódulos de regeneración con extensa inflamación portal. H&E; 2X.

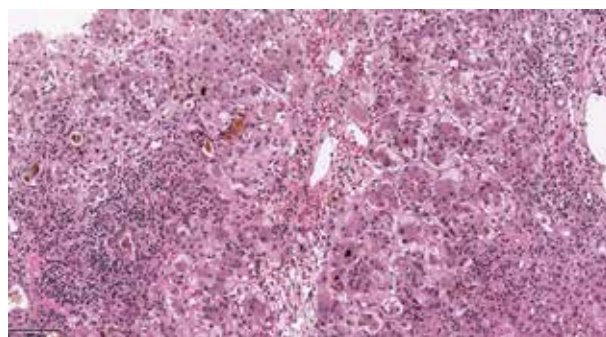


Figura 18.11. Necrosis centrolobulillar. Vena central rodeada de hepatocitos necróticos con inflamación crónica y colestasis. H&E; 20X.

arteriolas y vénulas portales a los hepatocitos adyacentes. En la necrosis no zonal hay daño confluyente, sin predilección por una zona específica del lobulillo hepático.

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática fulminante debe efectuarse en un ambiente de cuidados intensivos y, de ser posible, a un centro con experiencia en trasplante hepático. El curso de este padecimiento es impredecible, por lo que el monitoreo constante es una necesidad. Otras medidas importantes consisten en mantener una hidratación adecuada, vigilancia de la uresis y la glucemia. La resucitación con fluidos debe intentar mantener un balance neutro. Al inicio, la detección de lactacidemia puede ser secundaria a hipoperfu-

Debe hacerse una valoración integral del paciente, así como la aplicación de modelos pronósticos para evaluar la necesidad de un trasplante hepático.

El pronóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante ha mejorado en las últimas décadas. El punto cardinal es que se reconozca la enfermedad y haya un grupo interdisciplinario que colabore en el tratamiento, así como el tiempo suficiente para ser idóneo para el trasplante hepático.

sión, pero su evolución indica disfunción hepática y renal. Es importante evitar la hipercloremia porque se asocia con insuficiencia renal por lo que, aunque se inicie la resucitación con soluciones salinas, es adecuado cambiarlas a soluciones amortiguadas (Ringer o Hartman). En cuanto al uso de coloides, no se ha encontrado un beneficio.

En el estudio SAFE (Evaluación de Resucitación con Fluidos Salinos en Comparación con Albúmina, por sus siglas en inglés) se apreció un beneficio marginal en situaciones de choque séptico pero un efecto nocivo en la lesión cerebral traumática. Unas palabras son importantes en cuanto al exceso de resucitación intravenosa porque una presión venosa elevada puede, a su vez, alterar el flujo venoso y la función hepática y renal. En cuanto al estado de coagulación, es importante intentar no corregirla, pues podría enmascarar el deterioro. Sólo se recomienda el inicio de productos de coagulación en caso de sangrado activo o de la realización de un procedimiento invasivo. Un descenso en la cuenta plaquetaria se presenta hasta el 60% de los casos, pero la transfusión de plaquetas solo se recomienda en trombocitopenia menor de 30,000 por mL y siempre es mejor evaluar la coagulación por un medio dinámico como la tromboelastografía.^{5,7,8}

Una de las causas de mortalidad más importantes de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante son las infecciones. Las infecciones fúngicas representan un 32% de las infecciones y existe la tendencia de iniciar tratamientos profilácticos, en análisis retrospectivos se ha encontrado que el uso de antimicrobianos no reduce la bacteriemia ni la mortalidad a 21 días, cabe señalar que la fiebre y la leucocitosis puede estar ausente en el 30% de los casos. Esto indicaría que se necesitan identificar marcadores que puedan predecir la aparición de infecciones. Se ha analizado si la procalcitonina pudiera ser un marcador que alertara sobre las infecciones, pero

no hubo diferencias entre los grupos con infección y sin infección. Hasta que se tenga un marcador, la mejor opción es una vigilancia con cultivos seriados que incluyan hemocultivo, urocultivo y cultivos de expectoración, tomando en cuenta los patrones de resistencia bacteriana.¹

La encefalopatía hepática es tanto lo que distingue la definición como la necesidad de terapia intensiva en insuficiencia hepática fulminante. Esta encefalopatía hepática es de un inicio sutil en que hay una confusión menor, desorientación y agitación psicomotora que evoluciona rápidamente a delirio, convulsiones y coma. En los casos de encefalopatía hepática severa, se asocia con edema cerebral y se considera que ocurre hasta en el 80% de los pacientes y es la causa principal de la muerte. No obstante, en un estudio de 3300 pacientes subsecuentes se encontró que el porcentaje de edema cerebral disminuyó de 75% en el periodo de 1984-88 a 20% en 2004-2008, con un descenso en la mortalidad de 95 a 55%. Esto refleja que hay una mayor sensibilización en los médicos de urgencias para reconocer la insuficiencia hepática fulminante con el consecuente mejor tratamiento en cuidados intensivos y el acceso a trasplante hepático.

El edema cerebral es multifactorial e incluye la elevación sérica de amonía y las concentraciones mayores de 100 $\mu\text{mol/L}$ se asocian con edema cerebral en 70% de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Los mediadores necroinflamatorios como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa promueven la neuroinflamación y el edema de los astrocitos, lo que sugiere que existe un mecanismo citotóxico. Otros mecanismos implicados en la generación de edema vasogénico y disfunción de la barrera hematoencefálica. La intubación y el uso de ventilación mecánica se recomienda en la encefalopatía hepática progresiva (grado 3-4) y el monitoreo constante de signos vitales, diámetro pupilar, reflejos óculo-vestibulares y postura de descerebración. Aunque no está recomendado que se vigile la presión intracraneana, se ha reconocido que un aumento a concentraciones mayores de 20 mmHg se correlaciona con una perfusión cerebral afectada que genera isquemia, hemorragia y muerte. Es importante en los pacientes intubados mantener la presión en un rango de normalidad y corregir alteraciones hidroelectrolíticas que puedan generar edema cerebral como la hiponatremia. Si el paciente con insuficiencia hepática fulminante no mejora y no tiene contraindicaciones, es necesario solicitar su evaluación inmediata para trasplante hepático. Extender de forma innecesaria el tratamiento médico puede provocar que el paciente presente complicaciones infecciosas o progrese a muerte cerebral

de forma injustificada. Los criterios seguidos en Estados Unidos para registrar a un paciente como candidato a trasplante hepático de urgencia son: 1) expectativa de vida menor de 7 días; 2) estar internado en terapia intensiva con dependencia de ventilado; 3) requerir remplazo renal o INR mayor de 2. El tiempo promedio de asignación de un trasplante hepático en estas condiciones es de 2 días.^{1,2,5,8,12,13} El "Grupo de interés en la insuficiencia hepática aguda" publicó un índice pronóstico de cinco variables que predicen la supervivencia sin trasplante (TFS) en vez de mortalidad. Este modelo divide la etiología de la insuficiencia hepática fulminante en favorable (paracetamol, isquémica, inducida por embarazo y hepatitis A) y desfavorable (indeterminada, DILI, hepatitis autoinmune y enfermedad de Wilson). También utiliza datos clínicos fácilmente accesibles (bilirrubina total, INR; grado de encefalopatía y uso de vasopresores). Este modelo mejoró la predicción en comparación con el MELD y la Clasificación del King's College. Al usar el umbral del 80% de este modelo, éste puede identificar pacientes que, con tratamiento conservador, fallecerían sin trasplante. Sin embargo, puede sobreestimar la necesidad de trasplante en pacientes con coma profundo, en daño por paracetamol.¹⁴

El trasplante hepático es una opción que permite la supervivencia en 80% de los casos de insuficiencia hepática fulminante. Se han planteado situaciones éticas y el concepto de "muy enfermo para trasplante" pero en el contexto de la insuficiencia hepática fulminante la única contraindicación es la muerte cerebral del paciente con insuficiencia hepática fulminante.^{1,2,12}

El uso de sistemas de soporte hepático extra-corporeo se ha usado en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, principalmente el sistema recirculante molecular adsorbente (MARS por sus siglas en inglés) y la plasmaféresis de alto volumen (HVP). En MARS, donde la sangre es dializada con albúmina, no se ha demostrado una mejoría a 6 meses en el contexto de insuficiencia hepática fulminante y esto puede ser debido a que el 70% de los pacientes se trasplantaron. Por otra parte, HVP mejoró la supervivencia en pacientes no aptos para trasplante hepático.^{1,2,8,14,16,17}

Cirrosis hepática y sus complicaciones

CARLOS MOCTEZUMA VELÁZQUEZ

La cirrosis hepática representa una vía final común de varias enfermedades que tienen como órgano

blanco el hígado. Consiste en una alteración de la arquitectura hepática que se caracteriza por la formación de nódulos de regeneración rodeados de septos de fibrosis (colágena), y es el resultado de un proceso crónico de daño-reparación. Inicialmente, el aumento en la resistencia hepática al flujo de la vena porta genera hipertensión portal, definida como un gradiente de presión venosa hepática mayor de 5 mmHg. Con el tiempo, esta hipertensión portal deriva en vasodilatación esplácnica que incrementa aún más la presión portal al aumentar el flujo en el sistema portal, agravando todavía más la hipertensión portal, y subsecuentemente provocando una circulación hiperdinámica. Con el uso de métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática cada vez es más frecuente el diagnóstico de fibrosis avanzada-cirrosis en etapas tempranas o preclínicas, y a esa fase se le llama enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD, por sus siglas en inglés). La cACLD puede descartarse cuando la rigidez hepática por elastografía transitoria es menor de 10 kPa, y puede confirmarse cuando es mayor de 15 kPa, los valores intermedios requieren estudios adicionales para descartar-confirmar esta enfermedad.²

Su historia natural se divide en pacientes compensados, con una supervivencia de más de 12 años, y se refiere a pacientes que no han presentado complicaciones de la hepatopatía (sangrado, ictericia, encefalopatía, síndrome hepatorenal, hiponatremia), y que corresponden a la categoría Child-Pugh A; y en pacientes descompensados, Child B/C, cuya supervivencia es de 2 años en promedio. Un término relativamente nuevo es la recompensación en pacientes con descompensación previa, e implica 3 elementos:

1. Causa de la cirrosis controlada.
2. Ausencia de marcadores de descompensación (ascitis, sangrado variceal, encefalopatía) durante al menos un año. En ese lapso el paciente no puede estar recibiendo diuréticos o lactulosa ni rifaximina para tratamiento o profilaxis de ascitis y encefalopatía hepática, respectivamente.
3. Mejoría estable en las pruebas de función hepática (albúmina, INR, bilirrubina).

La historia natural se resume en el **Cuadro 18.13**.

El objetivo de las estrategias terapéuticas en pacientes sin hipertensión portal clínicamente significativa debe ser evitar la aparición de la misma, mediante el tratamiento de la enfermedad base. En pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa que se encuentran compensados, se debe evitar la descompensación, y recientemente el estudio PRE-

Cuadro 18.13. Historia natural de la cirrosis hepática.

Seguimiento	cACLD			Descompensada	Descompensación ulterior
	Sin CSPH	Con CSPH			
Manifestaciones	Ninguna	Sin vórices	Con vórices	Primer episodio de descompensación (sangrado variceal, ascitis, encefalopatía)	Segundo evento de descompensación Ictericia Ascitis refractaria Encefalopatía persistente/recurrente Síndrome hepatorenal
HVPG (mmHg)	<10	>10		>12	
LSM (kPa)	<15 con plaquetas mayores a 150,000	>25 ó 20-25 con plaquetas menores a 150,000 ó 15-20 con plaquetas menores a 115,000			
Mortalidad a 5 años (%)	Similar a la población general	1.5	10	20-30	88

cACLD: Enfermedad hepática crónica avanzada compensada.

HVPG: Gradiente de presión venosa hepática.

CSPH: Hipertensión portal clínicamente significativa.

LSM-TE: Medición de rigidez hepática por elastografía transitoria.

DESCI demostró que el uso de beta bloqueadores no selectivos (NSBB) puede reducir el riesgo de descompensación, particularmente ascitis, y mortalidad, en pacientes con cirrosis compensada con hipertensión portal clínicamente significativa.⁴ En pacientes con cirrosis compensada con hipertensión portal clínicamente significativa se recomienda iniciar con un betabloqueador no selectivo, de preferencia carvedilol.⁵ El diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa puede basarse en cualquiera de los siguientes criterios:

Valores de LSM-TE \pm plaquetas compatibles con hipertensión portal clínicamente significativa, como se detalla en el **Cuadro 18.13**.

- Vórices esofágicas o gástricas en una endoscopia.
- Colaterales porto-sistémicas en un estudio contrastado.
- Flujo hepatofugal de la vena porta en ultrasonido.

El tratamiento del paciente con cirrosis descompensada consiste en atender cada una de las complicaciones. Al mismo tiempo, hay que referir al paciente a un programa de trasplante hepático en forma oportuna si es que no existe alguna contraindicación absoluta evidente.

Ascitis

Implica la acumulación de líquido en cantidades anormales en la cavidad peritoneal, y es la causa de

descompensación más común en los pacientes con cirrosis que ensombrece su pronóstico a una supervivencia de 2 y 5 años de 50 y 30%, respectivamente.⁶ Su etiopatogenia es compleja y multifactorial, los principales mecanismos involucrados son los siguientes:⁷

Hipertensión portal. Es el mecanismo primordial, para que se forme ascitis se necesita tener un gradiente de presión venosa (HVPG) mayor de 10 a 12 mmHg. Esto provoca traslocación bacteriana que por mecanismos inflamatorios genera vasodilatación arteriolar espláptica, que como consecuencia tiene una circulación hiperdinámica y un bajo volumen circulante efectivo que contribuyen a la retención de sodio y agua por la activación persistente de mecanismos compensatorios (eje renina-angiotensina-aldostearna, hormona antidiurética, sistema nervioso simpático); de ahí que con frecuencia esté asociada con hiponatremia.

- Disminución de la presión oncótica, debida principalmente a hipoalbuminemia.
- Aumento en la producción de linfa.

Circunstancias al diagnóstico y clasificación

La detección de ascitis puede ser un hallazgo fortuito en los ultrasonidos de escrutinio que se hacen cada 6 meses en estos pacientes o bien puede ser clínicamente evidente y acompañarse de síntomas, de ahí que se divida en tres grados:^{8,9}

Grado I. Solo es detectable por métodos de imagen, puede detectar cantidades de líquido tan pequeñas como 150 a 200 mL.

Grado II. Es detectable a la exploración física, requiere de la coexistencia de 1.5 a 2 litros. El paciente puede estar asintomático en casos leves, o puede percibir aumento del perímetro abdominal y plenitud abdominal.

Grado III. Se considera una urgencia, la llamamos ascitis a tensión, e implica que compromete la mecánica ventilatoria o la alimentación del paciente.

Métodos de diagnóstico

Cuando un paciente con cirrosis resulta con ascitis grado II o III por primera vez generalmente se realizará un ultrasonido para descartar trombosis portal-suprahepática como desencadenante. En todos los casos se sugiere la práctica de una paracentesis diagnóstica para descartar otras etiologías que expliquen la ascitis. También se sugiere hacer paracentesis de rutina a todo paciente con cirrosis y ascitis que ingrese a un hospital para descartar peritonitis bacteriana espontánea subclínica.¹⁰

Al hacer una paracentesis diagnóstica se solicitarán:⁹

Albúmina en ascitis y de forma simultánea albúmina sérica para obtener el gradiente de albúmina entre el suero y ascitis (albúmina sérica-albúmina en ascitis). Este gradiente deberá ser ≥ 1.1 en pacientes con ascitis secundaria a hipertensión portal; un gradiente menor implicaría que hay que buscar otra explicación de la ascitis. Sin embargo, un gradiente ≥ 1.1 no excluye que además de la hipertensión portal pueda existir una causa concomitante de ascitis (e.g. ascitis por implantes peritoneales, serositis por lupus, etc.).

Recuento celular y cultivos. Sobre todo de interés cuando se sospeche peritonitis bacteriana espontánea. Los cultivos se deben sembrar en el sitio donde se realiza la paracentesis en frascos para cultivo, con 10 cc de líquido de ascitis, para aumentar el rendimiento diagnóstico.

Proteínas totales, glucosa, triglicéridos, deshidrogenasa láctica, antígeno carcinoembrionario, fosfatasa alcalina, amilasa: Se solicitarán de acuerdo a la sospecha clínica para descartar otras etiologías. Las proteínas totales son importantes en pacientes con gradiente ≥ 1.1 para diferenciar ascitis por hipertensión portal de ascitis por insuficiencia cardíaca porque en el caso de la segunda se encontrarán proteínas totales mayores de 2.5 g/dL.

Citológico. Se valora cuando se sospecha ascitis de origen maligno o de causa infecciosa; por ejemplo, en tuberculosis peritoneal.

Tratamiento

El tratamiento se indica en ascitis grado 2 o 3; el tratamiento en ascitis grado 1 resulta controversial.

Las medidas generales más importante es una dieta hiposódica (menos de 6 gramos de NaCl al día, es decir, menos de 2 gramos u 88 mEq de Na diarios). También es importante insistirle al paciente que debe evitar, en toda medida, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos porque, además de promover la formación de ascitis, aumentan el riesgo de lesión renal en esta población.

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de diuréticos, el de elección es la espironolactona, pero generalmente se utilizará una combinación de espironolactona-furosemida a una relación de 100 mg/40mg, respectivamente; la dosis máxima permitida es 400/160mg. Se deben prescribir en dosis única matutina e iniciar con la más baja posible y esperar 3-5 días con una dosis, antes de incrementarlos. En el caso de la espironolactona, dado que su efecto máximo tardará más en aparecer, se recomienda titularla cada 5 a 7 días. Un efecto adverso de la espironolactona es la ginecomastia, en esos casos se puede utilizar en su lugar eplerenona o amilorida.⁷ Una vez controlada la ascitis, se deberán titular los diuréticos a la baja, para lograr la dosis mínima efectiva. Algunos expertos recomiendan iniciar monoterapia con espironolactona, e ir escalando, y agregar furosemide solo si se llega a dosis máximas de espironolactona o si aparece hipercalcemia.¹¹

Para poder vigilar y titular el tratamiento del paciente, será necesario pesarlo diariamente. El paciente debe perder peso, pero máximo 0.5 kg diarios en pacientes sin edema periférico o hasta 1 kg diario en pacientes con edema. Si el paciente no pierde peso entonces antes de incrementar la dosis de diuréticos mediremos electrolitos urinarios:⁶

- Si el ratio NaU/KU es mayor a 2 en una muestra de orina al azar (ó el NaU > 78 mEq en orina de 24 horas), implica que la natriuresis es adecuada (la dosis del diurético es óptima) pero el paciente no está llevando una dieta hiposódica. La conducta será reforzar la indicación de la dieta hiposódica y no incrementar los diuréticos.
- Si el ratio NaU/KU es menor a 2 en una muestra de orina al azar (ó el NaU < 78 mEq en orina de 24 horas) entonces incrementaremos la dosis del diurético.

Ante el inicio y titulación de los diuréticos será necesario, además, evaluar los efectos adversos que impidan su indicación o incremento, como los siguientes:¹²

Deterioro de la función renal

Hiponatremia, con disminución en el Na sérico de > 10 mEq/L a una cifra < 125 mEq/L. En este

caso, si la natriuresis es significativa (> 30 mEq/día), se puede considerar iniciar restricción hídrica (ver apartado de hiponatremia más adelante) y continuar con los diuréticos si con esta medida se alcanzan concentraciones de Na > 125 mEq/L, de lo contrario será necesario discontinuarlos. Una cifra menor de 120 mEq/L es contraindicación absoluta y deberán discontinuarse los diuréticos.

Hipocalemia menor de 3 mEq/L o hipercalemia mayor de 6 mEq/L a pesar de medidas para corregir estos defectos

- Precipitación de encefalopatía hepática.
- Calambres musculares incapacitantes.

En el caso de un paciente con ascitis grado 3 deberá practicarse una paracentesis urgente terapéutica (evacuadora) para disminuir los síntomas. Al hacer una paracentesis terapéutica es muy importante tener en mente que cuando se drenan más de 5 litros de ascitis (paracentesis de gran volumen) es indispensable reponer 6-8 gramos de albúmina por cada litro de ascitis. Si se drenan menos de 5 litros, no es necesaria la reposición con albúmina. Algunos expertos sí recomiendan expansión de volumen, y preferentemente con albúmina,¹² especialmente si hay lesión renal aguda, hipotensión e hiponatremia. La finalidad de esto es evitar una disfunción circulatoria (hipotensión) post-paracentesis que pueda afectar la función renal y desencadenar un síndrome hepatorenal.^{7,9} El riesgo de disfunción circulatoria es mayor si se drenan más de 8 litros, por lo que, de ser posible, no se deben drenar más de 8 litros.¹³

En pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica es recomendable reponer con albúmina incluso paracentesis de bajo volumen para disminuir el riesgo de disfunción circulatoria.¹⁴

Posterior a la paracentesis debe iniciarse-titular el diurético como se describió en el apartado previo, para evitar que el líquido vuelva a acumularse. Existen estudios que sugieren que la midodrina también podría ser una estrategia útil para prevenir la disfunción circulatoria postparacentesis como alternativa a la albúmina.¹⁵

Con base en la respuesta al tratamiento diurético, la ascitis se clasifica en:¹⁶

Respondedora. Puede controlarse (por ejemplo, ascitis ausente o grado 1) con diuréticos.

Recurrente. Ascitis que recurre en al menos tres ocasiones en un año a pesar de una dosis adecuada de diuréticos.

Resistente. No puede movilizarse o evitar su recurrencia temprana posparacentesis mediante diuréticos.

Hace poco se evaluó el papel de la infusión periódica de albúmina en pacientes con ascitis, y existe eviden-

cia de que en un subgrupo de pacientes puede incrementar la supervivencia, reducir las hospitalizaciones, y mejorar el control de la ascitis. Desde luego se requieren más estudios para definir correctamente la dosis de albúmina necesaria y el tipo de pacientes que pueden beneficiarse con esta estrategia.¹⁷

Peritonitis bacteriana espontánea

Se refiere a la infección del líquido de ascitis, y la causa más probable es la translocación bacteriana y el agente más común *E coli* y otros bacilos gramnegativos. Es una complicación grave, con una mortalidad intrahospitalaria de hasta 30%, generalmente asociada con síndrome hepatorenal.⁷

Circunstancias al diagnóstico

El cuadro clínico puede ser típico, con dolor abdominal y fiebre, pero puede manifestarse de forma atípica, con datos de descompensación hepática: insuficiencia hepática crónica agudizada, síndrome hepatorenal o encefalopatía hepática o, en ocasiones, el paciente puede estar totalmente asintomático.¹⁰

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante paracentesis, en donde el líquido muestra un recuento celular con $\geq 250/\text{mm}^3$ polimorfonucleares. Se deben enviar cultivos de líquido de ascitis, es importante que se siembren inmediatamente luego de obtener la muestra, al lado de la cama del enfermo, para aumentar el rendimiento diagnóstico. Es conveniente tomar hemocultivos pues hasta el 50% tendrán bacteriemia concomitante. Se llama ascitis neutrofílica cuando hay más de 250 polimorfonucleares, con cultivo negativo, en ese caso se considera equivalente de peritonitis bacteriana espontánea y se da tratamiento.⁶

Se denomina bacteriascitis cuando en el líquido se aísla una bacteria pero con recuento celular normal (más de 250 polimorfonucleares); esos casos suelen deberse a contaminación, que puede evolucionar a peritonitis. Si el paciente permanece asintomático deberá repetirse la punción en 48 horas:⁸

- a. Si los neutrófilos siguen siendo menores de 250, con cultivo nuevo negativo, no se trata.
- b. Si los neutrófilos siguen siendo menores de 250, pero el cultivo es de nuevo positivo, se trata como peritonitis bacteriana espontánea.
- c. Si los neutrófilos son mayores de 250 se indica tratamiento para peritonitis bacteriana espontánea.

Deberá sospecharse peritonitis bacteriana secundaria (es decir, por un proceso intrabdominal como la perforación de una víscera, o un absceso intrabdominal, en cuyo caso es importante obtener una imagen abdominal como una tomografía) cuando se aíse más de una bacteria en los cultivos ó cuando se tengan dos de los siguientes 3 resultados en líquido de ascitis:⁸

- a. Glucosa menor de 50 mg/dL.
- b. Proteínas totales mayores de 1 g/dL.
- c. Lactato deshidrogenasa más arriba que el límite superior de lo normal sérico.

Tratamiento

El tratamiento para peritonitis bacteriana espontánea adquirida en la comunidad se basa en cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) durante 5 a 7 días. Si el paciente no presenta mejoría clínica, se repetirá la paracentesis en 48 horas, si los polimorfonucleares no se han reducido en 25% se deberá sospechar resistencia al antibiótico.⁹ El tratamiento empírico se debe ajustar a la epidemiología local, y en caso de peritonitis bacteriana espontánea de origen nosocomial se debe adaptar el tratamiento a la resistencia local, pero se recomienda cobertura empírica con carbapenémicos: vancomicina-daptomicina-linezolid si hay frecuencias altas de cocos metilino resistentes o si hay sepsis.¹² En las peritonitis bacterianas espontáneas asociadas con cuidados de la salud se indicarán antibióticos con base en la epidemiología local, pero si hay sepsis se recomienda un esquema similar al de las infecciones nosocomiales.

Además, se deberá realizar expansión con albúmina humana (1.5 g/kg el día 1 seguido por 1g/kg el día 3) para disminuir el riesgo de síndrome hepatorenal, y principalmente en quienes cumplan cualquiera de los siguientes criterios:⁹

- a. Creatinina mayor de 1 mg/dL
- b. BUN mayor de 30
- c. Bilirrubina mayor de 4 mg/dL

Profilaxis

Consiste en la prescripción de antibiótico (norfloxacino es el más estudiado) para prevenir un episodio de peritonitis bacteriana espontánea.⁷

Primaria: cuando el paciente nunca ha tenido peritonitis bacteriana espontánea antes. Las indicaciones son:

- Durante 7 días ante cualquier episodio de sangrado de tubo digestivo (ceftriaxona 1g qd o norfloxacino 400mg bid).

- Si las proteínas totales en líquido de ascitis son menores de 1.5 g/dL, y el paciente es Child \geq 9 (incluyendo bilirrubina \geq 3 mg/dLy), y además tiene disfunción renal o hiponatremia. Se recomienda norfloxacino 400 mg qd en forma indefinida. Esta indicación es cuestionable pues se cree aumenta el riesgo de resistencia antimicrobiana sin mejorar los desenlaces de los pacientes; por eso se debe individualizar en cada caso.
- Secundaria: A todo paciente con un episodio de peritonitis bacteriana espontánea se le dejará profilaxis secundaria.

Ascitis resistente

Se refiere a la ascitis que no se puede movilizar ó bien que al movilizarla no pueda evitarse que se acumule de nuevo mediante tratamiento médico, es decir, que reaparece en forma clínica (grado 2 o 3) en las siguientes cuatro semanas de una paracentesis evacuadora.⁷ Se considera un estado de descompensación ulterior y como tal tiene muy mal pronóstico. La supervivencia promedio de estos pacientes es de seis meses. La hay de dos tipos:

Resistente a diuréticos. Cuando no se logran resultados a pesar de tener dosis máximas de diuréticos y dieta hiposódica (espironolactona 400mg y furosemide 160mg), por al menos una semana.

Intratable. Cuando no se logran resultados porque los diuréticos se asocian con complicaciones significativas: hiponatremia, encefalopatía, deterioro de la función renal, calambres musculares, hipocalemia, o hipercalemia (ver apartado previo).

Cuando se trata de ascitis intratable, los diuréticos se discontinuarán o se dejarán a la dosis mínima que no produzca efectos adversos. En el caso de ascitis resistente se continuarán los diuréticos si la natriuresis lograda es mayor a 30 mEq/día, en caso contrario, se suspenderán. Las opciones de tratamiento en ascitis resistente son las siguientes:¹⁰

- **Paracentesis de gran volumen de repetición.** Se indican por razón necesaria cada que el paciente lo requiera, cuidando de reponer con albúmina (6-8 g/L) cuando se drenen más de 5 litros.
- **Cortocircuito transyugular porto-sistémico (TIPS).** Es una buena opción, y existe evidencia de que que los TIPS de calibre reducido cubiertos con politetrafluoroetileno se asocian con mejoría en supervivencia al compararlos con paracentesis seriadas, por lo que en buenos candidatos a esta terapia deben considerarse el tratamiento de primera línea.¹⁸ Existe

riesgo de encefalopatía hepática en el 20-30% de los casos. El efecto del TIPS no es inmediato, la natriuresis efectiva comienza a las 4 a 6 semanas, y su efecto máximo se verá a los 2 a 3 meses de su colocación por lo que el paciente requerirá de diuréticos e incluso paracentesis los primeros meses tras su colocación. Están contraindicados en pacientes con MELD > 18, Child C > 10, bilirrubina mayores de 5 mg/dL, encefalopatía hepática crónica, encefalopatía hepática manifiesta de difícil control, o pacientes con enfermedad cardiopulmonar significativa. La edad mayor de 65 años también es una contraindicación relativa por el alto riesgo de encefalopatía. También se sugiere utilizar TIPS en pacientes que no cumplen definición de ascitis resistente pero que son buenos candidatos y que requieren paracentesis al menos 3 veces al año.¹⁹

- Trasplante hepático. Los pacientes con ascitis resistente tienen mal pronóstico a corto plazo por lo que es indicación de realizar referencia al programa de trasplante hepático.
- Shunts peritoneo-venosos. Solo se deben considerar para pacientes con ascitis resistente que no son candidatos a paracentesis de repetición ni a TIPS, ni a trasplante hepático, y es una terapia con fines paliativos.
- Infusión periódica de albúmina. Estudios recientes demuestran que la infusión de albúmina dos veces por semana en pacientes con ascitis resistente puede mejorar la supervivencia, pero aún no es un referente de tratamiento, y se necesitan más estudios que corroboren estos hallazgos porque los estudios similares muestran resultados discordantes.¹¹
- Alfapump. Es una bomba que drena ascitis hacia la vejiga para que se elimine por micción, y se ha documentado que en pacientes con ascitis resistente no candidatos a TIPS disminuye las paracentesis requeridas y mejora la calidad de vida.^{20,21}
- Telipresina. La indicación ambulatoria se ha explorado en pacientes con ascitis resistente y parece ser una estrategia prometedora para disminuir la frecuencia de las paracentesis y además para revertir la caquexia del paciente cirrótico con descompensación ulterior,²² pero requiere de más estudios.
- Reinfusión de líquido concentrado de ascitis libre de células (CART). Es una estrategia que está siendo principalmente investigada en Asia, y que ha mostrado resultados prometedores pero aún está en fase experimental.¹⁵

La indicación de NSBB en pacientes con ascitis resistente sigue siendo discutible. No deben descontinuarse indiscriminadamente y tener en cuenta las siguientes recomendaciones:²³

- Monitorizar de cerca sodio, presión arterial, y creatinina en estos pacientes.
- Evitar dosis de propranolol mayores a 80-160mg (80mg en el caso de nadolol).^{12,24}
- En caso de datos de disfunción circulatoria (hipotensión, hiponatremia, lesión renal aguda) hay que discontinuar o reducir la dosis de los beta-bloqueadores.

Hiponatremia hipervolémica (dilucional)

La hiponatremia en el paciente con cirrosis refleja un estado de descompensación ulterior y va de la mano con la ascitis resistente y síndrome hepatorenal, y ocurre por la liberación de vasopresina ocasionada por un bajo volumen circulante efectivo. Es un predictor independiente de mortalidad muy importante, de ahí que se haya incorporado al MELD y sea ahora el MELD-Na el utilizado en la mayor parte del mundo para alocar los trasplantes en la lista de espera.²⁵

Antes de considerar que se está frente a una hiponatremia hipervolémica es necesario descartarla de la que puede iniciarse en cualquier paciente; en ese caso será necesario discontinuar los diuréticos y expandir el volumen intravascular.

Por lo general, los pacientes con una concentración de Na mayor a 125 mEq/L estarán asintomáticos, pero varía de persona a persona y dependiendo del tiempo de su instauración. Los síntomas asociados son cefalea, desorientación, náusea, vómito y letargo. En casos de hiponatremia de inicio rápido, que no es el curso habitual en estos pacientes, pueden sobrevenir el coma, paro cardiorrespiratorio o convulsiones. La hiponatremia en algunos estudios se ha detectado como factor de riesgo para encefalopatía hepática. Uno de los puntos más importantes en el tratamiento de la hiponatremia es que estos pacientes tienen riesgo incrementado de síndrome de desmielinización osmótica post-trasplante hepático si se corrigen las concentraciones de sodio demasiado rápido durante el peri y posoperatorio; en general el Na < 125 mEq/L es una contraindicación relativa para el trasplante hepático,²⁶ y el Na < 120 mEq/L una contraindicación absoluta, pero estos puntos de corte varían dependiendo de cada centro.

El tratamiento de base es la restricción hídrica y la reducción-eliminación de los diuréticos. Los demás tratamientos tienen poca evidencia y su uso se decide caso por caso.^{6,7} El tratamiento se resume en el

Cuadro 18.14.

Cuadro 18.14. Tratamiento de la hiponatremia hipervolémica.

Sodio sérico	Conducta a seguir
<130 mEq/L	Monitorización estrecha
<125 mEq/L	Restricción hídrica. Se inicia con 1.5 litros al día, y se puede incrementar 1 litro al día, aunque es muy difícil que el paciente pueda adaptarse. Si con la dosis de diuréticos actuales la natriuresis lograda es menor de 30 mEq/día, o hay otras complicaciones (encefalopatía, lesión renal) entonces se invertirá el procedimiento y en primera instancia se suspenderán los diuréticos y en segundo lugar se indicará la restricción hídrica.
<120 mEq/L	Descontinuar diuréticos

Otras terapias:

Expansión con albúmina humana al 25%. Existe evidencia muy limitada de su efectividad, pero se puede considerar en el pretrasplante inmediato para mejorar el Na transitoriamente como puente al trasplante.

Vaptanos. Son antagonistas del receptor de la hormona antidiurética que favorecen la diuresis de agua libre. Conivaptan es de administración endovenosa y se le ha asociado con hipotensión, hemorragia variceal y lesión renal por lo que su uso no se recomienda. Tolvaptan tiene estudios en pacientes con cirrosis en donde demostró incrementar las concentraciones de sodio, pero cuenta con una alerta por parte de la FDA por asociarse con elevación de enzimas hepáticas. Por lo anterior los vaptanos aún no tienen un papel definido en pacientes con cirrosis y solo se debe considerar su uso en forma temporal (menos de 30 días) y bajo estrecha supervisión médica. Además, sub-análisis de los ensayos clínicos con Tolvaptan demuestran que parece ser poco efectivo en cirrosis con hiponatremia significativa, a diferencia de en otras enfermedades (insuficiencia cardíaca, secreción inapropiada de antidiurética) o en pacientes con cirrosis e hiponatremia leve.²⁷

Solución salina hipertónica. Es el tratamiento de elección para hiponatremia con síntomas que comprometen la vida. Fuera de eso solo se debe emplear en casos de hiponatremia grave en pacientes que serán sometidos a trasplante hepático a muy corto plazo.

Síndrome hepatorenal (SHR)

Deterioro de la función renal en el paciente con cirrosis de etiología funcional, caracterizada por una vasoconstricción marcada en las arterias renales secundaria a la activación persistente de los mecanismos contra reguladores (renina-angiotensina-aldoesterona, tono simpático, hormona antidiurética). El precipitante más común es una infección, pero también puede desencadenarse por el uso de diuréticos, o tras una paracentesis evacuadora en la que no se realizó expansión con albúmina.²⁸

Clasificación

Se divide en dos tipos:^{29,30}

Lesión renal aguda tipo síndrome hepatorenal (HRS-AKI). Antes llamado SHR tipo 1: Es una lesión renal aguda, la supervivencia promedio de estos pacientes sin tratamiento es de 2 a 6 semanas. Es importante mencionar, que un AKI en el paciente con cirrosis, independientemente de si es síndrome hepatorenal u otra causa, incrementa el riesgo de evolución a enfermedad renal crónica.³¹

Síndrome hepatorenal no-AKI. Antes llamado síndrome hepatorenal tipo II. Es una forma de enfermedad renal crónica, con deterioro progresivo de la función renal, la supervivencia promedio de estos pacientes es de 6 meses. Generalmente coexiste con ascitis resistente.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de HRS-AKI son:²⁹

1. Cirrosis con ascitis.
2. Lesión renal aguda (ver definición más adelante).
3. Falta de mejoría tras la suspensión de los diuréticos y la expansión con albúmina (1g/kg/día) por 48 horas.
4. Ausencia de choque.
5. Ausencia de consumo concomitante de nefrotóxicos.
6. Sin enfermedad renal parenquimatosa significativa: proteinuria mayor de 500 mg al día, hematuria mayor de 50/c, ultrasonido renal anormal.

Por su gravedad, la lesión renal aguda en el paciente con cirrosis puede ser:³²

Grado I. Aumento agudo (≤ 48 horas) de >0.3 mg/dL en la creatinina basal, ó bien un aumento en la creatinina entre 1.5 y 2 veces el valor basal en los últimos 7 días. También se puede definir en base al gasto urinario como un gasto ≤ 0.5 mL/kg por ≥ 6 horas. A su vez, el grado I se divide en dos:

IA: Si el valor final de creatinina es menor a 1.5 mg/dL

IB: Si el valor final es ≥ 1.5 mg/dL

Grado II. Aumento en la creatinina entre 2 y 3 veces el valor basal.

Grado III. Aumento de más de 3 veces el valor basal o a un valor mayor de 4 mg/dL, o diálisis.

En cambio, el síndrome hepatorenal no-AKI es una enfermedad que cumple con los criterios diagnósticos de HRS-AKI con la excepción de que no es una AKI, sino una enfermedad renal más crónica con una tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m². El síndrome hepatorenal no-AKI se subdivide en dos tipos:

- Enfermedad renal aguda. Cuando la evolución es menor a 3 meses
- Enfermedad renal crónica. Cuando la evolución es mayor a 3 meses.

Tratamiento

Cuando llega un paciente con AKI que se sospecha es AKI-HRS se deben suspender diuréticos y expandir con volumen, incluyendo albúmina a 1 mg/kg/día en el caso de AKIs mayores al grado IA. Se debe considerar suspender temporalmente los NSBBs, particularmente si el paciente se encuentra hipotenso. Una vez confirmado el diagnóstico de AKI-HRS, si la AKI es \geq grado IB, se deberá continuar con la administración de albúmina (20 – 40 g al día) y se iniciarán vasopresores:³²

- Terlipresina. Es el fármaco de elección, es un análogo de vasopresina. Se prefiere en infusión continua (versus bolos) ya que se asocia con menos efectos adversos (isquemia, hiponatremia). La dosis habitual es 2 mg en infusión para 24 horas y se puede incrementar cada 48 hrs en 2 mg si no hay respuesta (reducción del 25% de la creatinina) hasta un máximo 12mg al día. Se logra una respuesta del 30-40% de los pacientes. Predictores de respuesta:
 - Concentraciones de creatinina (entre más bajo al iniciar el tratamiento, mayor probabilidad de respuesta)
 - Bilirrubina menor de 1.7 mg/dL
 - Incremento de la presión arterial media ≥ 5 mmHg al tercer día de tratamiento
- Norepinefrina. Se considera una alternativa cuando no se cuenta con terlipresina. Es más económica, pero se requiere estar en terapia intensiva para su administración. Se inicia a 0.5 mg/h y se titula para incrementa la pre-

sión arterial media en 10 mmHg. En pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica la terlipresina ha demostrado ser más efectiva que la noradrenalina.

- **Midodrina-octreotida.** Combinación de una alfa-agonista con un análogo de somatostatina, se utiliza en países donde no se tiene acceso a terlipresina (Estados Unidos, Canadá). Es inferior a terlipresina o noradrenalina.

Nota: En la actualidad ya no se recomiendan los vasopresores para HRS no-AKI.¹²

Criterios de respuesta:³²

- Sin respuesta: sin regresión de la lesión renal aguda. Si la creatinina permanece igual o por arriba de las concentraciones iniciales después de cuatro días de tratamiento vasopresor a la máxima dosis tolerada, se puede discontinuar.
- Respuesta parcial: con regresión de al menos un estadio de la lesión renal aguda (por ejemplo, si era estadio 3, pasó al 2) pero el valor final de creatinina es ≥ 0.3 mg/dL superior al valor basal.
- Respuesta completa: El valor de creatinina regresa al basal.

En casos que no haya respuesta a estos tratamientos otras opciones son:²⁸

- TIPS: individualizar cada caso, no es una terapia que se pueda recomendar de forma rutinaria, la información es limitada. También se puede considerar como forma de tratamiento en pacientes con no-AKI HRS, principalmente cuando hay ascitis resistente.
- Trasplante hepático: es el tratamiento de elección. Todo paciente con SHR debe considerarse para trasplante. El desenlace es mejor si se logra revertir el SHR antes del trasplante.
- Terapia sustitutiva de la función renal: solo se recomienda como puente al trasplante hepático.

Várices esofágicas y gástricas

Las várices esofágicas-gástricas en el paciente con cirrosis representan colaterales por las que el retorno venoso de la circulación portal puede saltarse al hígado para regresar a la circulación sistémica. Se forman várices cuando el HVPG es superior a 10 mmHg, y éstas tienen riesgo de sangrado cuando es

superior a 12 mmHg. Su prevalencia es de 40%, 60% y 80% en pacientes Child A, B y C, respectivamente. Primero discutiremos las estrategias de profilaxis y el control del sangrado agudo de las várices esofágicas, y luego abordaremos a las gástricas.

Hace poco se modificó el paradigma de tratamiento del paciente con cirrosis hepática. Antes el objetivo de iniciar NSBB era con la sola finalidad de prevenir hemorragia variceal, por lo que el procedimiento se centraba en las endoscopias de tamizaje para determinar qué pacientes tenían várices de alto riesgo. En la actualidad, el objetivo de iniciar NSBB es prevenir la descompensación en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa. Por ello, la evaluación se debe centrar en intentar identificar a los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa, para iniciarlos en NSBB. Cuando un paciente compensado está recibiendo NSBB, no es necesario considerar practicarle endoscopias. Por lo anterior, el tamizaje de várices esofágicas se reserva para pacientes descompensados que no están recibiendo un NSBB o para pacientes compensados con contraindicación para NSBB o para pacientes compensados en quienes no ha sido posible confirmar o descartar la hipertensión portal clínicamente significativa.²

Tamizaje de várices esofágicas

El riesgo de sangrado por várices depende de la función hepática, del tamaño de las várices (chicas si son menores de 5mm y grandes si son mayores de 5mm), y de si éstas tienen datos de mal pronóstico (*i.e.* puntos rojos o fenómeno de vórcice sobre vórcice).

En pacientes con cirrosis compensada se intentará identificar, en primer término, si tienen hipertensión portal clínicamente significativa porque, si la tienen, deberá iniciarse un NSBB, de preferencia con carvedilol, y no será necesaria la endoscopia. Si mediante métodos no invasivos no se puede confirmar o descartar la coexistencia de hipertensión portal clínicamente significativa, entonces la necesidad de hacer endoscopia como tamizaje de várices puede determinarse, de estar disponible, con el uso de la medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria: un valor <menor de 20 kPa en conjunto con más de 150,000 plaquetas indica un bajo riesgo de várices que requieran tratamiento, y a esos pacientes se les puede exentar de la endoscopia de tamizaje, y deberán ser re-valorados cada año.²⁴ Existen otros criterios más laxos para definir la necesidad de endoscopia, pero aún no están recomendados por las guías internacionales.³ Si no se cuenta con elastografía disponible, se deberá realizar una

endoscopia al diagnóstico de cirrosis y decidir su periodicidad en base a los parámetros abajo indicados. Pacientes con cirrosis descompensada requieren endoscopia anual sin importar la cifra plaquetaria o la rigidez hepática.

Pacientes en los que se determine que requieren endoscopias (*i.e.* no se puede confirmar/descartar hipertensión portal clínicamente significativa por métodos no invasivos o pacientes con contraindicaciones para NSBB), la periodicidad con que se realizarán endoscopias es la siguiente:³³

- En pacientes con cirrosis compensada en quienes se haya resuelto la causa de la cirrosis (por ejemplo, respuesta viral sostenida ante un paciente con cirrosis por virus de hepatitis C):
 - a. En ausencia de várices: cada 3 años
- Ante várices pequeñas, si no se inician NSBB: cada 2 años
- En pacientes con cirrosis compensada en quienes no se haya resuelto la causa de la cirrosis:
 - a. En ausencia de várices, si no se inician NSBB: cada 2 años.
 - b. Ante várices pequeñas: en forma anual
- En pacientes con cirrosis descompensada:
 - a. Cada año.

Profilaxis pre-primaria de várices esofágicas

Son estrategias encaminadas a evitar la formación de várices. Los NSBB no son de utilidad en este caso. El tratamiento debe centrarse en la causa de la cirrosis para evitar su avance (*e.g.* tratamiento antiviral en hepatitis B o hepatitis C, bajar de peso en hígado graso, esteroides en hepatitis autoinmune, abstinencia en hepatopatía por alcohol etc...). Está demostrado que los NSBB en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa aún en ausencia de várices pueden disminuir el riesgo de descompensación, principalmente ascitis, y están indicados en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa aún en ausencia de várices.^{4,34}

Profilaxis primaria de várices esofágicas

Son las estrategias encaminadas a evitar el primer evento de sangrado variceal. Se considera que la indicación de nadolol, propranolol, carvedilol (NSBB) o de ligadura endoscópica de las várices, son igual de efectivos para prevenir el sangrado.³³ Por los beneficios adicionales de los NSBB y por su perfil de seguridad, deben considerarse de primera línea, y dejar la ligadura para pacientes con contraindicación a NSBB.

El NSBB más efectivo, y el de elección, es el carvedilol porque, además de disminuir el gasto cardiaco y reducir el flujo hacia el sistema portal por vasoconstricción esplácnica, tiene un efecto anti-alpha que reduce la resistencia vascular intrahepática.

- Al momento, las indicaciones de iniciar profilaxis primaria son las siguientes:²⁴ Várices grandes: se pueden indicar NSBB o ligadura endoscópica. Se prefiere NSBB, e idealmente carvedilol.
- **Várices pequeñas con o sin datos de mal pronóstico.** Se pueden indicar solo NSBB, idealmente carvedilol porque las várices pequeñas técnicamente no son fáciles de ligar.
- **Várices en pacientes con Child B-C.** Se debe iniciar una estrategia de profilaxis independientemente del tamaño o datos de mal pronóstico. Si las várices son pequeñas, el tratamiento serán NSBB, si son grandes, se pueden utilizar NSBB (primera elección) o ligadura (alternativa).

Si se utilizan los NSBB nadolol o propranolol se titularán hasta la máxima dosis tolerada en busca de una frecuencia cardiaca entre 55 a 60 lpm siempre que la presión sistólica no descienda de 90 mmHg. El carvedilol es más fácil de titular, se inicia a dosis de 6.25 mg diarios, y se intenta llevar a 6.25 mg cada 12 horas, que es la dosis final recomendada. El paciente que inicie NSBB con motivo de profilaxis primaria no requerirá de endoscopias seriadas. Si se la estrategia elegida es ligadura, se realizarán sesiones de terapia endoscópica cada 2 a 4 semanas hasta que se erradiquen las várices; a partir de que se erradiquen las várices se hará una nueva endoscopia a los 3 a 6 meses, y si no existen de nuevo várices, se repetirá en 6 a 12 meses, y posteriormente en forma anual.

Sangrado variceal agudo

El episodio de sangrado variceal agudo tiene una mortalidad del 15-20% y comprende los primeros 5 días después de que inicia el sangrado. El tratamiento se basa en reanimación endovascular, antibióticos, y terapia dual (endoscópica y farmacológica),³⁵ como se detalla bajo. Los NSBB se deben suspender durante el sangrado agudo.

Restitución de volumen. Es importante evitar la hipotensión que pueden provocar mayor descompensación hepática y síndrome hepatorenal. Debe recurrirse a una estrategia restrictiva de transmisión, limitando la hemotransfusión a pacientes con hemoglobina menor de 7 g/dL, buscando una meta de 7 a 9 g/dL porque la trasfusión liberal de hemoderivados se asocia con menor supervivencia.

- Indicación de productos sanguíneos y factores de coagulación: No se ha demostrado el beneficio del uso de plasma fresco congelado o factor VII por lo que no se pueden hacer recomendaciones, y no se debe retrasar la endoscopia terapéutica con la finalidad de corregir los tiempos de coagulación. Tampoco hay evidencia para favorecer o no la transfusión de plaquetas en estos pacientes.

Antibióticos profilácticos. Debe iniciarse con un esquema de 5 a 7 días, lo que ha resultado en disminución del riesgo de infecciones, síndrome hepatorenal y mortalidad. Las quinolonas son el patrón de referencia en pacientes de bajo riesgo, pero en pacientes de alto riesgo (choque hipovolemico; ictericia, desnutrición, o exposición previa a quinolonas) ceftriaxona IV resulta superior. No es claro que los pacientes Child A se beneficien de los antibióticos, pero se necesita más evidencia para asegurar que no deben indicarse en este subgrupo de pacientes.³⁶

- Medicamentos vasoactivos: terlipresina es el único fármaco que ha demostrado efecto en la supervivencia como monoterapia, pero todas las estrategias se consideran igualmente efectivas cuando se combinan con el tratamiento endoscópico. Las otras opciones son vasopresina y octreótido. La dosis de terlipresina es de 2 mg cada 4 h tan pronto como se sospeche sangrado variceal durante las primeras 48 h, y después se puede reducir a 1 mg cada 4 h hasta completar 5 días para evitar el resangrado.
- Tratamiento endoscópico: La ligadura endoscópica es el tratamiento de elección, pero en casos técnicamente difíciles se puede utilizar escleroterapia. La endoscopia se debe hacer en las primeras 12 horas.
- Lactulosa o L-ornitina-L-aspartato. Pueden utilizarse para disminuir el riesgo de encefalopatía durante un episodio de sangrado agudo.³⁷

Con base en estudios recientes se recomienda que en pacientes con alto riesgo de resangrado (HVPG > 20 mmHg, Child C menor a 14 puntos, o Child B con sangrado activo al momento de hacer la endoscopia) se considere la colocación de un TIPS temprano (primeras 48-72 horas) después de la hemostasia inicial, lo que se asocia con disminución del riesgo de resangrado y mortalidad. En un estudio reciente prospectivo que aplicó TIPS temprano se logró reducción en mortalidad en la cohorte de pacientes Child C pero no en los Child B.³⁸

Las opciones en el 20% de los pacientes en quienes no se logró hemostasia con tratamiento dual endoscópico-farmacológico, o en quienes hay un resangrado temprano son:

- Endoscopia: puede hacerse otro intento endoscópico de detener la hemorragia en pacientes que no estén inestables.
- Sonda de balones: es una estrategia de *punteo* a una terapia más definitiva como TIPS o trasplante hepático. No puede ni debe permanecer inflada más de 24 horas seguidas por el riesgo de isquemia esofágica y perforación.
- Prótesis metálicas autoexpandibles: han demostrado eficacia y al igual que la sonda de balones se utilizan como puenteo a una terapia más definitiva, pero tienen la ventaja de poder permanecer en el sitio por una semana o más.
- TIPS de salvamiento (cuando no se controla el sangrado inicial) o de rescate (cuando se controla el sangrado inicial, pero hay un resangrado): muy efectivo para controlar la hemorragia de forma definitiva pero con pronóstico malo, con una mortalidad cercana al 40% después de la colocación del TIPS.

Profilaxis secundaria de vórices esofágicas

Son estrategias encaminadas a evitar un nuevo evento de sangrado. El tratamiento de elección consiste en la mezcla de NSBB (carvedilol, propranolol o nadolol) y ligadura endoscópica.²⁴ Con esta estrategia el riesgo de resangrado se reduce de 60% a 25% aproximadamente. Cuando un paciente tenga insuficiencia a la profilaxis secundaria, es decir, un nuevo evento de sangrado a pesar del uso de ligadura y NSBB, o bien intolerancia a los NSBB, se deberá contemplar el uso de TIPS, trasplante hepático, o cirugía de derivación porto-sistémica (esta última en desuso). Existe un ensayo clínico al que se agregó simvastatina al NSBB y ligadura endoscópica y se encontró que la estatina disminuyó la mortalidad, no así los eventos de resangrado.³⁹

Vórices gástricas

Las vórices gástricas aparecen en 20% de los pacientes con cirrosis y existe poca evidencia de su tratamiento. Se consideran grandes cuando son más o menos mayores de 10 mm. Se clasifican en la siguiente forma:

- Vórices gastroesofágicas (GOV). Son extensión de las esofágicas, y pueden ser:
 - Tipo 1: Se extienden hacia la curvatura menor, son las más comunes.
 - Tipo 2: Se extienden hacia la curvatura mayor
- Vórices gástricas aisladas (IGV): Son independientes de las esofágicas, y pueden ser:

Tipo 1: Si se localizan en el fondo gástrico, son las que tienen mayor riesgo de sangrado.

Tipo 2: Si se localizan en cualquier otro sitio que no es el fondo, son las menos comunes.

Con respecto a su tratamiento las vórices GOV-1 siguen las mismas pautas que las esofágicas. De las cardiopúndicas (GOV-2, IGV-1) las guías internacionales establecen:²⁴

- **Profilaxis primaria.** En el caso de vórices grandes o con datos de mal pronóstico se puede considerar a los NSBBs. Existe un único estudio que comparó NSBBs contra inyección de cianoacrilato en profilaxis primaria y aunque evidenció menor sangrado en el grupo de cianoacrilato, no hubo diferencias en mortalidad al compararlo con NSBBs, así que si en centros con experiencia, se puede utilizar la terapia endoscópica como estrategia de profilaxis primaria en pacientes que no son candidatos a NSBB.⁴⁰
- **Sangrado agudo.** Al igual que en el sangrado de vórices esofágicas se iniciarán fármacos vasoactivos y antibióticos, y se puede utilizar inyección de cianoacrilato en sitios donde se tenga experiencia, obliteración-embolización retrógrada transvenosa, o bien colocación de TIPS (\pm embolización de colaterales). Es importante tomar en cuenta que la embolización retrógrada puede incrementar la presión de las vórices esofágicas⁴¹. Más recientemente se ha utilizado el ultrasonido endoscópico para guiar la embolización de estas vórices mediante el uso de coils y cianoacrilato, con mejores resultados en cuanto a obliteración de las vórices y menor riesgo de embolización al compararlo con inyección de cianoacrilato sin uso de coils y ultrasonido endoscópico.
- **Profilaxis secundaria.** Si se utilizó TIPS como estrategia de control de sangrado, no se requiere tratamiento adicional. En quienes se utilizó inyección con cianoacrilato o terapia endovascular, se aconseja iniciar un NSBB como estrategia de profilaxis secundaria, y realizar endoscopias periódicas para corroborar una obliteración de las vórices.

Encefalopatía hepática

Definición

Consiste en disfunción cerebral (alteraciones neuropsiquiátricas) ocasionada por insuficiencia hepática

tica o cortocircuitos porto-sistémicos. Es un predictor independiente de mortalidad, y de readmisión hospitalaria temprana. Su fisiopatología es compleja e incluye:⁴²

- Amonio y cortocircuitos porto-sistémicos.
- Disbiosis intestinal.
- Estrés oxidativo e inflamación sistémica.
- Disfunción del sistema inmunológico innato.
- Sarcopenia.

Clasificación

Por su etiología se divide en:

Tipo A. En pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Tipo B. En pacientes con cortocircuitos porto-sistémicos, en ausencia de hepatopatía.

Tipo C. En pacientes con cirrosis.

Por su gravedad se divide en:⁴³

- **Encubierta.** Manifestaciones neurocognitivas que no se detectan fácilmente en la clínica y que son poco reproducibles. Incluye, en base a la clasificación anterior:
- **Encefalopatía hepática mínima (EHm).** Su prevalencia oscila entre 20-60% pero en algunas series puede ser de hasta el 80%, y se asocia con deterioro en calidad de vida, mortalidad y aumento del riesgo de accidentes automovilísticos y caídas.
- **Encefalopatía hepática grado I de West Haven.** Cambios sutiles del comportamiento, alteración del patrón del ciclo sueño-vigilia, inatención.
- **Manifiesta.** Manifestaciones neurocognitivas evidentes al examen clínico, incluye los grados II a IV de West Haven. Su prevalencia es del 30 al 50%.

Por su curso:

- **Episódica.** Evento aislado.
- **Recurrente.** Episodios separados por más o menos 6 meses.
- **Persistente.** Crónica, alteraciones todo el tiempo.

Además, es importante diferenciar:

- **No precipitada (espontánea)**
- **Precipitada.** Entre los precipitantes más comunes están: infecciones, sangrado de tubo digestivo, sobre-uso de diuréticos, sobre-uso de laxantes (lactulosa), estreñimiento, alteraciones hidroelectrolíticas.

Circunstancias al diagnóstico

Las manifestaciones dependen del grado.

Encubierta

- **Mínima:** No existen manifestaciones a la exploración física, se necesitan pruebas neuropsicométricas.
- **Grado I:** El paciente está orientado pero sus familiares notan que no está en su estado basal. Puede haber euforia, ansiedad, alteración en la atención y en el ciclo sueño-vigilia.

Manifiesta

La asterixis o la desorientación denotan su inicio. Puede ser:

- **Grado II:** El paciente está desorientado en tiempo. Tiene letargo, apatía, cambios en la personalidad, asterixis, comportamiento inapropiado.
- **Grado III:** El paciente está desorientado en tiempo y lugar. Está somnoliento, con tendencia al estupor, desorientado y confundido.
- **Grado IV:** El paciente está en coma.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico ha sido estandarizado por las guías internacionales.⁴⁴

Para el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima se necesitan pruebas neurocognitivas especializadas, entre otras se encuentran:⁴⁵

- **PHES (Psychometric hepatic encephalopathy score):** Incluye 5 pruebas neuropsicométricas en papel y que se pueden aplicar en el consultorio, considerado el patrón de referencia en muchas poblaciones. Ha sido validado en población mexicana, se debe ajustar a la edad y escolaridad del paciente.
- **Critical Flicker Frequency:** Prueba neuropsicológica en computadora en la que al paciente se le colocan unas gafas en donde se proyecta una luz e indique el momento que percibe que la luz parpadea. Ya ha sido validado en población mexicana.
- **Stroop EncephalApp:** Consiste en la prueba neuropsicométrica de Stroop adaptada a un teléfono celular. Existe la versión traducida al español, pero no ha sido validada en población mexicana.
- **Prueba de control de impulso inhibitorio:** Prueba neuropsicométrica en computadora con sensibilidad de 87% y especificidad de 77%.

- **Prueba de enumeración de animales:** Consiste en que el paciente nombre el mayor número de animales posible en un minuto. El punto de corte varía dependiendo del idioma y la población.

Para el resto de los grados las guías sugieren los siguientes criterios operacionales:

- Grado I: Orientado en tiempo y espacio, pero el médico o la familia notan cierto deterioro cognitivo o cierta alteración en el comportamiento con respecto al estado basal.
- Grado II: Desorientado en tiempo.
- Grado III: Desorientado en lugar.
- Grado IV: En coma.

Las concentraciones de interleucina-6 se han sugerido como un marcador de riesgo de encefalopatía hepática manifiesta.⁴⁶ Una vez hecho el diagnóstico de encefalopatía hepática es imprescindible investigar un desencadenante. Importantly, la utilidad del amonio sérico en encefalopatía hepática por cirrosis es que tiene alto valor predictivo negativo, es decir, una cifra de amonio normal nos debe hacer pensar de que no estamos frente a un cuadro de encefalopatía hepática y existe otra causa de las alteraciones neurológicas del paciente. Los cambios en el amonio sérico luego de una carga oral de glutamina se han sugerido como un subrogado para predecir encefalopatía manifiesta.⁴⁷ Hoy en día no se recomienda la medición seriada de las concentraciones de amonio en pacientes con encefalopatía.

Tratamiento

El tratamiento del desencadenante se debe iniciar a la par del tratamiento sintomático de la encefalopatía. Como parte de las medidas generales es muy importante mejorar el estado nutricional de estos pacientes, en particular, incrementar su masa muscular porque el músculo se encarga de depurar el amonio en los pacientes con cirrosis. Debe asegurarse un adecuado aporte energético (20-45 kcal/kg/d dependiendo del IMC), protéico (1.2-1.5 g/kg), y de fibra (25-45 g/d); el uso de aminoácidos de cadena ramificada se recomienda cuando los pacientes no cubren su ingesta protéica recomendada.⁴⁸

El tratamiento de la encefalopatía encubierta se decidirá caso por caso, no está indicado de rutina. En el caso de encefalopatía manifiesta, se tratará a todos los pacientes. Las dos estrategias más utilizadas, tanto para el episodio agudo como para evitar la recurrencia, son:⁴⁴

- **Disacáridos no absorbibles (lactulosa):** Primera línea de tratamiento con distintos mecanismos de acción: acidifica el colon convirtiendo NH_3 en NH_4^+ no absorbible, disminuye

las bacterias productoras de ureasa, y además tiene efecto catártico.

- **Rifaximina:** Disminuye la disbiosis y la cantidad de bacterias productoras de ureasa. El metronidazol y la neomicina tienen menos evidencia, además de que se asocian con efectos adversos de neuropatía periférica y oto-nefrotoxicidad, respectivamente. Se recomienda adicionar rifaximina al tratamiento con lactulosa cuando ésta no es suficiente para controlar los cuadros de encefalopatía, aunque la evidencia que sustenta es escasa. La indicación más aprobada y mejor sustentada es para evitar los cuadros recurrentes de encefalopatía cuando hay recurrencia a pesar de la profilaxis secundaria con lactulosa.

Otros tratamientos con menos evidencia son:

- **Probióticos:** Disminuyen la disbiosis, pero aún falta evidencia para determinar si una cepa en particular es mejor que otra, o si se necesitan probióticos multicepa.
- **Aminoácidos de cadena ramificada:** Promueven síntesis de Gln a partir de amonio en el músculo.
- **L-ornitina-L-aspartato:** Promueve la síntesis de Gln en el músculo y hepatocitos; favorece el ciclo de la urea. Aunque las guías internacionales establecen que el nivel de evidencia para recomendar su indicación es limitado. En México existen estudios que justifican su prescripción en encefalopatía hepática y EHM.
- **Zinc:** Importante cofactor en el ciclo de la urea.
- **Polietilenglicol:** Existen al menos 3 estudios en los que se ha utilizado para el tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta en comparación con lactulosa, con resultados prometedores en cuanto a la velocidad de resolución de la encefalopatía hepática y la tolerancia.⁴⁹

Cuando a pesar del tratamiento farmacológico el paciente tiene cuadros de encefalopatía de alto grado no precipitados, se deberá investigar si hay un cortocircuito portosistémico, que se puede embolizar, incluyendo procedimientos como la obliteración transvenosa retrógrada.⁵⁰ La encefalopatía hepática de difícil control es una indicación potencial de trasplante hepático.

Síndrome hepatopulmonar

Definición

Consiste en la hipoxemia debida a cortocircuitos intrapulmonares ocasionados por vasodilatación de la

circulación pulmonar. Su prevalencia se estima en 5-10% de los pacientes con enfermedad hepática terminal que están en lista de espera para trasplante hepático. La etiopatogenia por sustancias vasodilatadoras en la circulación pulmonar tiene como requisito indispensable la hipertensión portal, que puede aparecer en pacientes con esta enfermedad, sin cirrosis.^{51,52}

Circunstancias al diagnóstico

Casi todos los pacientes permanecen asintomáticos. Los sintomáticos pueden tener: disnea, disnea de esfuerzo, y algo característico es la platipnea debida a ortodeoxia. A la exploración física puede haber acropraqias digitales. Este síndrome se asocia con aumento de la mortalidad.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de síndrome hepatopulmonar debe cumplir los siguientes criterios:⁵³

1. Hipertensión portal (con o sin cirrosis)
2. Elevación del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno a > 15 mmHg (> 20 mmHg en mayores de 65 años). La gasometría arterial debe tomarse al aire ambiente, con el paciente sentado.
3. Demostración de cortocircuito intrapulmonar mediante ecocardiografía con medio de contraste o un gammagrama con microagregados de albúmina marcada con Tc99.

En el caso de la ecocardiografía, se inyecta solución sólida agitada, si se encuentra paso de burbujas del atrio derecho al izquierdo durante los latidos 4 a 6 después de la inyección del contraste, se considera que el estudio es positivo para cortocircuito intrapulmonar. Si el paso de burbujas se da en los primeros 3 latidos se debe descartar corto intracardiaco antes que sugerir síndrome hepatopulmonar.

El estudio de medicina nuclear con albúmina marcada permite cuantificar un cortocircuito al detectar qué cantidad de albúmina se acumula en el sistema nervioso central después de su administración, si es >6% el estudio es positivo. Sin embargo, no permite diferenciar un corto intracardiaco de uno intrapulmonar. La mayor utilidad de este estudio es en pacientes con una enfermedad pulmonar concomitante (e.g. EPOC) en cuyo caso permite estimar qué tanto el síndrome hepatopulmonar está contribuyendo al deterioro respiratorio.

Enseguida de establecer el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar se cuantifica la gravedad con base en la PaO₂:

- Leve: > 80 mmHg

La enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) es una fibrosis avanzada o cirrosis, con LSM >15kPa, con riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa, con riesgo de descompensación y muerte relacionada con complicaciones hepáticas.

- Moderado: 60 a 79 mmHg
- Grave: 50 a 59 mmHg
- Muy grave: menos de mmHg

Tamizaje

Se recomienda hacerlo con oximetría de pulso en pacientes con cirrosis. Si la saturación de oxígeno es menor de 96% se practicará una gasometría arterial en posición de sedestación y de corroborarse la hipoxemia o el gradiente alvéolo-arterial elevado, se iniciará el procedimiento descrito.⁵⁴ La sensibilidad de la saturación por oximetría de pulso se ha cuestionado recientemente y puede ser que tenga una elevada tasa de falsos negativos⁵⁵ por lo que la gasometría arterial está indicada siempre que exista la sospecha diagnóstica, y como parte del protocolo institucional de trasplante hepático.

Tratamiento

Puesto que se carece de una opción de tratamiento capaz de revertir el síndrome hepatopulmonar, la única posibilidad es el trasplante hepático, con el que habrá una mejoría notable, e incluso desaparición del síndrome hepatopulmonar en el 85% de los pacientes en los siguientes 6 a 12 meses del trasplante. Los pacientes con PaO₂ menor de 60 mmHg necesitarán administración de oxígeno;⁵¹ si la hipoxemia es resistente a la administración de oxígeno, se puede considerar una angiografía pulmonar para detectar si hay shunts que se puedan embolizar.¹² Existe evidencia insuficiente para sustentar el tratamiento con pentoxifilina, ajo, beta bloqueadores, TIPS, o sorafenib, entre otros.

Con base en la gravedad se sugieren las siguientes pautas:

- Leve y moderado: Seguimiento estrecho
- Grave: Otorgar puntos de excepción para trasplante hepático (E-MELD).
- Muy grave: Previamente considerada una contraindicación para el trasplante hepático, pero hoy en día la supervivencia que logran estos pacientes es muy semejante a la que alcanzan pacientes con formas más leves de la enfermedad.⁵⁶

Hipertensión portopulmonar

Se refiere al aumento en la presión arterial media de la circulación pulmonar, asociado con incremento de las resistencias vasculares pulmonares, en ausencia de causas conocidas de hipertensión pulmonar, pero sí hipertensión portal con o sin cirrosis. Perteneció al grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar. Su prevalencia es de alrededor del 5% de los pacientes con cirrosis y la gravedad de la hepatopatía no guarda una relación directa con el grado de hipertensión pulmonar. Las mujeres tienen mayor riesgo de padecerla.⁵⁷ Los otros factores de riesgo asociados son el antecedente de esplenectomía, y la hepatitis autoinmune. El SPP es una manifestación grave, con una supervivencia de 35-40% a los 5 años.⁵⁸

Circunstancias al diagnóstico

En muchos casos la hipertensión portopulmonar se diagnostica a través del tamizaje, en pacientes asintomáticos. El síntoma más común es la disnea de esfuerzo, y puede haber otros como debilidad y ortopnea. Cuando hay afección del ventrículo derecho pueden aparecer datos de insuficiencia cardíaca. La gasometría arterial suele no revelar hipoxemia significativa, y si la hay, se debe sospechar en síndrome hepatopulmonar.

Métodos de diagnóstico

Cuando se sospeche de SPP se deberá hacer un ecocardiograma, y si éste muestra datos de hipertensión pulmonar, se deberá realizar un cateterismo para establecer el diagnóstico y descartar diagnósticos diferenciales como circulación hiperdinámica o hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia en cavidades izquierdas. El diagnóstico requiere de los siguientes elementos:⁵⁹

- Presión media de la arteria pulmonar > 20 mmHg.
- Resistencias vasculares pulmonares ≥ 160 dyn/s/cm⁵ (≥ 2 Unidades Wood) (antes se utilizaba el punto de corte de 3 unidades Wood).
- Presión en cuña de la pulmonar ≤ 15 mmHg.

Con base en los valores de la presión media de la arteria pulmonar determinada por cateterismo, la hipertensión portopulmonar se clasifica en (mmHg):⁵⁹

- Leve: ≤ 34.9
- Moderada: 35 a 44.9
- Grave: ≥ 45

La hipertensión portal clínicamente significativa se define con la TE ≥ 25 kPa, o >20 kPa $\leq 150,000$ plaquetas o >15 kPa asociado con menos de 110,000 plaquetas. Si coexisten estos valores podría iniciarse con un betabloqueador, sin necesidad de la panendoscopia de escrutinio (carvedilol [preferir] o propranolol), en caso de que el paciente sea intolerante a los betabloqueadores deberá realizarse una panendoscopia de escrutinio.

Tamizaje

El escrutinio se recomienda sobre todo en pacientes evaluados para trasplante hepático o TIPS, y se practica mediante un ecocardiograma. Si éste muestra datos de hipertensión pulmonar, se deberá realizar un cateterismo cardíaco derecho para corroborar el diagnóstico y establecer la gravedad del cuadro.^{59,60}

No existe un hallazgo único y universalmente aceptado en el ecocardiograma que deba utilizarse para proceder al cateterismo cardíaco, pero en términos generales debe practicarse si la velocidad pico del flujo de regurgitación tricuspídea es mayor de 2.8 m/s o si en el ecocardiograma existen otros datos indirectos de hipertensión pulmonar. En términos de la presión sistólica de la pulmonar calculada por ecocardiograma, se sugiere cateterismo si es mayor de 45-50 mmHg, ó bien mayor de 38 mmHg con el objetivo de aumentar la sensibilidad.⁵⁹

Tratamiento

Sigue las mismas pautas del tratamiento de la hipertensión pulmonar idiopática mediante la indicación de los siguientes fármacos:⁵⁹

- Antagonistas del receptor de endotelina (bosentan, ambrisentan), que tienen potencial hepatotóxico, por lo que es necesaria una vigilancia estrecha. Recientemente el macitentan demostró, en un ensayo clínico controlado, mejorar los parámetros hemodinámicos, y no se asoció con toxicidad.⁶¹
- Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), con el inconveniente de inducir hipotensión.
- Análogos de prostaciclina (epoprostenol endovenoso ó iloprost inhalado o treprostnil subcutáneo), que pueden dar cefalea, náusea, diarrea. El epoprostenol puede indicarse a pacientes con cirrosis descompensada.

Evitar los AINES, aminoglucósidos, IECAS, ARAII y bloqueadores del receptor α 1 adrenérgicos en pacientes con cirrosis y ascitis por el alto riesgo de lesión renal aguda.

En pacientes con ascitis grado 2 deberá iniciarse el tratamiento diurético, en caso de ascitis grado 3 o cuando la causa parezca incierta deberá practicarse una paracentesis diagnóstica para calcular el GASA (con citoquímico, citológico y cultivo).

- Agonistas de guanilato ciclasa (riociguat).

Además, los NSBB tienen potencial de agravar el cuadro y se recomienda descontinuarlos. También se desaconsejan los antagonistas de los canales de calcio. Será necesario suplementar oxígeno si hay saturación < 90% o hipoxemia. A los pacientes en lista de espera se les deberá repetir el cateterismo cada 3 meses para corroborar elegibilidad para THO. Si hay sobrecarga hídrica se pueden utilizar diuréticos.

En relación con el THO⁶² las políticas de excepción dependen de cada sistema de trasplantes, pero en general:

- Los pacientes con hipertensión portopulmonar leve pueden proceder a THO y no se les otorgan puntos de excepción, ni requieren tratamiento específico para SPP si la función del ventrículo derecho es normal.
- Los pacientes con hipertensión portopulmonar moderada requieren iniciar tratamiento y solo se les considerará para trasplante si hay respuesta al tratamiento. La mitad de ellos podrán suspenderlo en algún momento después del trasplante. Para poder considerarlos al trasplante, generalmente con puntos de excepción, necesitan alguna de las dos siguientes respuestas:
 - a. Reducción de la presión a un valor menor de 35 mmHg y de las resistencias a menos de 400 dyn/s/cm⁵ asociada con una buena función del ventrículo derecho.
 - b. No se logra una reducción a < 35 mmHg, pero las resistencias quedan en < 240 dyn/s/cm⁵ y hay normalización de la función del ventrículo derecho.
- Los pacientes con hipertensión portopulmonar grave no son aptos para THO en la mayor parte de los centros por alta mortalidad.

Tumores hepáticos benignos

LIZ TOAPANTA-YANCHAPAXI,
IGNACIO GARCÍA-JUÁREZ

Introducción

Las lesiones hepáticas focales benignas se originan de diferentes tipos celulares (**Cuadro 18.15**). Se han reportado las provenientes de los hepatocitos, células mesenquimales y de las líneas colangiocelulares.¹ La mayoría de las lesiones benignas se encuentran en el estudio radiológico de rutina.^{2,3} Se estima que la incidencia es del 20%.

La mayoría de estas lesiones suelen ser asintomáticas y, con el transcurso de los años, pueden iniciarse síntomas asociados con el crecimiento: dolor abdominal, incomodidad y saciedad temprana. Dependiendo del tamaño, otros síntomas pueden ser fiebre, ictericia, disnea, insuficiencia cardiaca de gasto alto, hemobilia e, inclusive, pueden producir compresiones en la vena cava o en las estructuras biliares.⁴

Se considera que hasta un 5 a 10% de las lesiones pueden requerir tratamiento quirúrgico; desde luego que habrá algunos pacientes en los que puede ser necesario el trasplante hepático. **Cuadro 18.16**

Enfermedad hepática poliquística

Es una enfermedad en la que el parénquima hepático es reemplazado por quistes llenos. Se ha asociado con una mutación de 2 genes (PKD1 y PKD2) y se asocia con adultos con enfermedad poliquística renal.⁴ Estos pacientes pueden tener sangrado en los quistes, infección, sepsis entre otros.⁴

Cuadro 18.15. Tipos de lesiones hepáticas focales benignas.

Tipo de lesión	Línea celular
Hepato celulares	Adenoma hepatocelular
	Hiperplasia nodular focal
	Hiperplasia nodular regenerativa
Colangiocelular	Lesiones quísticas hepáticas
	Enfermedad hepática poliquística
Mesenquimal	Hemangioma hepático
	Hemangioma cavernoso
	Hemangioma capilar
	Hemangioma esclerosado/hialinizado
	Hemangiolipoma hepático

Modificado de: Grazioli et al. European Journal of Radiology (2017).¹

Cuadro 18.16. Consideraciones para trasplante hepático en lesiones benignas.

Lesión	Consideraciones
Enfermedad poliquística hepática	Curativo
	Puntaje de excepción porque MELD es bajo. En pacientes con malnutrición, pérdida de peso, astenia, reducción vía oral.
Adenoma hepático-adenomatosis hepática	Pacientes sintomáticos
	Crecimiento de múltiples lesiones
	Complicaciones repetidas Incremento en las concentraciones de alfa feto proteína
Hemangioma hepático	Indicación rara
	Considerar en lesiones no resecables Complicaciones que ponen en riesgo la vida (compresión vena cava, insuficiencia respiratoria)
Hiperplasia nodular focal	Lesiones sintomáticas no resecables

Modificado de: Bellini et al (2022),⁴ Zhang et al (2023).⁵

Entre los factores de riesgo para lesiones importantes está el género femenino, la suplementación hormonal y los embarazos múltiples.

Para el tratamiento se ha propuesto la somatostatina, con el fin de disminuir la secreción de fluido y proliferación. Si el quiste mide más de 5 cm se puede considerar la punción por radiología intervencionista para disminuir el volumen. En el quiste remanente se puede colocar un agente esclerosante para reducir el crecimiento mediante la destrucción del epitelio del quiste. Las fenestraciones también pueden practicarse por vía laparoscópica; aunque puede no ser una opción permanente. En caso de trasplante, la supervivencia a 1, 5 y 10 años es del 89, 85 y 77% respectivamente.⁴ Estos pacientes pueden tener complicaciones sépticas y la mortalidad puede ser del 20 al 30%.⁶

Hemangioma hepático

El hemangioma hepático es el tumor hepático benigno más frecuente y consiste en lesiones no epiteliales constituidas de vasos sanguíneos con cavidades vasculares dilatadas bordeadas con un revestimiento endotelial separado por paredes fibrosas y alimentados por la arteria hepática.⁴ Tiene una prevalencia del 0.4-20%, con predominio en mujeres (relación M:H de 1.2:1 hasta 6:1 según la serie) con una edad de presentación entre 30 y 50 años.^{4,5}

La mayoría de pacientes son asintomáticos con pruebas de función hepática normales. Su tamaño varía de menos de 4 cm hasta 20 cm y se pueden subclassificar en hemangioma capilar (menos de 3

cm) y hemangioma gigante (mayor de 10 cm).^{7,8,9} En los casos de lesiones mayores de 10 cm se requiere un seguimiento y monitoreo debido a la alta posibilidad de complicaciones (sangrado) y pueden requerir tratamiento.¹⁰

El diagnóstico suele establecerse con base en estudios de imagen. El ultrasonido hepático muestra los hallazgos típicos: lesión hiperecoica, homogénea menor de 3 cm con reforzamiento acústico y márgenes claros en un hígado sano sin signo del halo.³ Sin embargo, en pacientes sin estas características deben considerarse los estudios contrastados como la tomografía computada (TC) en la que se encuentra típicamente una lesión hipodensa sin contraste y posteriormente un reforzamiento con la administración del contraste en la periferia rumbo al centro de la lesión con persistencia del contraste en fases tardías.^{4,7}

La resonancia magnética nuclear hepática es el estudio de elección (sensibilidad y especificidad mayor de 90%) en la que se encuentra la lesión hipodensa, homogénea y bien delimitada en fase T1 y muy hiperintensa en T2, con posterior administración de contraste con hiperintensidad periférica en la fase arterial y llenado de la lesión (hiperintenso) hacia fases tardías.¹¹ Debe tenerse en cuenta la posibilidad de hemangiomas con imágenes atípicas en caso que sean de tipo quístico, pedunculados, con nivel (líquido-líquido) y asociados a retracción capsular. Por lo general no requieren biopsia hepática porque es suficiente un diagnóstico por imagen y se reserva para los casos con presentaciones atípicas con un diagnóstico en el 96% de los casos.⁷

Las formas sintomáticas ocurren cuando hay lesiones grandes mayores de 10 cm, con zonas de trombosis, que ocasionan dolor abdominal y alteración de las pruebas de función hepática. También puede haber trombocitopenia, coagulopatía y anemia hemolítica microangiopática, denominada síndrome de Kasabach-Merrit.¹²

El hemangioma asintomático puede tener una conducta conservadora, con vigilancia durante la cual las lesiones pueden cambiar en tamaño. No requieren mayor vigilancia en pacientes embarazadas ni es necesario suspender los anticonceptivos orales.¹³ En formas sintomáticas (dolor, compresión), síndrome de Kasabach-Merrit y formas atípicas con biopsia indeterminada puede justificarse el tratamiento quirúrgico; el de elección es la enucleación. Existen otras técnicas, como la embolización arterial, radioablación, radioterapia y tratamiento con sorafenib e, incluso, bevacizumab; desde luego que para ello se requieren más estudios.⁷

La lesión hepática benigna más frecuente es el hemangioma, generalmente asintomático, aunque puede llegar a serlo si es de gran tamaño.

Los adenomas se correlacionan con la anticoncepción oral en mujeres y con los andrógenos en hombres. Los adenomas sintomáticos deben researse, incluso si miden más de 5 cm y tienen mutación de betacatenina (por el riesgo de malignización).

Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, con una prevalencia de 0.5 a 3% también con predominio en mujeres (relación M:H 8:1) de 35-40 años de edad.^{3,4} Es una masa hiperplásica producida por hepatocitos en respuesta a anomalías vasculares localizadas.³ Su fisiopatología se basa en una respuesta hiperplásica con proliferación policlonal hepatocelular derivada de microinfartos venosos o arterialización de un área infartada (aporte exclusivamente arterial). Por lo anterior es frecuente encontrar esta lesión asociada con enfermedades vasculares del hígado como el síndrome de Budd-Chiari, venopatía portal oclusiva, telangectasia hereditaria hemorrágica y agenesia de vena porta. La tumoración se caracteriza por una lesión solitaria bien delimitada, sin cápsula y con cicatriz central, con un tamaño estable en su evolución.^{7,8}

Su presentación más frecuente es una lesión menor de 5 cm, en el 20 a 30% de los casos hay múltiples lesiones, 20% se asocian con hemangiomas de manera concomitante, sin relación con las concentraciones hormonales y sin agregación familiar. Su presentación típica es asintomática con elevación de FA y GGT en el 20% de los casos.^{7,8,14,15}

Para el diagnóstico, el Doppler puede mostrar un vaso arterial penetrante que se origina del árbol arterial hepático y que se dirige a la lesión. Hasta en un 77% de estas lesiones puede verse una sola arteria central. En la elastografía pueden apreciarse zonas de valores altos de rigidez en comparación con el parénquima circundante.³

El estudio se suele complementar con un ultrasonido con realce (realce arterial temprano a 10 a 15s de inyección y se vuelve homogéneo luego de 30s) o una resonancia magnética en la que pueden encontrarse varias imágenes características que, al combinarlas, puede llegar a tener una sensibilidad del 80%

y especificidad del 100%: lesión homogénea (excepto la cicatriz central), reforzamiento homogéneo en fase arterial, cicatriz central (T1: Hipointenso / T2: Hiperintenso) y falta de cápsula con contornos lobulados.^{3,8}

La cicatriz es visible en el 20% de tumores menores de 3 cm y hasta en el 85% de los tumores mayores de 3 cm. Si posterior a la resonancia magnética no esté claro el diagnóstico podrá practicarse un ultrasonido con contraste en tumores menores de 3 cm; en el que existe reforzamiento en fase arterial de tipo centrífugo con una vascularidad estrellada que se correlaciona con el diagnóstico de hiperplasia nodular focal con una sensibilidad de 74%. Los tumores mayores de 3 cm deberán pasar directamente a biopsia hepática porque la sensibilidad del ultrasonido contrastado disminuye con lesiones mayores (Sens:14%).¹⁶

En casos con cicatriz atípica, sin cicatriz o lesiones con duda diagnóstica por imagen, deberá tomarse una biopsia hepática e identificar la glutamin sintetasa que aumenta el rendimiento diagnóstico de un 53% a 93%. Estos tumores no expresan las mutaciones en el carcinoma hepatocelular ni en el adenoma hepatocelular (p53, beta-catenina, APC, glicpican-3, entre otros).^{8,11}

En la mayoría de los casos puede optarse por una conducta conservadora, sin requerir un seguimiento específico, explicando al paciente la naturaleza benigna de la lesión. Puede considerarse la intervención quirúrgica mediante resección de la tumoración en caso de lesiones pedunculadas, exofíticas, expansivas o grandes en el lóbulo hepático izquierdo por el riesgo de ruptura.^{7,8} En pacientes con síntomas asociados con la lesión, que rechazan el tratamiento quirúrgico o éste es de riesgo, la opción es la embolización arterial o ablación percutánea por radiofrecuencia, pero faltan estudios para su recomendación. No están contraindicados los anticonceptivos (de preferencia indicar anticonceptivos con baja cantidad de estrógenos) ni el embarazo (no se requiere vigilancia).⁷

Adenoma hepatocelular

La prevalencia del adenoma hepatocelular se estima en cerca de 3 casos por cada 100,000 habitantes (es 10 veces menos frecuente que la hiperplasia nodular focal). Se ha asociado con la toma de anticonceptivos orales (hasta un riesgo 40% mayor) y, por lo tanto, tiene predominio en mujeres (M:H 10:1).⁴ La edad media al diagnóstico es de 35-40 años. Se han asociado otros factores de riesgo, como los tratamientos con andrógenos, esteroides exógenos, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Kli-

nefelter, obesidad, síndrome metabólico, esteatohepatitis, enfermedad de McCune-Albright, diabetes (MODY3), sobrecarga de hierro y enfermedad de depósito de glucógeno.^{4,17}

Muchos pacientes permanecen asintomáticos, con elevación de la fosfatasa alcalina (FA) o gamma-glutamilttransferasa. Casi siempre se encuentran como lesiones solitarias que, en ocasiones, pueden medir desde unos milímetros hasta 30 cm.^{7,8,17} Se ha estimado que un 42% de pacientes pueden tener sangrado espontáneo y en este caso clínicamente tendrán dolor en el cuadrante superior derecho, saciedad temprana y si bien éste puede desaparecer espontáneamente, aún así se considera una complicación mayor.⁴ Los factores asociados con sangrado y ruptura son: lesiones mayores de 5 cm, exofíticas, localizadas en el lóbulo hepático izquierdo y del subtipo histológico inflamatorio.^{7,8}

A largo plazo, estas lesiones tienen un potencial neoplásico hasta en el 4-5% de los casos encontrando como factores de riesgo lesiones mayores de 5 cm en hombres con mutación en beta-catenina y antecedente de tratamiento con andrógenos.^{7,8} Derivado de esto se considera que estos pacientes requieren un seguimiento anual, de preferencia con una resonancia magnética porque el riesgo de malignidad no desaparece, aun cuando la lesión pueda reducir de tamaño, luego de retirar el posible factor asociado.⁴

A nivel histológico se forma de una proliferación de hileras de hepatocitos de mayor tamaño que los normales y casi siempre con focos de esteatosis. La clasificación molecular permite establecer el riesgo de malignidad de la lesión y tomar decisiones en cuanto a la vigilancia y tratamiento.¹⁶

a. Adenoma con inactivación por el factor nuclear de hepatocito 1 alfa

Contribuye al 30 a 40% de los AHC, en los que hay inactivación de HNF-1 α , responsable de la diferenciación del hepatocito y control metabólico celular. Esta mutación es somática (90% de los casos) y ocasionalmente asociada con diabetes tipo MODY3 (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) en un contexto de herencia familiar. Se caracterizan por ser lesiones con una intensa esteatosis intratumoral lo que ocasiona una caída en la señal en T1 de la RM de hígado en la lesión, esto secundario a inactivación del gen responsable de la proteína hepática de unión a ácidos grasos (LFABP), la cual no se encontrará a nivel histológico en la lesión, pero sí en el tejido hepático normal circundante. La transformación a malignidad es rara.^{3,7}

Las pacientes con adenomas menores de 5 cm deben suspender los anticonceptivos orales o los andrógenos, permanecer en vigilancia semestral durante dos años. Si permanecen estables debe continuarse la vigilancia semestral por dos años y, posteriormente, cada año. En caso de crecimiento deben tratarse mediante radiofrecuencia o resección.

La hiperplasia nodular focal es una lesión benigna derivada de la cirrosis focal con cicatriz central; esta lesión no justifica ningún tratamiento ni seguimiento.

Las lesiones quísticas hepáticas no infecciosas representan un grupo heterogéneo, habitualmente son asintomáticas y de buen pronóstico. En los casos que ameritan tratamiento se prefiere la resección en lugar de la escleroterapia, debido al menor riesgo de recurrencia y lesión de la vía biliar.

b. Adenoma inflamatorio

Tumor monoclonal que aparece en 40 a 55% de los casos de AHC y se asocia con obesidad y síndrome metabólico.³ Es un grupo heterogéneo de tumores con activación de la vía JAK/STAT como común denominador, la mutación más encontrada es a nivel de gp130 (65% de los casos).³

En el paciente con elevación de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno característicamente existe un estado inflamatorio persistente que se alivia luego de la resección de la tumoración. Se ha relacionado con un riesgo elevado de hemorragia debido a que hay estructuras fibrosas que contienen pequeñas arterias, con pared gruesa y proliferación ductular, con infiltrado inflamatorio linfocítico y dilatación sinusoidal; por lo que también se conoce como adenoma telangiectásico.¹⁸

En inmunohistoquímica existe un aumento de proteínas inflamatorias en los hepatocitos como la CRP y el amiloide del suero. En la resonancia magnética se observa hiperintensidad con refuerzo en la periferia en T2 (por las ectasias vasculares), hiperintensidad en fase arterial y persistencia en fases tardías (sin fenómeno de wash-out).³

c. Adenoma con activación por beta-catenina

Se encuentra en el 10-20% de los casos de AHC, en estos existe activación de la β -catenina en el tumor con mutaciones en los exones 3 (alta activación de la vía de β -catenina y es el más asociado con la

transformación maligna), 7 y 8 (baja activación de la vía de la beta-catenina). Este subtipo puede incluir subgrupos dependiendo del tipo de delección en CTNNB1.³

En la histología pueden acompañarse de mutaciones en HNF-1 α y en la vía JAK/STAT, por lo que pueden tener características inflamatorias hasta en el 50% de los casos.³ Este subgrupo de lesión es más frecuente en hombres, con mayor riesgo de transformación maligna hacia hepatocarcinoma celular por su asociación con atipias celulares, formaciones pseudoglandulares y colestasis. Se identifican por medio de inmunohistoquímica por positividad de la glutamina sintetasa y expresión nuclear de β -catenina (usualmente expresada a nivel de membrana citoplásmica). Estas lesiones no tienen alguna característica que oriente a su identificación por medio de RMN.^{3,19}

d. Sonic Hedgehog

Contribuye a menos del 5% de las lesiones y se asocia con obesidad. Suele tener un alto riesgo de sangrado. No tiene características especiales en resonancia. A la inmunohistoquímica es PTGDS +, ASS1+.³

e. Adenoma hepatocelular no clasificable

Representa al 5-10% de los casos, no presenta ninguna característica morfológica, histológica o mutación genética previamente descrita.

Aunque la subclasificación molecular o histopatológica para adenoma hepatocelular de estas lesiones puede ser muy útil para la identificación de las vías oncogénicas involucradas en la tumorigénesis, por ahora no se recomienda su uso de forma rutinaria porque aún no se estandarizan los métodos para estas clasificaciones y no son de fácil acceso.²

Tratamiento del adenoma hepatocelular

La resección se considera para lesiones mayores de 5 cm luego de la suspensión de ACO por más de 6 meses o cuando hay lesiones con características de malignidad. Se recomienda en particular en pacientes masculinos, con mutación de β -catenina.⁴ No es causa de contraindicación de embarazo ni indicación de interrupción del embarazo o decisión de cesárea como método de finalización del embarazo.

El resto de pacientes requiere resección de la lesión: tumor sintomático, hemorragia asociada con la tumoración, tamaño mayor de 5 cm o aumento del mismo mayor de 20% del tamaño a los seis meses de seguimiento mediante resonancia magnética y, en caso de mutación de la β -catenina.

Las lesiones que pueden ser vigiladas son menores de 5 cm en mujeres asintomáticas. Repetir la reso-

nancia cada 6 meses durante 2 años y si se encuentra estable de forma anual. La vigilancia puede ser con ultrasonido, ultrasonido de contraste o resonancia magnética nuclear, idealmente con el mismo tipo de estudio en cada ocasión.⁷

Quiste biliar

Es la lesión más frecuente, raramente única, su tamaño es variable y en la mayoría de los pacientes es asintomático. Las pruebas de función hepática están generalmente normales, y sus características en ultrasonido (se trata de una lesión circunscrita, redondeada, anecógena, bien delimitada con reforzamiento posterior) permiten afirmar el diagnóstico. Los quistes muy voluminosos, de más de 10 cm de diámetro pueden ser sintomáticos por sensación de pesadez o dolor en el hipocondrio derecho, y puede dar manifestaciones de tipo gastrointestinal cuando se encuentra en el lóbulo izquierdo. En los quistes sintomáticos está justificado una punción, drenaje o alcoholización. Si existe una recidiva después de la punción y alcoholización o se trata de una forma hemorrágica podría ser necesaria la resección del domo por laparoscopia. Las lesiones quísticas que justifican una resección quirúrgica parcial o total son el cistadenoma, el quiste hidatídico o el quiste ciliado.⁵

Cistadenoma

El cistadenoma hepático es una lesión rara, pero con riesgo de degeneración. Se caracteriza por ser multilocular con cavernas finas rodeadas por epitelio mucinoso. Puede haber ictericia cuando existe comunicación con la vía biliar. Las pruebas de función hepática pueden mostrar una colestasis anictérica. El diagnóstico se establece con TAC o RMN que muestra algunas veces paredes gruesas con nódulos murales o septos.

Quiste hidatídico

Aparece en pacientes expuestos a una contaminación geográfica, y fuera de las formas jóvenes que son difíciles de diferenciar de un quiste biliar. Tiene características morfológicas típicas con una formación quística no esférica con calcificaciones parietales y vesículas pequeñas.

- Las lesiones quísticas hepáticas no infecciosas representan un grupo heterogéneo, habitualmente asintomáticas, de buen pronóstico. En los casos que ameritan tratamiento se prefiere resección en vez de escleroterapia, debido al menor riesgo de recurrencia y lesión de la vía biliar.

Tumores hepáticos malignos

LIZ TOAPANTA-YANCHAPAXI,
IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

Carcinoma hepatocelular

El cáncer hepático representa el sexto tumor más frecuente y el carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 90% de las lesiones primarias hepáticas y es el único tumor sólido con resultados prometedores con el trasplante. Es el procedimiento quirúrgico con una cura potencial en estadios tempranos de la lesión. Se estima que la tasa de incidencia anual es de 9.3 por cada 100,000 habitantes, con 841,080 nuevos casos cada año. En México, la tasa de mortalidad asociada al carcinoma hepatocelular ha tenido un incremento del 14% (2000 a 2006) y la mediana de supervivencia luego del diagnóstico es de 12 años.

Su prevalencia varía dependiendo de la región geográfica (Asia y África sub-sahariana tiene tasas más altas) y grupos étnicos evaluados (hispanos tienen incidencia más alta), y esto se debe a la heterogeneidad en exposición a factores de riesgo y tiempo de adquisición más que a predisposición genética.

Tiene prevalencia de 2:1 hasta 4:1 en hombres y se asocia con que la testosterona es un regulador positivo de los reguladores del ciclo celular del hepatocito. Se ha visto que se correlaciona con hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), aflatoxinas (induce mutaciones codon 249 en TP53) e incluso con la esteatohepatitis no-alcohólica (NASH por sus siglas en inglés). **Cuadro 18.17**

Circunstancias del diagnóstico

Etiología-patogenésis. La cirrosis se encuentra hasta en un 80% de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, por lo que cualquier condición que llegue a este estado puede ser un factor riesgo:

Cuadro 18.17. Riesgo anual por etiología de carcinoma hepatocelular.

Etiología	Porcentaje de riesgo anual
Hepatitis B	8
Hepatitis C	3 a 5
Consumo de alcohol	1.3 a 3.0
Colangitis biliar primaria	3 a 5
Enfermedad hepática metabólica	1.5

Modificado de: Cisneros-Garza LE, et al.

infecciones virales, aflatoxina B1 (producido por *Aspergillus* spp., que contamina cereales), consumo de alcohol, NASH, hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, entre otras. Otros factores de riesgo asociados son el género masculino, edad mayor de 60 años. Entre las toxinas se ha asociado con el consumo de esteroides androgénicos, cloruro de vinil, tabaquismo (riesgo acumulado de 1.9, [IC95%: 1.68-2.14, $p < 0.00001$], infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes mellitus, obesidad (da un riesgo de 1.5 – 4.0 veces más), variante GG de PNPLA3 rs7384099.

Síntomas y signos clínicos. El dolor abdominal es el signo clínico más común. También puede manifestarse con fatiga, malestar general, pérdida de peso, anorexia e, incluso, síntomas de hipertensión portal descompensada (en particular en pacientes cirróticos), como incremento de la ascitis, ictericia o sangrado variceal. Entre los hallazgos en el examen físico pueden observarse: hepatomegalia, soplo arterial hepático, ascitis, esplenomegalia, fiebre, dedos en palillos de tambor y pérdida de masa ósea.

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos al diagnóstico, sobre todo quienes están en tamizaje por ser de alto riesgo. Algunos pacientes pueden tener datos de síndrome paraneoplásico: hipercalcemia, policitemia, hipoglucemia o, incluso, datos de porfiria cutánea tarda.

Métodos de diagnóstico

El ultrasonido abdominal es una técnica no invasiva, accesible y sensible para el diagnóstico. En centros de alto volumen y con experiencia la sensibilidad puede ser del 80%. El ultrasonido con contraste de burbujas se ha propuesto, también, como un método diagnóstico; su interpretación requiere de personal debidamente adiestrado y con experiencia.

La tomografía trifásica de abdomen (fase simple, arterial y portal) permite identificar lesiones mayores de 1 cm (**Figura 18.12**). En aquellas lesiones que cumplen características dinámicas la sensibilidad puede ser del 71% y el valor predictivo positivo cercano al 100%.

Otra opción es la resonancia magnética con contraste como gadolinio o ferridex para el realce (sensibilidad 91%), este estudio puede brindar información multiparamétrica (**Figura 18.13**).

La clasificación de LIRADS es un algoritmo que permite identificar lesiones y categorizarlas en carcinoma hepatocelular definitivo (LIRADS-5), lesión probable (LIRADS-4), con probabilidad intermedia de malignidad (LIRADS-3), probablemente benigno (LIRADS-2) y lesión indistinguible (LIRADS-1).



Figura 18.12. Tomografía con lesión de 7cm.

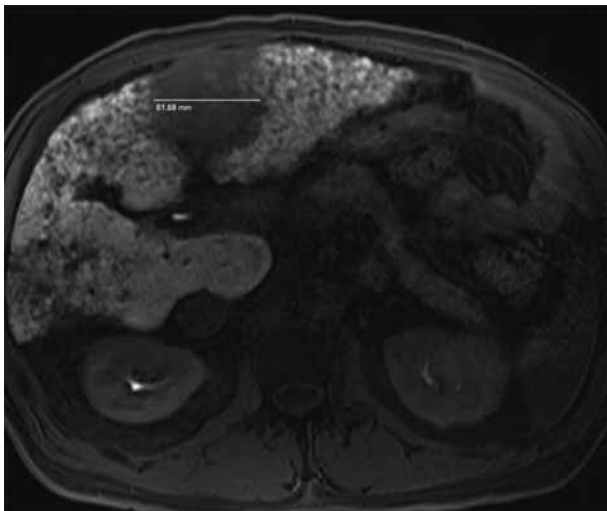


Figura 18.13. Resonancia magnética nuclear con lesión de 6.1 cm.

no (LIRADS-2), benigno (LIRADS-1), tumor de la vena cava (LIRADS-TIV), mala calidad de imagen (LIRADS-NC), y definitivamente maligno, pero no específico de carcinoma hepatocelular (LIRADS-M). Estos hallazgos deben reportarse con la clasificación de LI-RADS porque esto permite la estandarización, el seguimiento y evaluación de los riesgos y beneficios de un tratamiento invasivo vs. hacer un seguimiento de la lesión. (Figura 18.14)

Entre los biomarcadores que pueden indicarse está la alfa-feto proteína (AFP), que puede encontrarse

En todo paciente con diagnóstico de cirrosis hepática deben practicarse estudios semestrales de escrutinio con ultrasonido hepático y AFP.

El diagnóstico de hepatocarcinoma se basa en las características típicas radiológicas sin necesidad de toma de biopsia hepática (LIRADS 5), en caso de LIRADS 4 deberá practicarse otro estudio de imagen y si no fuera concluyente entonces sí deberá tomarse una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento se basa en el estadio funcional, la extensión y la función hepática y deberán clasificarse según el estadiaje de Barcelona para determinar el tratamiento más adecuado.

por arriba de 20 ng/dL, incluso hasta en un 70% de pacientes con CHC, aunque su especificidad es baja. Cuando los valores se encuentran por arriba de 200 ng/mL puede tener un mayor valor predictivo positivo. Otros marcadores propuestos son Des- γ -carboxy protrombina, que es un precursor que se encuentra en las células de CHC o AFP-L3 o el radio neutrófilo/linfocito.

La biopsia es importante en lesiones de 1 a 2 cm de diámetro, que no muestran las características típicas en estudios de imagen; a pesar de ello, el sangrado o la diseminación tumoral aún siguen siendo puntos de preocupación.² En el caso de una lesión menor de 1 cm pueden practicarse estudios de seguimiento. Si una lesión es mayor de 2 cm, con características radiológicas, la biopsia puede no ser necesaria.

Tratamiento

El carcinoma hepatocelular tiene varias opciones de tratamiento que van desde quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y la resección. Se considera que los pacientes trasplantados pueden tener una supervivencia a 5 años del 80%.

El grupo de Barcelona (BCLC), cuenta con un algoritmo que se ha utilizado durante muchos años para guiar el tratamiento en los diferentes estadios de la enfermedad y ha contado con algunas actualizaciones. Figura 18.15

La resección quirúrgica es parte del cuidado de estos pacientes, aunque ello puede tener limitaciones porque un 40% de los que tienen resección pueden tener recurrencia en el primer año del tratamiento e, incluso, llegar a una supervivencia global del

Realce en fase arterial		Sin realce arterial		Realce en fase arterial (no en anillo)		
Tamaño de la lesión (mm)		<20	≥20	<10	10-19	≥20
<ul style="list-style-type: none"> • Realce “capsular” • “Lavado” (no periférico) • Crecimiento superior al umbral 	Ninguna	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Una	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
	≥Dos	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

Figura 18.14. Diagnóstico de LIRADS por tomografía o resonancia magnética nuclear.

25% a 10 años. Debe considerarse el estadio de la función hepática, la hipertensión portal y las características del tumor. Debe ofrecerse a pacientes con una sola lesión en el hígado sano o con un gradiente de presión portal menor de 10 mmHg y sin evidencia de una descompensación hepática. En quienes tienen invasión microvascular o lesiones satélites se apreciará un alto grado de recurrencia.

El trasplante hepático ortotópico (THO) es el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis avanzada, sin invasión portal y se ha observado que mejora tanto la calidad de vida como la supervivencia global. Los criterios de Milán ayudan a determinar en cuales pacientes realizar trasplante, estos incluyen un tumor menor de 5 cm o con menos de 3 tumores, cada uno menor de 3 cm, sin invasión vascular o metástasis extrahepáticas).

En el caso de pacientes con estadio T2, se asignará un puntaje de 22 en la escala de MELD-Na a los candidatos en lista de espera de trasplante (y se ajustará cada 3 meses), para lesiones menores no se asignará este puntaje. Dado la restricción que estos criterios podrían brindar, se crearon los criterios de San Francisco (una lesión menor de 6.5 cm de diámetro o menos de tres lesiones, menores de 4.5 cm cada una si el tamaño total del tumor inferior a 8 cm), Up-to-seven, Tokyo, Asan, Hangzhou, entre otros, todos con el fin de incluir tumores de mayor tamaño, y mostraron una supervivencia mayor al 70% a 5 años. Incluso hoy en día, algunas escalas no solo incluyen el tamaño, sino también los marcadores tumorales y las características morfológicas, todo con la finalidad de poder elegir de mejor manera a los pacientes. El poder seleccionar a estos pacientes ha llevado a que se creen las estrategias de “dowstaging” para poder llevar a los pacientes a los criterios de Milán y que finalmente puedan ser considerados para el trasplante. Con esta estrategia, la supervivencia libre de eventos a 5 años puede llegar a ser del 76.8%. Un criterio de exclusión para THO es AFP > 1000 ng/

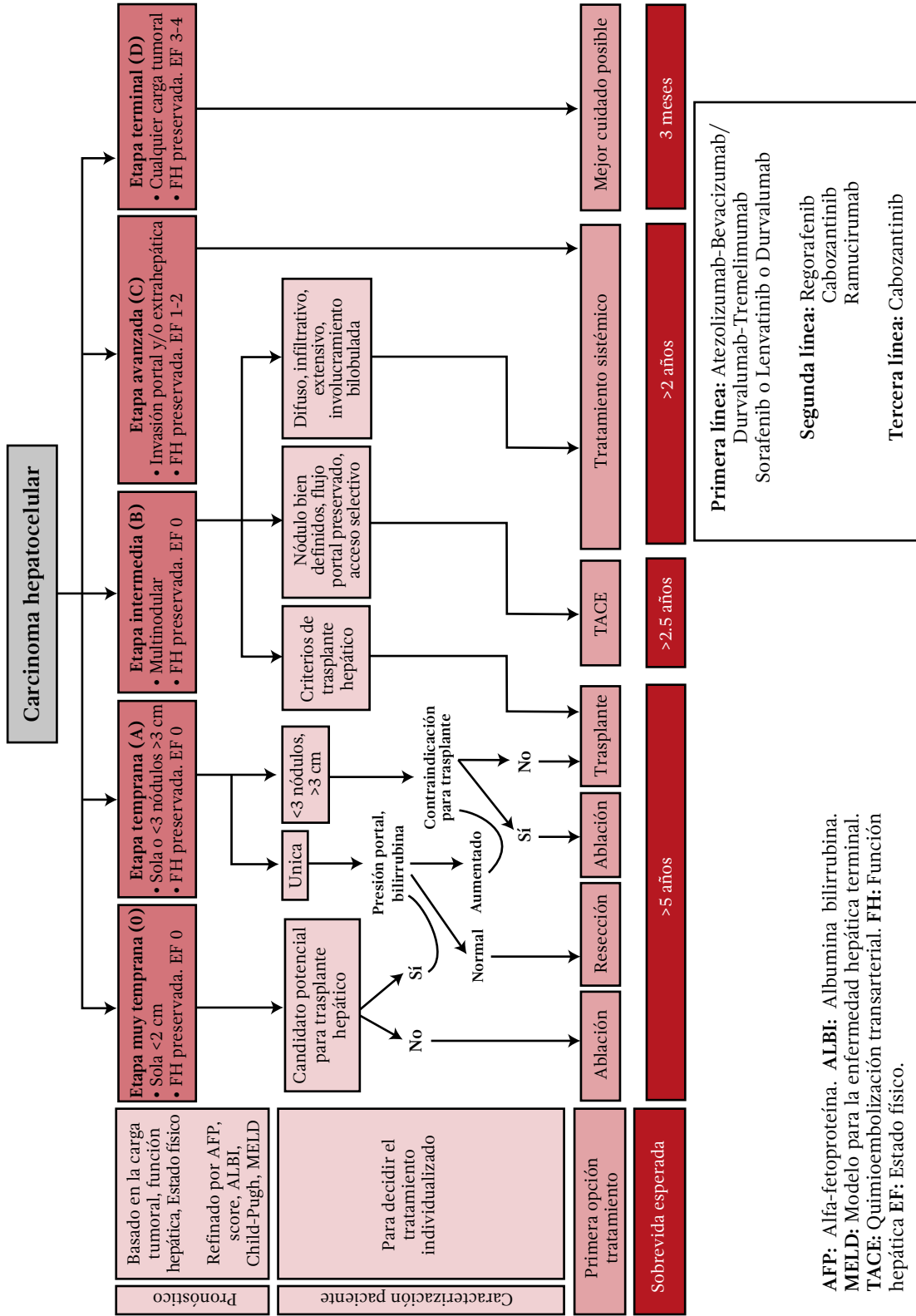
dL. Mientras se llega al trasplante se podrá indicar tratamiento neoadyuvante.

Las terapias locorregionales se recomiendan para BCLC en estadio A y B. La ablación por radiofrecuencia se indica en lesiones menores de 3 cm. Otras opciones incluyen la crioablación o en tratamiento con radioterapia corporal estereotáxica.

Otras formas de tratamiento son la quimioembolización transarterial (TACE), que consiste en inyectar en la arteria hepática un agente quimioterapéutico seguido de obstrucción de la arteria hepática con el fin de reducir la carga tumoral y retrasar la progresión, en particular en pacientes en espera de trasplante y que tienen un tiempo de espera mayor de 6 meses. **Figura 18.16**

En el caso de tumores no resecables, TACE es una terapia que puede aplicarse a tumores sin invasión vascular o con extensión extrahepática. La inyección de etanol, también se puede realizar. El uso de ablación por radiofrecuencia, se ha visto que tiene mejores efectos que la inyección de etanol, pero hasta en un 12% de casos puede diseminar el tumor en el trayecto de la aguja. La radioembolización transarterial se deberá considerar en pacientes con lesiones solitarias menores de 8 cm. La embolización de la arteria hepática puede reducir un tumor sin afectar la supervivencia del paciente, se indica como una medida paliativa aunque puede producir abscesos, insuficiencia hepática e, incluso, la muerte.

En el caso de inmunoterapia sistémica, la combinación de atezolizumab (inhibidor de PDL-1) más bevacizumab (inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular) se considera de primera línea (muestra mayor beneficio que sorafenib [inhibidor de tirosina cinasa]), para este escenario el paciente debe tener una función hepática (FH) conservada y ausencia de riesgo de sangrado. Otros fármacos utilizados son tremelimumab y/o durvalumab o lenvatinib. El uso de regorafenib, cabozantinib y ramu-



AFP: Alfa-fetoproteína. ALBI: Albumina bilirrubina.
 MELD: Modelo para la enfermedad hepática terminal.
 TACE: Quimioembolización transarterial. FH: Función hepática EF: Estado físico.

Figura 18.15. Estadaje y tratamiento por el grupo de cáncer de Barcelona.

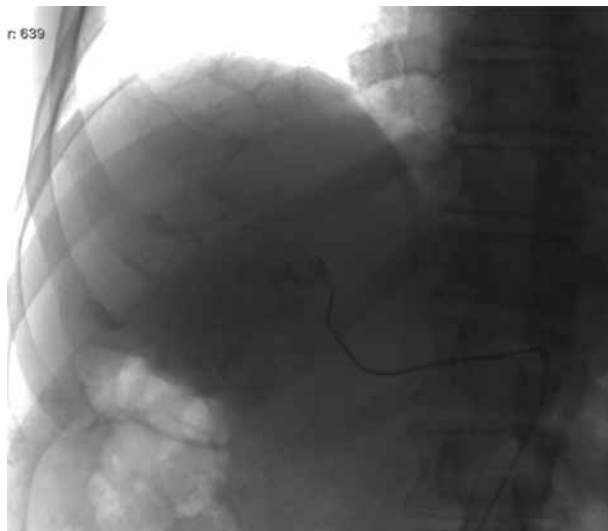


Figura 18.16. Quimioembolización transarterial.

circumab se ha indicado como segunda línea cuando existe progresión con el uso de primera línea. También se ha considerado el uso de nivolumab (inhibidor de *check-point*).

Con estos nuevos tratamientos prevalece el temor a los efectos adversos y el rechazo, se ha reportado incremento del riesgo de sangrado, hipertensión fatiga, proteinuria. Algunos estudios sugieren que se debe suspender por lo menos 3.5 vidas medias (una vida media de 27 días aproximadamente) el fármaco antes de ingresar a THO, con el fin de disminuir los posibles efectos de eventos adversos asociados al sistema inmunológico.

Pronóstico

Si bien los tumores pequeños pueden curarse, un paciente con una lesión sintomática puede tener un pronóstico sombrío. La recurrencia de una lesión luego de ablación o resección puede ser del 70% en 5 años. Según la propuesta de BCLC, la supervivencia de un paciente en estadio O/A, B, C, D es de 5, 2.5, 2 años o 3 meses respectivamente. Las opciones de tratamiento para la recurrencia luego del THO son similares a aquellas del periodo pre-THO. El tratamiento potencial incluye terapias locorregionales y la resección quirúrgica para recurrencia local. Incluso hasta un 50% de las recurrencias son extrahepáticas por lo que deben considerarse las terapias sistémicas. La inmunoterapia en caso de recurrencia luego del THO aún está en estudio.

El perfil molecular todavía no puede predecir el desenlace del paciente, riesgo de recurrencia luego de cirugía o ablación o la mejor opción de tratamiento.

Seguimiento y prevención

Hasta el momento el seguimiento con AFP y ultrasonido es costo-efectivo, independiente de la incidencia de carcinoma hepatocelular y debe ofrecerse a pacientes con cirrosis independiente de la etiología cuando el riesgo de carcinoma hepatocelular es de 1.5% al año o mayor. Los pacientes deberán contar con un ultrasonido abdominal cada 6 meses. Este intervalo se ha determinado por el crecimiento tumoral y no por el riesgo.

Una medida de prevención universal es la vacunación contra VHB. Se deberá tratar causas virales (virus de la hepatitis C, VHB) u otras causas de fibrosis (consumo de alcohol, NASH). En lesiones de etiología poco clara o con elevación de AFP, se debe realizar seguimiento cada 3 meses.

Otra estrategia es la de biopsia líquida para evaluar DNA de tumor circulante (ctDNA), se ha considerado que esta puede evaluar progresión tumoral, predecir recurrencia temprana y seguimiento de la enfermedad residual temprana. Esta consiste en la evaluación de fragmentos moleculares derivados del tumor que se puede encontrar en el torrente sanguíneo.

Colangiocarcinoma

LIZ TOAPANTA-YANCHAPAXI,
IGNACIO GARCÍA-JUÁREZ

El colangiocarcinoma es un tumor raro que se origina del árbol biliar (menos del 1% de todos los cánceres).^{1,2} Es el segundo tumor más frecuente en cáncer hepático.^{3,4,5} Representa el 2% de todas las muertes anuales asociadas con cáncer de forma global, con una incidencia estandarizada para la edad de 0.3 a 0.5 casos por 100,000 habitantes en Occidente² y de 85 por 100,000 habitantes en el noreste de Tailandia.⁶ Se categoriza anatómicamente como intrahepático (CCi), perihiliar (CCd) y extrahepático (CCe) o distal. La mayoría de estos tumores son predominantemente adenocarcinomas (90%) y comprenden a los cánceres de la vesícula, carcinomas ampulares y el colangiocarcinoma intra y extrahepático.^{1,6} Si se clasifican por características de crecimiento se encuentran aquellos que forman masas (60 a 65%), los de infiltración periductal (6%) y los de crecimiento intraductal.⁶

Los CCI corresponden al 10 a 20% de las lesiones, mientras que los CCE al 80 al 90% de todos los colangiocarcinomas.² Durante los últimos años, la incidencia y mortalidad de los CCI se ha incrementado en relación con los CCE.² La prevalencia e incidencia se asocian con diferentes factores de riesgo que involucran una inflamación crónica del árbol biliar y la estasis biliar.^{3,6} El CCI es más común en hombres y aparece en mayores de 65 años.^{6,7} Hay reportes de tumores en pacientes menores de 50 años y esta nueva población es importante porque podría ser expuesta a un tratamiento más intensivo con fines curativos.⁷

Puesto que la mayoría de estas lesiones se diagnostican de forma tardía y algunos son resistentes a tratamiento, se estima que la supervivencia a 5 años es del 7-20%.² Si el diagnóstico, con posibilidad de resección, la supervivencia puede ser de 100% a 1 año, y de 77.8% a 52 años.⁶

Factores de riesgo

Gran parte de estos tumores son asintomáticos en las fases tempranas. Si bien una parte son tumores de novo, existen factores de riesgo asociados: colangitis esclerosante primaria, quistes de colédoco congénitos, infecciones por fasciolas hepáticas (*Opisthorchis viverrini*⁸ *Clonorchis sinensis*), hepatolitiasis, cirrosis, hepatitis B, hepatitis C, hígado graso metabólico, obesidad, exposición a asbestosis, diabetes, consumo de tabaco y alcohol.^{1,3,4} También se ha asociado en particular en CCI a síndromes como el de Lynch, de predisposición tumoral proteína 1 asociada a BRCA, fibrosis quística, papilomatosis biliar.⁴

Fisiopatología

La inflamación daña el ADN, con la proliferación de colangiocitos. Otra teoría sugiere una sobreexpresión de Notch1 en las células hepáticas progenitoras, que lleva finalmente a una transformación oncológica a través de la vía colangiocelular.⁴

En el caso de CCI, éste se manifiesta en dos subtipos importantes: proliferativo e inflamatorio. El tipo proliferativo tiende a ser menos diferenciado y conduce a peor pronóstico, este tiene activación de señal oncogénica, amplificación ADN, mutaciones de BRAF y KRAS.⁴ En el caso inflamatorio, este cuenta con activación de la señal inflamatoria y una sobreexpresión de citocinas.⁴

Diagnóstico

La mayoría de pacientes manifiesta un cuadro poco específico. Pueden referir dolor o sensibilidad en el

cuadrante superior del abdomen, sudores nocturnos, pérdida de peso, caquexia, malestar general.

Cuando el tumor obstruye la vía biliar puede haber ictericia (cerca de la confluencia). Muchas veces puede ser un hallazgo en programas de tamizaje o por alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.⁶

Biomarcadores. Por lo que se refiere al diagnóstico al momento, el antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno carbohidrato 19-9 (Ca-19-9, sensibilidad 62% y especificidad 63%), y 125 (Ca-125) se consideran biomarcadores disponibles, aunque con limitaciones por su poca sensibilidad y baja especificidad en virtud de que pueden estar elevados en casos de obstrucción biliar benigna.^{4,6} Entre los nuevos marcadores en estudio se encuentra el fragmento de citoqueratina-19 (CYFRA 21.1), CA 242, dickkopf-1, metaloproteinasa 7, afamina, a1b-glicoproteína, entre otros.⁴ Lo importante es que diferentes combinaciones de biomarcadores séricos junto con estas nuevas combinaciones podrían tener una sensibilidad del 92% y especificidad de 96%, con certeza del 94% para CCI.⁴

Estudios de imagen. Los estudios de imagen son importantes para poder establecer un diagnóstico.⁴ Tanto el ultrasonido como la tomografía con contraste intravenoso como la resonancia magnética o PET-CT son útiles.⁶

El ultrasonido abdominal es el mejor estudio para evaluar la vía biliar y se recomienda como el primero en caso de dolor abdominal en el cuadrante derecho y alteración en pruebas de función hepática. Se observa una lesión intrahepática o en la vía biliar. Los pacientes con datos de resecabilidad en el ultrasonido, pueden tener un desenlace favorable.⁶ Cuando este estudio se realiza por tamizaje un CC se puede diagnosticar hasta en un 84.5%.

La tomografía con contraste intravenoso se utiliza para el diagnóstico y para el estadiaje. Este permite caracterizar a la lesión y buscar lesiones metastásicas, así como infiltración nodular. Es importante contar con un radiólogo experimentado que pueda diferenciar en la fase arterial un carcinoma hepatocelular de un colangiocarcinoma.⁶ Se puede utilizar al igual en la fase tardía la acentuación en el estroma fibroso.

La resonancia magnética permite evaluar los ductos biliares de mejor manera por el contraste con el tejido. La colangiorresonancia permite aún una mejor caracterización del sistema biliar, a pesar de su poca sensibilidad y especificidad para los ganglios positivos.⁶

El ultrasonido endoscópico con aspiración con aguja fina puede utilizarse para evaluar las lesiones e

Los colangiocarcinomas se dividen en intrahepáticos y extrahepáticos (perihiliares y distales).

Los tumores perihiliares se dividen según la clasificación de Bismuth-Corlette en cuatro tipos con fines terapéutico-quirúrgicos.

Los marcadores tumorales son: Ca 19-9 (con punto de corte de 129 UI/mL para colangitis esclerosante), ACE y AFP.

Existen criterios de resecabilidad según el estadiaje, dependiendo de la localización y extensión.

Para las lesiones irresecables deberá valorarse el estado funcional del paciente y decidir el inicio de terapias sistémicas.

incluso para la evaluación de nódulos linfáticos malignos,⁶ y puede tener una mejor sensibilidad que una tomografía o resonancia. La detección de ganglios positivos es importante porque puede disminuir la supervivencia (353 en comparación con 1050 días).⁶ Hay que recordar que la biopsia no es necesaria cuando la cirugía curativa está indicada,⁶ pero debe considerarse en los casos no resecables para poder disponer de un perfil molecular y guiar de mejor manera el tratamiento.

Tratamiento

Gran parte de las lesiones pueden manifestarse con cuadros extensos al diagnóstico y solo un tercio se manifiesta con enfermedad localizada.² El reto radica en que, en los casos de enfermedad avanzada, el tratamiento suele ser complejo, el pronóstico malo y, en general, la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica es menor a 1 año.¹

Para la enfermedad temprana, la cirugía puede ser potencialmente curativa y efectuarse con o sin quimioterapia (doble platino o basado en fluoropirimidina).¹ El objetivo de la cirugía es llegar a un estadio R0, con preservación de la función hepática.^{3,4} Sin embargo, menos del 30% de los pacientes son aptos para este procedimiento.⁶ Cuando es posible la supervivencia a 5 años puede ser del 16 al 52%, sin dejar de lado que tiene un alto riesgo de recurrencia.¹ En el caso de CCI, la resección hepatobiliar es preferida (se puede realizar embolización de la porta previa para evitar la insuficiencia hepática post-quirúrgica), mientras que para las lesiones CCE el tratamiento se parece al de una neoplasia de la cabeza pancreática.³ Si se combina junto con la medición preoperatoria de CA 19-9

(corte de 176.3 U/mL) y ACE (corte de 9.6 ng/mL), se considera que podría pronosticar la supervivencia global en este grupo de pacientes.⁴

La terapia neoadyuvante no siempre se recomienda pero es útil como un puente para el trasplante hepático.³ En el caso de quimiorradiación, se ha considerado con beneficios potenciales en los casos de CCa y CCp, en pacientes con márgenes quirúrgicos R1. Las terapias locoregionales se consideran en pacientes con CCI, para limitar el crecimiento tumoral y controlar las complicaciones. Entre los tratamientos locoregionales se pueden considerar la radioterapia, quimioembolización transarterial, ablación térmica guiada por imagen, radioembolización transarterial y quimiosíntesis hepática.³

El trasplante hepático se considera para el CCp y CCI no resecable en casos sin enfermedad extrahepática.³ Si bien en un inicio los resultados eran pobres, en casos seleccionados la supervivencia a 5 años luego del trasplante puede ser de 50 a 70% en tumores menores de 2 cm.⁵ Se deben considerar dos escenarios importantes: pacientes con cirrosis y una neoplasia en comparación con los que no padecen cirrosis pero sí tienen una lesión localmente avanzada. Para los pacientes con cirrosis, se recomienda un tumor único temprano (menor de 2 cm), sin lesiones extrahepáticas ni invasión vascular. En el segundo escenario se debe considerar a pacientes sin lesiones extrahepáticas, sin invasión vascular, sin lesiones en ganglios y con estabilidad de más de 6 meses con quimioterapia sistémica o con terapia locoregional.⁵

En el caso de enfermedad metastásica, se les puede ofrecer medicamentos contemplados en ensayos clínicos, cuidados paliativos o terapia sistémica. Gemcitabina con cisplatino se considera de primera línea de tratamiento sistémico desde 2010, este tratamiento da una mediana de supervivencia global de 11.7 meses.⁴ Desde 2022, el durvalumab se convirtió en el nuevo referente de cuidado.¹ Otros tratamientos sistémicos pueden basarse en fluoropirimidina, o incluso los basados en las características del tumor y su perfil molecular. La evaluación del perfil molecular (derivado de tecnología como secuenciación de exoma completo) en los colangiocarcinomas no resecables se considera importante porque puede guiar la toma de decisiones e, incluso, el ingreso a ensayos clínicos.^{1,4,9,10} Algunos de estos marcadores incluyen blancos como el receptor de crecimiento de fibroblastos (Pemigatinib), inhibición de la vía de BRAF, entre otros.^{1,2,4}

Aún queda pendiente la aplicación de vacunas para el cáncer, desde las basadas en tecnología de mRNA hasta las personalizadas; existen varios estudios clínicos por lo que se esperan resultados a futuro.¹

Hipertensión portal no cirrótica

JONATHAN AGUIRRE VALADEZ

La hipertensión portal es el aumento del gradiente de presión sanguínea en la vena porta mayor de 5 mmHg determinado por cateterismo hepático. La cirrosis hepática es la causa más común de hipertensión portal, aunque también puede sobrevenir en condiciones sin cirrosis hepática, donde el incremento de ese gradiente (en algunos casos esta medición puede ser normal o discretamente incrementada dependiendo de la gravedad del daño; por ejemplo, presinusoidal) se da por el aumento de la resistencia vascular intrahepática pre, post o sinusoidal (menos de 10% de los casos de hipertensión portal) o extrahepática, pero la capacidad sintética del hígado es normal.

La hipertensión portal no cirrótica define a un grupo heterogéneo de enfermedades y se clasifica según el sitio de resistencia al flujo sanguíneo en: intrahepáticas (presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales) o extrahepáticas (pre hepática y post hepática) y existen varias causas que la pueden producir. En el ámbito mundial la causa más frecuente de hipertensión portal no cirrótica es la esquistosomiasis, más frecuente en países en vías de desarrollo. No es un padecimiento con curso benigno y sin consecuencias; puede asociarse, cuando se inicia en la niñez, con retraso en el crecimiento, aumento de tasas de infecciones fatales, muerte como consecuencia de sangrado variceal y alteración de la calidad de vida.

Circunstancias del diagnóstico

Causas extrahepáticas (prehepáticas: se caracterizan por tener gradiente de presión venoso portal normal, presión medida directamente en la vena porta elevada, presión medida directamente en la vena esplénica: elevada; posthepáticas: gradiente de presión venosa portal elevada o normal, presión en cuña: elevada, presión medida directamente en la vena porta elevada, presión medida directamente en la vena esplénica: elevada).

- Las causas prehepáticas incluyen a la trombosis de la vena porta, esplénica o ambas, fístulas arteriovenosas, enfermedades infiltrativas como linfoma o de depósito como enfermedad de Gaucher. Las causas posthepáticas incluyen obstrucción de venas suprahepáticas o vena cava inferior (síndrome de Budd Chiari) y enfermedades cardíacas (pericarditis constrictiva o cardiomiopatía restrictiva).

Trombosis de la vena porta. Se refiere a una obstrucción del flujo de la vena porta secundaria a un trombo localizado en el tronco o en las ramas intrahepáticas de la vena porta, en ausencia de lesión tumoral que afecte la porta o estenosis de la vena porta. Pueden identificarse dos tipos de trombosis según el tiempo de aparición: aguda y crónica (por lo general asociada con cambios vasculares o venas colaterales en el hilio hepático como mecanismo para restablecer el flujo portal conocidos como degeneración cavernomatosa de la porta o “cavernoma”).

La trombosis portal puede desencadenarse por mecanismos locales (disminución de la velocidad del flujo portal por cirrosis hepática o afecciones infamatorias locales) o sistémicos (afecciones de trombofilia: deficiencia de proteína S o C, anticuerpos antifosfolipídicos; mutación del factor V de Leiden o neoplasias mieloproliferativas); en un 25% de los casos no se identifica agente causal. Su diagnóstico requiere un estudio de imagen (ultrasonido hepático Doppler; tomografía con contraste intravenoso o resonancia magnética).

Causas intrahepáticas: se subdividen según el sitio de afección respecto al sinusoides hepático: presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal.

Causas presinusoidales

- Anormalidades del desarrollo hepático (enfermedad poliquistica del adulto, fibrosis hepática congénita, fístulas arteriovenosas, telangiectasia hemorrágica hereditaria).
- Enfermedades biliares (colangitis biliar primaria, colangiopatía autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, daño tóxico secundaria a cloruro de vinilo).
- Oclusión neoplásica de la vena portal a nivel intrahepático (linfoma, hemangioendoteloma epiteloide, leucemia linfocítica crónica, etc.).
- Lesiones hepáticas granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis, etc.).
- Infecciosas: esquistosomiasis.
- Trastorno vascular porto-sinusoidal (véase más adelante), antes conocida como fibrosis portal no cirrótica o hipertensión portal idiopática no cirrótica (donde se ha descartado razonablemente las causas arriba y abajo mencionadas). Recibe diferentes nombres en la bibliografía médica, de ahí la confusión de su clasificación. También se conoce como esclerosis hepatoportal y venopatía obliterativa (en este rubro se incluye a la hiperplasia nodular regenerativa). Es una alteración hepática de causa desconocida. El hallazgo histológico más

frecuente es la “fleboesclerosis” que se manifiesta con esplenomegalia masiva, con o sin hiperesplenismo, pruebas de función hepática preservadas y vasculatura venosa hepática sin afección (no trombosis). Llega a constituir 10 a 30% de todos los casos de sangrado variceal. Es más común en hombres jóvenes de grupos socioeconómicos bajos. Se ha asociado con diferentes tipos de riesgos hepáticos: autoinmunitarios, infecciosos, tóxicos (fármacos y químicos), protrombóticos y genéticos. La histopatología hepática se caracteriza por fleboesclerosis, fibroelastosis, fibrosis periportal y perinusoidal, angiomatosis portal (vasos sanguíneos aberrantes) e hiperplasia nodular regenerativa. Algunos pacientes pueden resultar con ascitis, várices esofágicas con o sin sangrado, rara vez encefalopatía hepática (cortocircuitos asociados).

Causas sinusoidales

- Afección del espacio de Disse de origen metabólico (enfermedad grasa hepática no alcohólica, síndrome de Zellweger [enfermedad metabólica hereditaria poco frecuente producida por una deficiencia en la biogénesis de los peroxisomas]), de origen inflamatorio (hepatitis virales, fiebre Q crónica, citomegalovirus, esquistosomiasis) o tóxicos (amiodarona, metotrexato, alcohol, cloruro de vinilo).
- Amiloide o deposición de cadenas ligeras en el espacio de Disse.
- Destrucción sinusoidal o colapso en el contexto de daño hepático agudo.
- Enfermedades infiltrativas: mastocitosis, enfermedad de Gaucher y metaplasia angiogénica mieloide.
- Compresión de sinusoides de hepatocitos hipertróficos.

Causas postsinusoidales

- Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva).
- Síndrome de Budd Chiari.
- Fleboesclerosis de venas hepáticas (daño por radiación crónica, hipervitaminosis A, etc.).
- Enfermedades malignas vasculares primarias (hemangioma endotelial, angiosarcoma).
- Flebitis granulomatosa (sarcoidosis, *Mycobacterium avium*, etc.).
- Lipogranulomas.

Métodos diagnósticos y tratamiento de las principales causas de hipertensión portal no cirrótica

A. Trastorno vascular porto-sinusoidal: antes conocido clínicamente como: fibrosis portal no cirrótica o hipertensión portal idiopática no cirrótica y en el ámbito histopatológico: venopatía portal obliterativa, hiperplasia nodular regenerativa, esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no-cirrótica y fibrosis septal incompleta. Recientemente se ha propuesto por el Grupo de Interés en Enfermedades Vasculares Hepáticas (VALDIG por sus siglas en inglés) un término que busca unificar criterios y apelar más a un sentido fisiopatológico: trastorno vascular porto-sinusoidal con o sin hipertensión portal.

Se caracteriza por hipertensión portal en ausencia de cirrosis hepática, con hallazgos histológicos (fibrosis portal densa, fleboesclerosis y sinusoides dilatados). Las manifestaciones clínicas están asociadas con la hipertensión portal; las alteraciones bioquímicas del funcionamiento hepático pueden detectarse discretamente alteradas o normales; con concentraciones de albúmina y bilirrubinas normales. El sangrado variceal se ha reportado entre el 20 al 40% de los casos. La ascitis o encefalopatía rara vez son las manifestaciones iniciales. Los pacientes con trastorno vascular porto-sinusoidal tendrán ascitis en el 20 al 50% de los casos a lo largo de cinco años. También pueden tener hipertensión porto-pulmonar o síndrome hepatopulmonar. En el 50% de los casos los pacientes con trastorno vascular porto-sinusoidal tienen una asociación con un factor potencialmente desencadenante: enfermedades autoinmunes, alteraciones de la coagulación, enfermedades de origen infeccioso, exposición a fármacos, enfermedades congénitas o hereditarias.

Las causas se dividen en cinco categorías: infecciones crónicas (en infección por *Escherichia coli* y VIH, principalmente en el tratamiento por enfermedad hepática por alcohol RT y por el déficit de proteína S, C y antitrombina III), exposición a medicamentos o toxinas, inmunosupresores (azatioprina, 6 tioguanina y 6 mercaptopurina), trastornos genéticos (agregación familiar y altas tasas de posibilidad para el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR3, alteraciones del telómero como mutaciones en el TERT y TERC y síndrome de Turner), trombofilia y trastornos inmunológicos en INCPH en diversas enfermedades inmunológicas, como el lupus eritematoso, déficit de IgA, síndrome antifosfolipídico e hipogamaglobulinemia primaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de trastorno vascular porto sinusoidal es de exclusión; algunas alteraciones bioquímicas que pueden encontrarse son: trombocitopenia (la anormalidad más frecuente) positividad de anticuerpos anticélulas endoteliales, su coexistencia debe aumentar la sospecha de este trastorno. Demostrar hipertensión portal (ascitis, várices esofágicas con o sin sangrado, esplenomegalia, visualización de coletarales venosas en estudios de imagen abdominal, medición de gradientes venoso portal, medición de presión portal o esplénica), exclusión de cirrosis hepática (biopsia hepática o por métodos no invasivos validados (por ejemplo, bioquímicos o elastografía hepática,) y trombosis vasculares. La exclusión de otras alteraciones que produzcan hipertensión portal no cirrótica (fibrosis hepática congénita, sarcoidosis, esquistosomiasis, etc).

El procedimiento diagnóstico es el de un paciente con hipertensión portal. Ante la sospecha de trastorno vascular porto-sinusoidal debe incluir: exámenes de laboratorio e imagen para descartar daño hepático (normal o imágenes nodulares isogénicas, en la mayoría de los pacientes no se encuentra superficie nodular, solo en el 16% de los casos, signos de hipertensión portal como esplenomegalia, vasos colaterales; dilatación de la vena porta, etc.) y de la vasculatura (debe ser normal), antecedentes de exposición a tóxicos y fármacos, biopsia hepática (descartar o confirmar cirrosis hepática).

La biopsia hepática sigue siendo decisiva para el diagnóstico de trastorno vascular porto sinusoidal. Los hallazgos pueden representar varias afecciones caracterizadas por alteraciones de las pequeñas ramas de la vena porta que previamente recibían las siguientes denominaciones: “venopatía portal obliterativa”, “hiperplasia nodular regenerativa”, “esclerosis hepato-portal”, “fibrosis portal no-cirrótica” y “fibrosis septal incompleta”.

Las características histopatológicas del trastorno vascular porto-sinusoidal son: 1) venopatía portal obliterativa (hepato-esclerosis) o estenosis venosa portal, 2) conductos portales fibróticos incompletos y 3) micronódulos del parénquima hepático en ausencia de fibrosis. Otras características morfológicas observadas, aunque no son específicas de la enfermedad, incluyen la venopatía portal obliterativa, incremento en la cantidad de canales vasculares portales, dilatación sinusoidal y fibrosis periportal-perisinusoidal.

Hemodinamia y elastografía hepática

La presión venosa intrahepática y portal están marcadamente elevadas (en el caso de sospecha de hi-

perensión portal presinusoidal se recomienda medir directamente la presión de la vena porta), la presión de enclavamiento es normal o discretamente elevada en la mitad de los pacientes. El gradiente de presión hepática venoso-portal es menor o normal (a pesar de datos clínicos inequívocos de hipertensión portal-usualmente menor de 10 mmHg) respecto de los pacientes con cirrosis hepática, esto también asociado con la frecuente comunicación venosa intrahepática. Respecto de la elastografía hepática, un paciente con trastorno vascular porto-sinusoidal debe tener parámetros de rigidez hepática normales o por debajo de lo esperado para un paciente con cirrosis hepática (menos de 12 kPa). Ante la falta de validación de este estudio en este tipo de población aún no se puede desestimar la biopsia hepática con un estudio de elastografía normal (además de que ayuda a identificar las alteraciones histológicas características de cada enfermedad), recientemente se ha sugerido que el aumento de rigidez esplénica asociada con una elasticidad hepática normal o discretamente elevada debe aumentar la sospecha de trastorno vascular porto sinusoidal.

Tratamiento

Prevención y tratamiento del sangrado variceal, los pacientes reciben el mismo tratamiento para prevención del sangrado variceal (ante la ausencia de información en esta población) que los que tienen sangrado y cirrosis hepática. El tratamiento durante el sangrado agudo debe incluir el farmacológico (medicamentos vasoactivos), antibióticos y endoscópico. La profilaxis primaria y secundaria debe contemplar la prescripción de betabloqueadores no selectivos y ligadura variceal (ambos en caso de profilaxis secundaria). Deben indicarse diuréticos para tratar la ascitis, en los pacientes resistentes al tratamiento debe considerarse el uso de derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) en pacientes con sangrado variceal no controlado con tratamiento endoscópico y farmacológico o cirugía de derivación del flujo sanguíneo portal (derivación portosistémica). Es importante considerar que este padecimiento puede estar asociado con enfermedades sistémicas, por lo que parte del tratamiento debe ser específico de la enfermedad concomitante.

Pronóstico

No es un padecimiento con curso benigno y sin consecuencias. Cuando aparece durante la niñez puede asociarse con retardo en el crecimiento, aumento de tasas de infecciones fatales, muerte como consecuencia del sangrado variceal y alteración de la

calidad de vida. La mortalidad puede alcanzar del 15 al 20% de los pacientes en seguimientos de ocho años. La ascitis en asociación a una causa de origen inmunológico o hematológico son variables asociadas con mal pronóstico.

Si algunos casos evolucionan a insuficiencia hepática aguda requerirán trasplante hepático. El seguimiento debe ser semestral, con evaluación bioquímica y clínica, endoscópica como se señala en las guías.

Obstrucción venosa portal extrahepática. Corresponde a una alteración de inicio en la infancia caracterizada por un bloqueo crónico de la vena porta, lo que lleva a hipertensión portal con una función hepática preservada. Constituye hasta 54% de las causas de hipertensión portal y 68 a 84% de las causas de sangrado gastrointestinal en niños de países en desarrollo. La Sociedad Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL por sus siglas en inglés) define esta obstrucción como “una alteración vascular del hígado, caracterizada por la obstrucción extrahepática de la vena porta, con o sin daño a la vena porta intrahepática, vena esplénica o vena mesentérica superior”. La definición de obstrucción venosa portal extrahepática no incluye a las afecciones asociadas con enfermedades primarias hepáticas (cirrosis o neoplasias hepáticas).

Factores etiológicos: el 70% son idiopáticos. Los factores que llevan a la génesis de la obstrucción venosa portal extrahepática se dividen en los que afectan el lumen, la pared vascular y por fuera de la pared vascular; así como estados protrombóticos congénitos (el más frecuente visto en niños es la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa [C677T] y en adultos enfermedades mieloproliferativas) o adquiridos, factores locales (traumatismos, daño, afecciones proinflamatorias).

Métodos de diagnóstico

Puede manifestarse tan tempranamente como a las seis semanas de nacimiento hasta la edad adulta, y lo hace según el inicio de la enfermedad clínica y la edad a la aparición. La hematemesis es la manifestación más común, es súbita y masiva y raramente asociada con disfunción hepatocelular. Se carece de buenos predictores de resangrado porque el tamaño esplénico y la presión portal no correlaciona con la incidencia o severidad de la hematemesis. Por lo general, el sangrado es por várices esofagogástricas, aunque también son comunes las várices ectópicas localizadas en el duodeno, anorrectales, árbol biliar y vesícula. La anemia y la esplenomegalia son otras manifestaciones comunes en niños. Puede haber ascitis en alrededor del 10 al 20% de manera transitoria en niños.

Diagnóstico

La ecografía es precisa para la detección de un cavernoma portal. Recurrir al Doppler es decisivo para detectar trombos recién formados, colaterales esplenoportales y derivaciones. La portografía arterial por TAC, TAC con contraste y la angiografía por resonancia magnética nuclear tienen alto grado de sensibilidad y especificidad. La biopsia hepática solo es útil si hay sospecha de otra afección hepática parenquimatosa. Una vez establecido el diagnóstico es importante investigar la patogénesis, entre ellas pruebas para trastornos mieloproliferativos.

Tratamiento

El tratamiento anticoagulante para trombosis porta aguda deberá iniciarse tempranamente, donde la recanalización puede ocurrir hasta en una tercera parte de los pacientes (debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, previamente debe existir tratamiento adecuado de profilaxis de sangrado portal). La anticoagulación debe indicarse, al menos, por seis meses (si se documenta un estado procoagulante deberá mantenerse indefinidamente). La recanalización rara vez ocurre después de los seis meses.

Otras causas de hipertensión portal no cirrótica

Esquistosomiasis hepática. Principales causas de hipertensión portal no cirrótica en todo el mundo. Ocurre cuando uno de los dos tremátodos (*Schistosoma mansoni* y *japonicum*) afecta al hígado. Predomina en África, América del Sur y Asia. La afección hepática se manifiesta cuando los huevos entran en la circulación portal (provenientes del colon drenaje mesentérico), con inflamación que lleva a la generación de fibrosis y subsecuentemente fibrosis perisinusoidal y producción de hipertensión portal. El diagnóstico se basa en la demostración de huevos en las heces o en la biopsia rectal. también puede establecerse el diagnóstico serológico con inmunoensayo (ELISA). El tratamiento incluye al praziquantel, que ha demostrado efectividad en la erradicación del gusano en el estado agudo. El tratamiento y la prevención de la enfermedad variceal y el sangrado son los mismos que para los pacientes con cirrosis hepática.

Fibrosis hepática congénita. Es una alteración del desarrollo, con patrón de herencia autosómico recesivo, que afecta de forma importante el sistema renal y hepatobiliar. La alteración subyacente es una

Las causas de la hipertensión portal no cirrótica se clasifican en extra e intrahepáticas que, a su vez, se dividen en presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal.

Lo primero es descartar la cirrosis hepática (estudios bioquímicos, imagen, elastografía hepática y, de no ser concluyentes considerar biopsia hepática); después, hacer un estudio de imagen para descartar trombosis porta, suprahepática, mesentérica o cava.

El diagnóstico de trastorno vascular portosinusoidal se establece con la biopsia hepática y descartar otras afecciones.

malformación del plato ductal. Gran parte (64%) se asocia con la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, y 26% con enfermedad de Caroli y en 1% con quiste del colédoco tipo V. Tienen un incremento en la predisposición al colangiocarcinoma. El funcionamiento hepático está preservado, excepto que puede haber cuadros de colangitis y sangrado variceal.

Hiperplasia nodular regenerativa. La patogenia de esta enfermedad parece estar relacionada con una transformación completa o parcial del parénquima hepático en nódulos regenerativos (de 13 mm), que pueden coalescer para formar nódulos más grandes. Se ha asociado con el consumo de medicamentos quimioterapéuticos (ciclofosfamida, busulfán, doxirubicina, entre otros), inmunosupresores (azatioprina) y con padecimientos sistémicos, como los procesos inflamatorios (artritis reumatoide, síndrome de Felty, lupus eritematoso generalizado, VIH, tuberculosis, hipogamaglobulinemia común variable) y neoplásicos (linfoma).

En estudios de imagen en el hígado se describen nódulos hipoecogénicos o isocogénicos, aunque el diagnóstico frecuentemente requiere de biopsia hepática. El tratamiento se dirige en contra del factor desencadenante. La supervivencia depende del factor desencadenante y no relacionada con la hipertensión portal. Ante casos de hipertensión portal clínicamente significativa, la aparición de ascitis, várices esofágicas con sangrado, los betabloqueadores y diuréticos siguen siendo la base del tratamiento, la indicación de TIPS solo se recomienda ante la resistencia del padecimiento.

Enfermedades vasculares del hígado

LIZ TOAPANTA-YANCHAPAXI, IGNACIO GARCÍA-JUÁREZ

El hígado tiene diferentes componentes en el sistema vascular hepático, como las arterias hepáticas, la vena porta, sinusoides y el sistema linfático.¹ Cada uno de estos sistemas puede incluir diferentes enfermedades (**Cuadro 18. 18**) que son poco frecuentes, por lo que la sospecha debe ser alta. Se considera que pueden afectar a menos de 5 por cada 10,000 habitantes, incluidos pacientes jóvenes.^{2,3} Se estima que en un 50% de estas enfermedades se tiene un factor sistémico que la causa,⁴ que pueden ir desde un síndrome mieloproliferativo, mutación del factor V de Leiden, hemoglobinuria paroxística nocturna hasta la enfermedad de Behcet.⁴

Síndrome de Budd-Chiari

Se estima que del 57 al 84% de pacientes son mujeres, con edad media a la manifestación de 38 años y 45 años en hombres.² De forma primaria se asocia con una trombosis de la vena hepática.⁶ Se estima que en un 50% de la forma primaria está trombosa la vena hepática junto con la vena cava inferior.

La forma secundaria de este síndrome se relaciona con la invasión de la vena hepática o la vena cava inferior por un tumor maligno o, incluso, puede asociarse con equinocosis alveolar y hasta en un 80% de casos puede encontrarse una afección protrombótica sistémica, como las neoplasias mieloproliferativas (35 a 50%), mutación JAK 2 V617F (90%) y mutaciones de CALR (2 a 5%).^{1,3,4,6} En algunos escenarios con alteraciones hematológicas puede aparecer durante el embarazo o el parto.⁷

Este síndrome excluye a la insuficiencia en el sistema de salida que se produce por la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pericardial, lo mismo que al síndrome de obstrucción sinusoidal y la enfermedad venooclusiva.¹

En la mayoría de pacientes la oclusión de las venas hepáticas no es sincrónica y el cuadro clínico se manifiesta cuando se produce una última obstrucción de una vena hepática que puede estar sobrepuesta a una obstrucción crónica. En un inicio, para mantener el flujo hepático, puede producirse un incremento en el flujo arterial hepático, redistribución del flujo portal y circulación colateral.⁸ A largo plazo, debido al incremento en la presión sinusoidal y la estasis sanguínea, se producen datos de hipertensión portal con las consiguientes complicaciones.¹ Clínicamente puede ir desde un paciente asintomático a uno con

Cuadro 18.18. Enfermedades vasculares del hígado.

Alteración	Enfermedad	Definición
Obstrucción del flujo de salida venoso hepático	Síndrome de Budd-Chiari	Un obstáculo en las venas hepáticas o en la porción suprahepática de la vena cava inferior en cualquier nivel entre las venas hepáticas intrahepáticas y el atrio derecho
Obstrucción portal extrahepática	Trombosis portal	Obstáculo en el tronco o en la rama derecha o izquierda de la vena porta
	Obstrucción de vena esplénica	Obstrucción de la vena mesentérica superior o aislada de la vena esplénica
Enfermedad portosinusoidal vascular	Venopatía portal obliterativa	Estenosis u obliteración de las venas porta intrahepática. Cuando se acompaña de hipertensión portal se puede conocer como esclerosis hepatoportal.
	Hiperplasia nodular regenerativa	Alteraciones en las placas celulares, con nódulos, regeneración de hepatocitos, atrofia de hepatocitos periféricos.
	Hipertensión portal idiopática no cirrótica	Hipertensión portal en ausencia de cirrosis, documentada por una biopsia hepática y debe contar de ausencia de obstrucción de vena porta extrahepática u obstrucción del flujo de salida venoso hepático, ausencia de sarcoidosis y fibrosis hepática congénita o cualquier etiología de cirrosis. Se conoce como hipertensión portal idiopática o fibrosis portal idiopática.
Obstrucción veno-oclusiva	Síndrome de obstrucción sinusoidal	Alteración de los vasos hepáticos pequeños que afecta al endotelio sinusoidal. Se conocía como enfermedad hepática-veno-oclusiva.
Shunts portosistémicos	Shunts portosistémicos congénitos	Malformación vascular en que la sangre venosa esplénica e intestinal hacen bypass al parénquima hepático y drenan en las venas hepáticas o venas sistémicas.

Modificado de: Valla et al (2018)¹. De Gottardi et al (2022).⁵

elevación leve de pruebas de funcionamiento hepático a incluso formas de insuficiencia hepática aguda.² Para el diagnóstico puede apreciarse una zona de corta longitud o de longitud extendida que disminuye el lumen venoso, una obstrucción completa (membrana o cordón fibroso), o dilatación posterior. Puede observarse circulación colateral asociada con estos padecimientos y observarse en estudios de ultrasonido Doppler, angiotomografía o angiorresonancia.¹ Los hallazgos en imagen dependerán de la duración del trastorno porque de forma aguda, en el ultrasonido, pueden apreciarse hepatoesplenomegalia y, quizá, las venas hepáticas con un trombo. En una tomografía, en un caso agudo, podría apreciarse un crecimiento del lóbulo caudado, con un parénquima heterogéneo.⁹ En estadios crónicos podrían apreciarse los vasos colaterales y nódulos de regeneración.

En cuanto al pronóstico, en el caso de una lesión secundaria, ésta puede ser letal si no es tratada. Si se recibe tratamiento, la supervivencia a cinco años puede ser mayor del 85%, aunque puede estar supeditada a la supervivencia propia de un carcinoma hepatocelular (entre un 6 a 25% de casos lo padecen) o de una complicación como mielofibrosis o leucemia.^{1,2} Para el tratamiento, la indicación de

anticoagulantes es importante junto con el tratamiento de la afectación protrombótica de base. En caso de estenosis cortas podrá considerarse la angioplastia e, incluso, la colocación de un stent para mantener la permeabilidad.¹ En casos seleccionados puede practicarse una derivación portosistémica intrahepática (TIPS) a fin de reducir la presión portal al crear un flujo de salida.⁶ Si bien esta estrategia podría ayudar al problema deberá evaluarse la función cardíaca, la posibilidad de encefalopatía y shunts antes de considerarla.³

Enfermedad portosinusoidal vascular

Se ha asociado con síndrome como Turner, Noonan, Adams Oliver, telómeros cortos. También se ha vinculado con una deficiencia constitucional de inhibidores de la coagulación (rara).⁴ Se conoce poco con relación al mecanismo patogénico de estas enfermedades.

Este grupo de enfermedades debe ser considerado en pacientes con alteraciones inespecíficas de pruebas de funcionamiento hepático (puede existir incremento moderado en transaminasas en 66%, elevación de fosfatasa alcalina 2n (50%), incremento de GGT en un 75%) y datos de hipertensión portal

La aparición de ascitis, várices esofágicas, sangrado variceal, en caso de hipertensión portal no cirrótica, requiere tratamiento betabloqueador o ligadura, diuréticos, y en caso de refractariedad considerar el uso de TIPS o algún otro método de derivación portosistémico. El tratamiento de cada padecimiento dependerá de la enfermedad sistémica o de la causa de la hipertensión portal (por ejemplo, en caso de trombosis portal o esplénica, anticoagulación).

La mortalidad tiene relación con la enfermedad de base que se asocia con la hipertensión portal no cirrótica, aunque los eventos de sangrado aumentan la mortalidad durante los eventos.

en ausencia de cirrosis.¹⁰ En ocasiones las principales manifestaciones clínicas se deben a la hipertensión portal, al sangrado variceal o a la esplenomegalia.²

En los estudios de imagen se puede apreciar un crecimiento del lóbulo caudado, del segmento IV e incluso atrofia del lóbulo izquierdo, pero con bordes hepáticos lisos.¹⁰

En este grupo de enfermedades, la biopsia es de importancia porque provee la posibilidad de dar las características histológicas necesarias y puede ayudar a dar un diagnóstico definitivo.⁵ Se deberá buscar alteraciones como dilatación sinusoidal, canales vasculares aberrantes, fibrosis portal moderada o zonas poco definidas con características de regeneración de hepatocitos, aun así en ocasiones puede ser difícil la diferenciación para determinar la cirrosis.¹

Durante el seguimiento, un 40% de pacientes puede tener trombosis portal y la tasa de supervivencia suele ser buena.¹⁰ Para estas enfermedades aún no se tiene un tratamiento específico, aunque se suele anticoagularlos cuando hay una enfermedad de base. Es importante recordar que debe practicarse tamizaje de várices esofágicas (al diagnóstico), monitoreo de trombosis portal mediante ultrasonido cada seis meses, entre otros.¹⁰

Obstrucción veno-oclusiva

Puede ocurrir como consecuencia de la exposición a algún agente tóxico (para los sinusoides hepáticos o la médula ósea). Se ha propuesto que existe una insuficiencia de los progenitores de la médula ósea

para repoblar los sinusoides con células endoteliales.¹ Entre los factores de riesgo asociados están: la exposición a alcaloides de pirrolizidina vegetal, trasplante médula ósea, quimioterapia asociada con cáncer colorrectal (en especial con metástasis hepáticas), medicamentos (derivados de tiopurinas).¹ En cuanto a factores genéticos se ha asociado con una inmunidad combinada T y B o una deficiencia relacionada con mutaciones de SP110.⁴

En este escenario, la biopsia también es importante porque puede suceder en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas. Es este escenario si el trasplante fue hace menos de 100 días y se acompaña de datos de retención hídrica, ictericia, hepatomegalia o dolor a la palpación se podría considerar esta etiología, pero se deberá intentar obtener la biopsia en la mayoría de escenarios.¹

Shunts portosistémicos congénitos

Pueden tener varias localizaciones (intra o extrahepáticos) y tipos de conexiones (sistémico a porta o porta a venas hepáticas, simples o múltiples).¹ Al final esto ocasiona que el flujo portal pueda ser escaso o nulo y eso dificulta su tratamiento. La mayoría de pacientes suelen ser asintomáticos, y las comunicaciones se pueden sospechar por la encefalopatía, síndrome portopulmonar o hepatopulmonar.¹ Estos shunts pueden ser identificados por angio-tomografía o una angio-resonancia que muestre la alteración.

El tratamiento suele ser el cierre del *shunt* ya sea por vía quirúrgica o percutánea; en cada paciente es importante evaluar los riesgos en comparación con beneficios.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

JONATHAN AGUIRRE VALADEZ

El síndrome de obstrucción sinusoidal es una condición potencialmente fatal con daño hepático que ocurre predominantemente a la exposición de fármacos o toxinas (agudo o crónico), es una forma de daño hepático inducido por fármacos (DILI por sus siglas en inglés), pertenece a un grupo de enfermedades sistémicas, con daño endotelial, asociadas con el trasplante hematopoyético (también se incluye la enfermedad injerto contra huésped agudo, microangiopatía asociada con el trasplante y síndrome del injerto). Es un padecimiento impredecible y con complicaciones potencialmente fatales. Lo prime-

ro es el daño al endotelio sinusoidal y a los hepatocitos de la zona 3 del lobulillo hepático. Esto lo originan los metabolitos tóxicos producidos por el régimen de acondicionamiento, que daña las células endoteliales de la sinusoide, favorece la aparición de espacios en la barrera sinusoidal por donde existe “fuga” de hematíes, leucocitos y detritus celulares, que se acumulan en el espacio de Disse, disecando la capa endotelial, posteriormente el lumen venoso se estrecha y con ello el flujo de sangre a través de él, lo que resulta en hipertensión portal postsinusoidal. La incidencia del síndrome de obstrucción sinusoidal se ha estimado en 13.7% en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, la incidencia varía según tipo de trasplante, del tipo y grado de intensidad de las terapias de acondicionamiento. En adultos la incidencia es del 8 al 14% y en niños del 20 al 30%. Los factores de riesgo que se han asociado con síndrome de obstrucción sinusoidal, entre ellos: un pobre estatus global evaluado por la escala de Karnofsky, dependencia de nutrición parenteral previo al trasplante, enfermedad maligna de grado avanzado, tipo de neoplasia hematológica (osteopetrosis, leucemia mielomonocítica juvenil, entre otras), daño hepático previo (alteración de la bioquímica hepática, ferritina elevada); asociados al tratamiento pretrasplante: radiación abdominal o hepática pre trasplante, alteración bioquímica o daño hepático pre trasplante, uso de ciertas quimioterapias de salvamiento pre trasplante (ozogamicina); y asociadas al trasplante: los regímenes de consolidación (fludarabina, ciclofosfamida, altas dosis de melfalán y busulfán) y los trasplantes con menos pareo.

Circunstancias del diagnóstico

Los síntomas y signos del síndrome de obstrucción sinusoidal-venoclusiva son: aumento de peso con o sin ascitis (datos de hipertensión portal: ascitis, edema, formación de várices esofágicas), dolor en el cuadrante inferior derecho, hepatomegalia e ictericia, en casos graves insuficiencia orgánica múltiple (disfunción renal, pulmonar y encefalopatía). El síndrome de obstrucción sinusoidal puede ser leve, moderado o grave. El grave (tasas de mortalidad mayores del 80%) es mortal si no desaparece antes del día 100.

Métodos del diagnóstico

La latencia entre la exposición al fármaco-toxina y la coexistencia de síndrome de obstrucción sinusoidal es de 1 a 3 semanas, a diferencia de su variante crónica que puede sobrevenir meses e, incluso,

El síndrome de obstrucción sinusoidal es un grupo de padecimientos hepáticos, hepáticos graves asociados con daño endotelial que ocurren de manera simultánea con el trasplante hematopoyético. El daño se ubica en el endotelio sinusoidal y los hepatocitos de la zona 3 del lobulillo hepático.

La manifestación clínica es el aumento de peso, con o sin ascitis, y dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia e ictericia. En casos graves puede manifestarse con insuficiencia hepática aguda.

años después de la exposición. En la forma aguda puede haber alteraciones de la bioquímica hepática: transaminasas elevadas (ALAT/ASAT mayor de 10 veces el límite normal superior) y mínima elevación de la fosfatasa alcalina

Recientemente se propusieron unos criterios diagnósticos para síndrome de obstrucción sinusoidal-venoclusiva. (**Cuadro 18.19**) Los síntomas típicos se observan en el trascurso de la primera semana postrasplante de células hematopoyéticas.

Diagnósticos diferenciales

Ictericia secundaria a sepsis, colestasis secundaria a medicamentos, sobrecarga de volumen secundaria a insuficiencia cardíaca o renal, daño hepático debido a infecciones fúngicas o virales, enfermedad de injerto contra huésped (GvHd) hiperaguda. La biopsia hepática es diagnóstica, pero casi siempre innecesaria. (De haber trombocitopenia o ascitis puede hacerse por vía transyugular, además de medición de gradiente venoso portal, que puede ser pronóstico).

Tratamiento

El primer paso consiste en evitar el medicamento que ha originado el daño, luego, estabilizar al paciente con adecuada reanimación hídrica, establecer un adecuado equilibrio ácido base y evitar complicaciones infecciosas. Varios estudios controlados han demostrado la disminución en la incidencia del síndrome de obstrucción sinusoidal fatal en pacientes tratados con heparina o heparina de bajo peso molecular de forma profiláctica. El defibrotide (mezcla entre oligodeoxyribonucleótidos con características antitrombóticas) ha demostrado efectos benéficos prometedores.

Cuadro 18.19. Criterios de la Sociedad Europea de Sangre y Trasplante.

Diagnóstico de síndrome de obstrucción sinusoidal en el adulto	
Síndrome de obstrucción sinusoidal, en los primeros 21 días del trasplante de células hematopoyéticas	Síndrome de obstrucción sinusoidal de inicio tardío; más de 21 días del trasplante de células hematopoyéticas
Concentraciones de bilirrubinas ≥ 2 y coexistencia de dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia dolorosa • Ganancia de peso mayor de 5% • Ascitis 	Síndrome de obstrucción sinusoidal-enfermedad venoclusiva clásica después de 21 días del trasplante (criterios de Baltimore) <ul style="list-style-type: none"> ó Hallazgos histológicos que demuestren el síndrome de obstrucción sinusoidal-enfermedad venoclusiva ó Dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> Concentración de bilirrubinas mayor de 2 Hepatomegalia dolorosa Ganancia de peso mayor del 5% Ascitis Evidencia hemodinámica o por ecografía del síndrome de obstrucción sinusoidal-enfermedad venoclusiva

El ácido ursodesoxicólico ha demostrado disminuir la incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal. Respecto al tratamiento del síndrome de obstrucción sinusoidal grave el defibrotide, asociado con un adecuado tratamiento de soporte, resulta en mejora de la supervivencia hasta en la mitad de los pacientes.

Trombosis de la vena porta

**TOAPANTA-YANCHAPAXI LIZ,
IGNACIO GARCÍA JUÁREZ**

El hígado tiene una circulación especial, que lo protege de los problemas que podrían existir con la irrigación. Sin embargo, cuando el flujo portal se altera, pueden producirse microtrombos que finalmente llevarán a producir eventos de fibrosis, atrofia del órgano e hipertensión portal, y extinción del parénquima.^{1,2} Cuando se evalúa una trombosis portal, el punto de inicio, las condiciones del hígado (cirrótico vs. no cirrótico) y la extensión anatómica son factores importantes porque esto contribuirá al pronóstico.^{1,3} En el **Cuadro 18.20** se describen los distintos tipos de trombosis portal.

Durante muchos años se ha continuado innovando en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. En los últimos años, el uso de marcadores moleculares, inteligencia artificial con la creación de modelos de medicina de precisión se han propuesto.⁴

Estudios de imagen

Los estudios de imagen son un pilar importante en el diagnóstico y la caracterización de la trombosis portal y, a su vez, pueden ayudar a determinar las características del parénquima, lesiones en otros órganos, recanalización vascular, shunts e, inclusive, pueden ayudar a determinar si el cuadro es agudo o crónico o las complicaciones asociadas, como la ascitis.⁵ Se buscará evaluar el porcentaje de oclusión de la porta principal. **Cuadro 18.21**

Existen criterios diagnósticos típicos durante la primera semana después del trasplante de médula ósea.

La biopsia hepática puede ser necesaria para el diagnóstico, en caso de requerirla efectuarse por acceso transyugular para evitar o disminuir las complicaciones.

Suspender los fármacos asociados con el síndrome de obstrucción sinusoidal es un factor fundamental en el tratamiento.

Defibrotide parece ser un fármaco efectivo.

Puede iniciarse tratamiento con heparina de bajo peso molecular; el ácido ursodesoxicólico parece disminuir la incidencia de insuficiencia hepática aguda.

Cuadro 18.20. Tipos de trombosis portal.

	No - cirrótico	Cirrótico
Agudo (menos de 6 meses)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Requiere anticoagulación (cuidado convencional) • Suele evolucionar a un cavernoma crónico si no se trata • Existe compensación en hígado con incremento en flujo arterial hepático (preservar función hepática). • Puede asociarse con a isquemia intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgo fortuito • Anticoagulación en ciertos escenarios • Hasta un 40% puede recanalizar de forma espontánea
Crónico (mayor de 6 meses)	<ul style="list-style-type: none"> • La circulación colateral tiene venas porto-portales o mesoportales significativas. • Puede haber hipertensión portal, con sangrado gastroesofágico o várices ectópicas, portopatía biliar o encefalopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • Circulación colateral dada por shunts portosistémicos • Puede involucrar a la vena mesentérica superior • Puede ser determinante para la posibilidad de un trasplante.
Malignidad	<ul style="list-style-type: none"> • Puede asociarse con metástasis extrahepáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede asociarse con un carcinoma hepatocelular (AFP mayor de 1000 ng/fL) • Puede encontrarse un trombo que se extiende al vaso y refuerza en fase portal

Modificado de: Intagliata et al. Gastroenterology 2019.¹ Franchis et al. J Hep 2022.³

Cuadro 18.21. Nomenclatura para descripción de la trombosis de la vena porta.

Porcentaje de oclusión de la vena porta principal	Definición
Oclusión completa	Sin lumen persistente
Oclusión parcial	El coágulo obstruye más del 50% del lumen original del vaso
Oclusión mínima	El coágulo obstruye menos del 50% del lumen original del vaso
Transformación cavernomatosa	Colaterales porto-portales sin trombosis portal original observable

Modificado de: Franchis et al. J Hep 2022.³

a. Ultrasonido doppler

El ultrasonido Doppler se utiliza de forma habitual. En general es un estudio disponible, accesible, pero puede tener falsos negativos en caso de obesidad, ascitis, gas y la experiencia del operador.¹ Este puede diagnosticar una trombosis portal silente e incluso puede ser importante en los pacientes sintomáticos. En las imágenes el trombo puede ser aparente, como una lesión hipo o isoecoica en el lumen de un vaso si es un evento agudo, o como material hiperecoico en el caso de una lesión crónica (con la organización del coágulo).⁵

El Doppler permite incluso en casos de sospecha de cavernomatosis, mostrar flujo disminuido en diferentes vasos pequeños. Tiene una sensibilidad del 89-93% y una especificidad del 92-99%.¹

Tomografía de abdomen

Esta puede evaluar la circulación portal y mesentérico. Posee la ventaja de que puede evaluar la extensión de la lesión, afectación en circulación colateral, y para esto se requiere el uso de contraste intravenoso, mismo que se deberá aplicar con precaución en pacientes con lesión renal.¹ Además, permite evaluar el parénquima hepático en busca de lesiones: carcinoma hepatocelular o lesiones en otros órganos, y determinar la cirrosis.

Resonancia magnética

Este es un estudio en el que se obtiene una menor exposición a la radiación y junto al uso de contraste puede ayudar incluso a definir una lesión hepática que justifique la trombosis y a su vez también evaluar las características del parénquima hepático.² Al momento, este es un estudio costoso, no fácilmente disponible y requiere de habilidad en su interpretación y colaboración del paciente para obtener imágenes de buena calidad.¹

Trombosis portal no-cirrótica

El sistema portal posee características importantes, tiene una baja presión, un flujo lento y cambios hemodinámicos.^{2,6} Existen diferentes factores de riesgo, muchos asociados con factores de hipercoagulabilidad (por mutaciones específicas que pueden aumentar los pro-coagulantes o el déficit de factores anticoagulantes), pero deben considerarse factores

La trombosis de la vena porta es frecuente en pacientes con cirrosis y su diagnóstico suele ser incidental.

Aproximadamente 25% de las trombosis portales en cirrosis son progresivas, 30% mejoran y 45% permanecen estables.

La clasificación de Yerdel es la más ampliamente utilizada que predice el desenlace y la tasa de complicaciones.

Se recomienda distinguir si la trombosis apareció en el paciente con cirrosis preestablecida, o en pacientes sin cirrosis debido a las implicaciones en el tratamiento y pronóstico.

locales: malignidad, infección intrabdominales⁷ o cualquier proceso que pueda alterar la circulación.¹ En el **Cuadro 18.22** se indican los factores de riesgo más comunes asociados en los casos de trombosis portal en pacientes no cirróticos.

En el caso de pacientes no cirróticos, se estima una incidencia de 3.8 por 100.000 habitantes en hombres y de 1.7 por 100.000 habitantes en mujeres.¹ Estos pacientes pueden manifestar un cuadro de dolor abdominal leve a severo, asociado con fiebre. Según el grado de extensión en la circulación mesentéricas, es posible observar cuadros de ascitis e isquemia intestinal y esta complicación se ha asociado con datos de morbilidad y mortalidad.¹ Si se detecta de forma aguda, el tratamiento inmediato es importante a fin de prevenir la propagación del trombo y fortalecer la recanalización. La anticoagulación es un pilar en el tratamiento, en la fase aguda el utiliza heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada. Con este tratamiento se ha estimado una tasa del 40 al 45% de recanalización, pero esta tasa está asociada al inicio temprano del tratamiento. Se estima que sobrevendrá un infarto intestinal en un 2% de pa-

cientes en 6 a 12 días de iniciar la anticoagulación.³ Es importante mantener el tratamiento por lo menos durante seis meses o extenderse según el factor que lo originó. Debe recorsarse que los pacientes no cirróticos tienen un alto riesgo de eventos recurrentes, por lo que se deberá evaluar con cuidado el suspender la medicación. Aún así, a pesar del tratamiento apropiado, el trombo puede evolucionar, en estos escenarios puede practicarse la trombólisis endovascular (con o sin colocación de un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) o un procedimiento quirúrgico.¹

Cuando la lesión adquiere características crónicas puede apreciarse un cavernoma portal. Si hay obstrucción crónica se incrementará la presión sinusoidal y aumentará el flujo hacia las venas mesentéricas y esplánicas.² Posteriormente habrá un incremento de la hipertensión portal con la consiguiente formación de circulación colateral que incrementará el flujo gastroesofágico, ectópico o rectal y la posibilidad de un sangrado, dato principal que motiva el estudio y diagnóstico del paciente. Si un paciente no tiene várices al diagnóstico, la probabilidad de que las tenga es del 2% en el primer año y 22% a los cinco años.¹ Estos pacientes pueden tener, además, una biliopatía portal, compresión crónica de la vía biliar o, incluso, trombosis en las vénulas biliares.

Puesto que el riesgo de sangrado es elevado en estos pacientes, el tratamiento puede ser complicado. Sin embargo, si se practica profilaxis gastrointestinal para el sangrado y se evalúa riesgos vs. beneficios, la anticoagulación debe ser considerada.^{2,3} Otros tratamientos que se pueden indicar son beta-bloqueadores no selectivos, ligadura de várices esofágicas e incluso el TIPS.⁶ La cirugía para tratar la hipertensión portal también puede tener un papel. En caso de biliopatía portal, se debe considerar el procedimiento endoscópico y en virtud del riesgo de trombosis en las vénulas biliares, estos pacientes pueden requerir a largo plazo un trasplante hepático o un trasplante multivisceral.¹

Cuadro 18.22. Factores de riesgo para trombosis portal en pacientes no cirróticos.

Desórdenes sistémicos	Trombofilia hereditaria	Trombofilia adquirida	Otros factores sistémicos	Locales
<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias mieloproliferativas (21%) (policitemia vera, trombocitopenia esencial, mielofibrosis primaria) • Mutación JAK2 V617F • Malignidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor V Leiden • Mutación gen protrombina G20210A (15%) • Déficit de proteína C y S • Déficit de antitrombina 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome antifosfolipídico (8%) • Hemoglobinuria paroxística nocturna 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad autoinmune y vascular • Enfermedad inflamatoria intestinal • Embarazo • Suplementación hormonas 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección intrabdominal • Trauma • Malignidad abdominal • Cirugía (Whipple, bypass gástrico, hepatectomía, trasplante)

Modificado de: Intagliata et al. Gastroenterology 2019¹ Ju et al. Fortschr Röntgenstr 2022.⁶

El tratamiento de elección para ambos casos es la anticoagulación, y las metas se dirigen a prevenir las complicaciones asociadas con la hipertensión portal y la trombosis mesentérica.

Se prefieren las heparinas de bajo peso molecular en la fase aguda, seguida de una fase crónica con antagonistas de la vitamina K (alcanzar INR 2.0-3.0) por un período no menor a seis meses y continuar de manera indefinida según sea el caso (ej, trombofilia, SAF, etc.).

Los anticoagulantes de acción directa son una opción terapéutica segura en pacientes con cirrosis donde se obtiene recanalización en 87.3% vs 44.1% con AVK. El rivaroxaban está contraindicado en pacientes con cirrosis Child B y C, el apixaban puede indicarse a pacientes con cirrosis Child A y B. El dabigatran se depura principalmente en el riñón y el endoxaban por vía renal y hepática.

Los procedimientos invasivos se limitarán únicamente a casos selectos, en los que no se haya logrado la recanalización completa con anticoagulantes y exista deterioro clínico o evolución de la trombosis.

Trombosis portal en cirrosis

En pacientes con cirrosis, la trombosis portal se asocia con un flujo estático derivado de la hipertensión portal, así como los shunts portosistémicos.⁵ Se ha estimado una prevalencia de trombosis portal en un 10% (2-23%),¹ con una incidencia del 5%, 8%, 11% al año, 3 años y 5 años respectivamente. Lo que se traduce en una incidencia anual del 10 al 15% en los pacientes con cirrosis.^{1,5}

Si bien también puede haber mutaciones genéticas, la medición de estos factores no es sencilla debido a que por la enfermedad hepática existe una insuficiencia en la capacidad de síntesis.¹ Además, se ha demostrado que, en la cirrosis, puede existir un nuevo punto de equilibrio en la coagulación (dado por disminución de las concentraciones de proteína C y valores incrementados de factor VIII) y a pesar de tener valores disminuidos de plaquetas pueden tener estados de hipercoagulabilidad.⁸ Otros factores que se pueden asociar son: la cirugía o infecciones (lipopolisacáridos de bacterias asociadas al intestino).^{1,5,9}

La mayor parte de estos pacientes se diagnostican de forma incidental en los estudios de tamizaje propios de la enfermedad hepática, aunque también se debe sospechar en el caso de una descompensación

hepática. En este escenario, los pacientes pueden manifestar dolor o disconfort abdominal, ascitis que empeora o difícil control.⁶

También es importante recordar que hasta un 40% de los casos pueden resolverse de forma espontánea, y aún se requieren estudios para determinar los factores asociados con esta posibilidad.^{1,6} En este tipo de pacientes se requiere una evaluación cuidadosa de la extensión portal porque esta podría determinar la posibilidad de un trasplante hepático.¹⁰ Pero hay que recordar que incluso algunos casos pueden diagnosticarse durante el procedimiento quirúrgico.¹¹ La clasificación más conocida es la propuesta por Yerdel en 2000 e indica 4 grados de trombosis portal por localización anatómica **Cuadro 18.23**.

Por lo que se refiere al tratamiento debe evaluarse el tiempo en que se diagnosticó la trombosis, la posibilidad de sangrado y los beneficios para el paciente. Se ha reportado que con el tratamiento oportuno hasta un 60% puede tener una recanalización total o parcial.¹³ El tratamiento se ha efectuado con heparina de bajo peso molecular, pero los nuevos estudios sugieren que los anticoagulantes orales también son una opción.⁵ EL sangrado sigue siendo un riesgo potencial por lo que una endoscopia superior previo al inicio es necesario junto con una profilaxis apropiada.^{1,3} En caso de trasplante hepático, se deberá considerar la práctica de una trombectomía o la colocación de un injerto vascular.^{11,14}

Enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo

ALMA LAURA LADRÓN DE GUEVARA CETINA

La enfermedad hepática en el contexto del embarazo es un reto para el ginecoobstetra y el hepatólogo. Alrededor del 3% de las mujeres embarazadas cursan con un padecimiento hepático. Existen tres

Cuadro 18.23. Clasificación de Yerdel y Mc Master para la trombosis portal.

	Extensión	Compromiso vena mesentérica superior
Grado I	Menos del 50%	± obstrucción mínima
Grado II	50 a 100%	± obstrucción mínima
Grado III	100%	Proximal
Grado IV	100%	Distal

Modificado de: Yeoh. Journal of Digestive Diseases 202.

enfermedades específicas que solo aparecen en trimestres específicos del embarazo y hay otras enfermedades hepáticas que pueden manifestarse en el embarazo: hepatitis virales, por medicamentos o autoinmunitarias. Es importante conocer cuáles son los cambios fisiológicos del embarazo que pueden afectar al hígado, por ejemplo, la circulación hiperdinámica del embarazo, en que el gasto y la frecuencia cardíaca están incrementadas pero el flujo sanguíneo hepático se conserva, esto da lugar a la aparición de eritema palmar y angiectasias cutáneas, que se consideran marcadores de enfermedad hepática; estos cambios desaparecen después del parto. La motilidad de la vesícula biliar disminuye y la frecuencia de coledocistitis es mayor. Existen cambios bioquímicos producidos por la hemodilución del volumen circulante, la hipoalbuminemia es común y más notoria al final del embarazo. La fosfatasa alcalina se incrementa en el tercer trimestre, pero su origen es la placenta y el desarrollo óseo del feto. En contraste, las bilirrubinas, la alaninoaminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa y la gamaglutamil transpeptidasa (GGT) disminuyen. Aunque el embarazo es un estado procoagulante en donde los factores I, II, V, VII, X y XII están elevados al igual que el fibrinógeno, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina (TPT) permanecen en límites. Por esto las anomalías en las concentraciones bioquímicas indicarán un estado patológico que requiere pronta evaluación por el riesgo que corren la madre y su hijo.^{1,2,3}

Cuando una mujer embarazada tiene alteraciones en las pruebas bioquímicas de función hepática, hay que distinguir dos categorías de enfermedad: las que están relacionadas con el embarazo y las que no lo están. Es importante distinguirlas porque la mortalidad de las enfermedades relacionadas con el embarazo alcanza incluso 25% (**Cuadro 18.24**). Por lo que se refiere a las no relacionadas con el embarazo hay que clasificarlas de novo, que son las que ocurren durante la gestación.^{1,3}

Enfermedades relacionadas al embarazo

Hiperémesis gravídica: se caracteriza por náusea y vómito intratable severos que causan deshidratación, cetosis y pérdida de peso mayor del 5%, limita las actividades de la vida diaria y se inicia durante el primer trimestre, antes de la decimosexta semana de gestación y los síntomas disminuyen hacia las 20 semanas. La hiperémesis gravídica es una complicación que ocurre en 0.3 a 2% de los embarazos y puede persistir hasta en el 20% de los casos. En los casos más severos puede haber arritmias cardíacas o mieloneuritis pontina por desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía de Wernicke por déficit de tiamina, entre otras complicaciones. Las complicaciones psiquiátricas entre las cuales puede aparecer la ideación suicida en el 6.6% de los casos graves.⁴ Aunque no es una verdadera enfermedad hepática, se asocia con anomalías de la función hepática en un 50% de los casos, con aminotransferasas alrededor de 200 U/L. Se considera que la multiparidad, el sobrepeso y obesidad, diabetes preexistente y enfermedades psiquiátricas son los factores de riesgo para su aparición. Hace poco se encontró que su causa puede estar vinculada con componentes provenientes de la placenta, relacionados con alelos de los genes GDF15 y IGFBP7, así como a receptores hormonales (GFRAL y PGR). El tratamiento de la hiperémesis gravídica es de apoyo, en los casos graves con soluciones intravenosas, corrección de electrolitos, antieméticos (metoclopramida, ondansetrón) y suplementos vitamínicos con vitamina B₆.¹⁻⁵ Las recomendaciones son: 1) siempre deben solicitarse pruebas de función hepática en caso de hiperémesis debido a que están alteradas en el 40 a 50% de los casos y 2) en toda mujer embarazada con alteración de la función hepática deben descartarse otras enfermedades, incluidas las hepatitis virales, las inmunológicas: hepatitis autoinmune o colangitis biliar primaria.

- **Colestasis intrahepática del embarazo.** Es la causa más común de colestasis en el embarazo, ocurre tardíamente en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo y se resuelve espontáneamente después del parto, alrededor de seis semanas. Tiende a recurrir en el 50% de los embarazos subsecuentes. La frecuencia reportada varía, en Europa de 0.5 a 1.8% de los embarazos. Esta frecuencia aumenta al doble en las mujeres de origen asiático. En Sudamérica se ha reportado hasta en 28% y se ha descrito una tendencia a manifestarse durante los meses más fríos en Escandinavia y en Sudamérica. Los factores de riesgo reportados son: edad de la madre mayor de 35 años, multiparidad, antecedente de anticoncepción oral, tratamientos de fertilidad y colestasis intrahepática previa. Aproximadamente un 25% de las mujeres que cursan con colestasis intrahepática tienen mutaciones heterocigotas de los transportadores de ácidos biliares ABCB4, ABCB11 y ATP8B1.¹⁻⁵

El síntoma principal es el prurito después de las 30 semanas de gestación, que aparece en 80% de las pacientes. Otros síntomas pueden ser: esteatorrea, malabsorción o pérdida de peso. Puede haber ictericia en 14 al 25% de los casos, cuatro semanas después de la aparición del prurito. Se han asociado

Cuadro 18.24. Características de las enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo.

Característica	HG	CIE	HGAE	HELLP
<i>Clínica</i>	Vómito persistente	Prurito Ictericia (25%)	Dolor abdominal, vómito, encefalopatía	Dolor abdominal, cefalea, proteinuria, edema
<i>Ascitis</i>	-	-	±	-
<i>Trombocitopenia</i>	-	-	Disminuidas	Disminuida
<i>Bilirrubina</i>	-	Menos de 5 mg/dL	Menos de 10 mg/dL	Menos de 5 mg/dL
<i>Ácidos biliares</i>	-	>10	Normal	Normal
<i>Hipoglucemia</i>	-	-	±	-
<i>Proteinuria</i>	-	-	Aumentada	Aumentada
<i>Aminotransferasas</i>	1-10x	1-5x	5-10x	1-100x
<i>Acido úrico</i>	-	-	Elevado 80%	Aumentada
<i>Hemólisis</i>	-	-	-	Aumentada
<i>Creatinina</i>	-	-	Aumentada	-
<i>Biopsia hepática</i>	-	Colestasis, taponés bilíares	Esteatosis microvesicular	Hemorragia, necrosis

HG: hiperémesis gravídica, CIE: colestasis intrahepática del embarazo, HGAE: hígado graso agudo del embarazo, HELLP: síndrome de enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia.

complicaciones perinatales: óbito fetal o parto prematuro con concentraciones de bilirrubina mayores de 40 micromoles, que se consideran marcador de mal pronóstico. Otras anomalías que pueden encontrarse son: elevación de aminotransferasas de 2 a 10 veces su límite superior; la GGT levemente elevada, mientras que las bilirrubinas se elevan en el 30% de las mujeres embarazadas, con concentraciones hasta aproximadamente 5.85 mg/dL. La fosfatasa alcalina también se eleva pero este incremento no es específico debido a que la placenta puede producirla. El tiempo de protrombina es normal, pero puede prolongarse ligeramente por déficit de vitamina K. Es importante la cuantificación de los ácidos biliares en suero porque en dos metanálisis se ha demostrado que es un marcador que está directamente relacionado con complicaciones del embarazo.⁴ Las anomalías bioquímicas se resuelven tres meses después del embarazo y si las concentraciones de las pruebas de función hepática no mejoran, hay que descartar otras enfermedades autoinmunes o hepatitis C.⁴

El tratamiento está enfocado a reducir los síntomas de la paciente, mejorar los parámetros de los laboratorios y proteger al feto. El medicamento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico en una dosis de 500 mg cada 12 horas o bien 15 mg/kg/día. Este medicamento se considera seguro y no se han reportado efectos adversos con su uso. Otros medicamentos, como la colestiramina o S-adenosilmetionina han demostrado resultados variables, pero pueden ser una opción en este padecimiento.¹⁻⁴

Las recomendaciones en pacientes diagnosticadas con este padecimiento son: 1) cuantificar los ácidos biliares en suero para identificar los embarazos en riesgo de complicaciones: óbito fetal, parto pretérmino, anoxia fetal o meconio, 2) esa cuantificación debe practicarse cada semana a partir de las 32 semanas en mujeres embarazadas con concentraciones mayores de 40 mmol/l y 3) en las mujeres embarazadas con concentraciones de ácidos biliares en suero mayores de 100 mmol/l, el riesgo de óbito fetal después de las 35 semanas aumenta, por lo que se recomienda planear un parto electivo temprano para reducir el riesgo de muerte fetal.⁴

- **Hígado graso agudo del embarazo.** Es una infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos; es una emergencia médica y obstétrica. Cuando no se reconoce a tiempo su desenlace es para la madre y el feto. Por fortuna es poco frecuente; aparece durante el tercer trimestre, alrededor de las 35 semanas de gestación, con una incidencia reportada de 1: 7,000 a 1: 16,000 embarazos. La patogénesis del hígado graso agudo del embarazo no está debidamente definida, aunque existe evidencia de alteraciones del metabolismo de ácidos grasos que a su vez sobrecargan la capacidad mitocondrial, lo que induce disfunción y consecuentemente insuficiencia hepática aguda.⁴ Dos enzimas del ciclo de la oxidación de ácidos grasos pueden estar involucradas. Entre ellas están la proteína mitocondrial trifuncional y su subunidad alfa, 3 hidroacil-CoA-deshidrogenasa

Las pacientes embarazadas deben contar, en su seguimiento perinatal, con evaluación de pruebas de función hepática, (excepto fosfatasa alcalina y albúmina, que tienen una modificación esperada durante el embarazo).

de cadena larga (LCHAD). Esta última enzima tiene mutaciones que se heredan con carácter autosómico recesivo. Está demostrado que las madres de neonatos con mutaciones de LCHAD tienen un riesgo de padecer hígado graso agudo del embarazo en 79%. Las deficiencias de LCHAD dan como resultado la acumulación de metabolitos hepatotóxicos de ácidos grasos de cadena larga en el feto, que cruzan la circulación materno-fetal y resultan en hepatotoxicidad materna y disfunción mitocondrial.^{1,2,3,6}

- El cuadro clínico inicia de forma inespecífica, con náusea, vómito, cefalea y malestar generalizado que rápidamente evoluciona a encefalopatía, ictericia y coagulopatía. Los exámenes de laboratorio muestran anomalías en las aminotransferasas (elevaciones entre 10 y 20 veces su valor límite superior) e hiperbilirrubinemia (alrededor 5 mg/dL), existe leucocitosis, anemia normocítica y trombocitopenia. Otros hallazgos incluyen, hipoalbuminemia, elevación de ácido úrico, acidosis metabólica, hiperamonemia y pancreatitis. Cuando existe hipoglucemia es un dato de mal pronóstico. En casos severos se prolonga el TP y hay concentraciones de fibrinógeno bajas, pero la coagulación vascular diseminada solo se encuentra en 10%. Puede existir ascitis, derrame pleural, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, y respiratoria. Los criterios de Swansea que se dieron a conocer hace 15 años, la coexistencia de seis criterios tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75% con un valor predictivo positivo y negativo del 85% y 100% respectivamente para el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo (**Cuadro 18.25**). La identificación temprana, el tratamiento inmediato para mejorar la coagulopatía, la hipoglucemia y la acidosis metabólica son imprescindibles previo a la interrupción del embarazo, independiente de la edad gestacional. Estos cuidados deben continuar posterior a la interrupción del embarazo. Con relación a la forma de interrupción del embarazo se ha comparado en 78 estudios de cohortes y 2 estudios

Cuadro 18.25. Criterios de Swansea.

Náusea/vómito	Amonio sérico elevado (más de 50 μ mol/L)
Dolor abdominal (epigástrico)	Elevación de ALT (más de 42 U/L)
Encefalopatía	Ascitis o
Bilirrubina elevada > 0.81 mg/dL	Finsuficiencia renal o creatinina > 1.7 mg/dL
Hipoglucemia (menos de 72 mg/dL)	Coagulopatía (TP mayor de 14 segundos)
Uremia (más de 950 mg/dL)	Esteatosis microvesicular en biopsia
Leucocitosis (más de 11,000 x 10 ⁹ /L)	Biopsia hepática con esteatosis microvesicular
Hiperecogenicidad por ultrasonido	

Se considera positivo a una paciente con 6 de 15 criterios cuando no existe otra enfermedad hepática previa.

de caso-controles que acumularon un total de 1,350 pacientes, comparando los resultados de la cesárea contra el parto vaginal. Los resultados demostraron una mortalidad 44% menor en cesáreas contra partos vaginal. También hubo una reducción en la mortalidad perinatal. Cabe señalar que no hay un lineamiento en cuanto al tipo de parto y más depende de la urgencia del procedimiento determinado por el sufrimiento fetal y la posibilidad de complicaciones de la herida quirúrgica, incluyendo sangrado e infección. Posterior al parto, las madres necesitan estar en una unidad de cuidados intensivos para la corrección de los trastornos de coagulación, hipoglucemia, y otras complicaciones.¹⁻⁶ En algunos casos se ha indicado la plasmaféresis en combinación con la terapia de reemplaza renal continuo con disminución de la mortalidad materna.^{7,8,9}

Las recomendaciones para en caso del Hígado graso agudo del embarazo son que 1) el parto debe ser llevado a cabo a la brevedad posible, una vez que las alteraciones metabólicas y de coagulación estén corregidas y estén dentro de parámetros de seguridad. 2) La decisión sobre la forma del parto: vaginal o cesárea debe consensarse basado en la experiencia de un equipo multidisciplinario y en finalmente, 3) en las pacientes que no mejoren a pesar del soporte metabólico postparto, necesitan ser trasladadas a un centro de trasplante hepático.⁴

- **Preeclampsia, Eclampsia y HELLP:** La Preeclampsia es una enfermedad sistémica que se ha definido por la hipertensión de novo detectada después de la 20 SDG, cuando se detecta tensión arterial de 140-90 mmHg, y proteinuria mayor de 300 mg/dL asociada con otras

En caso de alteración de las pruebas de función hepática debe solicitarse, inicialmente, un perfil viral (descartar hepatitis virales) y un ultrasonido hepático; descartar causas preexistentes y coincidentes; y posteriormente descartar las causas inherentes al embarazo (hiperémesis gravídica [primer trimestre], colestasis intrahepática del embarazo [segundo y tercer trimestre], preeclampsia, eclampsia, HELLP [segundo y tercer trimestre]) e hígado graso del embarazo [segundo y tercer trimestre]). En pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B debe iniciarse tratamiento antiviral para la madre, sobre todo si tiene una carga viral alta (en las semanas 28 a 32), y al recién nacido se le administrarán inmunoglobulinas anti-virus de la hepatitis B y vacunación.

disfunciones orgánicas en la mujer embarazada (renal, hepática, neurológica o hematológica) con afectación fetal. La característica de la eclampsia es que se agregan convulsiones. El síndrome de enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (HELLP por sus siglas en inglés) sucede en 12% de los casos de preeclampsia y es un síndrome que se caracteriza por: hemólisis, elevación de aminotransferasas y trombocitopenia. El 70% se diagnostica antes de parto (entre la 27 a 30 SDG) o postparto, en las primeras 48 horas del parto.^{1-7,10-12}

Entre los mecanismos fisiopatológicos se ha encontrado que la placenta libera algunas sustancias como el óxido nítrico, prostaglandinas y endotelina que induce agregación plaquetaria, disfunción endotelial e hipertensión. Existe daño endotelial y depósito de fibrina en vasos sanguíneos que producen la anemia hemolítica microangiopática (con esquistocitos o células de Burr), activación y consumo de plaquetas. La disfunción hepática es consecuencia de la obstrucción sinusoidal, vasoespasmo del lecho vascular hepático que a su vez condiciona isquemia hepática. Esto provoca hematomas, ruptura capsular y hemorragia intraperitoneal. El diagnóstico se basa en las características clínicas, las mujeres tienen dolor abdominal en el epigastrio o hipocondrio derecho en 65% de los casos, náusea y vómito en 35%, cefalea en 30%, malestar generalizado, hipertensión y proteinuria. En los hallazgos de laboratorio se encuentran anemia hemolítica con elevación de bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica (DHL), daño renal, trombocitopenia, elevación de transaminasa. En el Cuadro 18.26 se enlistan los cri-

Cuadro 18.26. Criterios de Mississippi para HELLP.

Clase	Criterios
1. Definitivo	Plaquetas menos de 50,000 x 10 ⁹ /L
	AST o ALT mayores de 70 U/L DHL mayor de 600 U/L
2. Probable	Plaquetas menores de 100,000 a más de 50,000 x 10 ⁹ /L
	AST o ALT mayor de 70 U/L DHL mayor de 600 U/L
3. Sospecha	Plaquetas menos de 150,000 a más de 100,000 x 10 ⁹ /L
	AST o ALT mayor de 40 U/L DHL mayor de 600 U/L

terios de Mississippi, en el que el grado 1 es HELLP definitivo. El único tratamiento efectivo del HELLP es la interrupción del embarazo. Después del parto, es necesario continuar con la vigilancia materna, el conteo plaquetario y las anomalías de laboratorio pueden persistir hasta por dos semanas.

El pronóstico de la mortalidad materna es, aproximadamente, del 1.1% pero se ha reportado hasta del 25%. En casos de ruptura hepática, la mortalidad sube, con rangos del 18% al 86%. La mortalidad perinatal se reporta del 7.4% al 34%. Las complicaciones como el parto prematuro o la insuficiencia placentaria con o sin efectos en el crecimiento fetal son las principales causas de mortalidad neonatal, cuando existe ruptura hepática, la mortalidad perinatal se incrementa hasta el 80%.^{1,2,3,4,9-12}

No existe una recomendación en cuanto a cómo llevar a cabo una detección oportuna del hematoma o la ruptura hepática. Una opción es el ultrasonido abdominal (hepático) en pacientes con preeclampsia y dolor abdominal. En un estudio observacional que evaluó el papel de los estudios de imagen en pacientes con HELLP y dolor abdominal, se encontraron anomalías en el 45% de los casos; el hallazgo más frecuente fue hematoma subcapsular o hemorragia intraparenquimatosa. Es importante señalar que no hubo una correlación entre los hallazgos y la existencia de alteraciones de pruebas de función hepática, más si hay trombocitopenia. En otro estudio longitudinal de ultrasonidos seriados en pacientes con preeclampsia severa y dolor en cuadrante superior derecho se demostró que el 87.5% de las pacientes tuvieron unas anomalías que incluyeron engrosamiento hiperecogénico de la zona periportal, engrosamiento de la capsula de Glisson, hematoma subcapsular, ascitis y derrame pleural. Ninguna de estas pacientes tenía alteraciones de función hepática y todas resultaron con HELLP.⁴

En pacientes embarazadas con infección crónica por virus de la hepatitis C, aunque el riesgo de transmisión perinatal es bajo (aproximadamente 5%), debe monitorearse al recién nacido para descartar que haya contraído la infección.

La enfermedad hepática relacionada con el embarazo es rara, sin dejar de ser un grupo de pacientes con morbilidad y mortalidad incrementada para la madre y su hijo. EL espectro de estas enfermedades es variado y puede resultar en un retraso en el diagnóstico y atención adecuada. Estas pacientes se benefician de una atención multidisciplinaria en centros especializados.

Las recomendaciones para el HELLP se pueden considerar como: 1) en caso de preeclampsia severa o HELLP con síntomas de dolor abdominal, es recomendable llevar a cabo un estudio de imagen para descartar hematoma hepático, 2) es importante vigilar la trombocitopenia y evaluar la necesidad de un estudio de imagen para descartar complicaciones hepáticas y 3) en pacientes con HELLP y insuficiencia hepática aguda, hay que evaluar la necesidad de trasladar a la paciente a un centro de trasplante hepático.^{4,13}

Trasplante hepático

**LIZ TOAPANTA YANCHAPAXI,
IGNACIO GARCÍA JUÁREZ**

El trasplante hepático ortotópico poco a poco se ha convertido de un procedimiento con resultados anecdóticos a una cirugía que puede ofrecer una buena calidad de vida. Se considera que es un tratamiento efectivo para la enfermedad hepática terminal sea aguda o crónica y para enfermedades en las que la resección hepática pudiese estar contraindicada y si bien son muchos los pacientes que se podrían beneficiar de este procedimiento, al momento, solo un pequeño porcentaje será referido a un programa de trasplante.

Se estima que se han efectuado más de 80,000 procedimientos anuales⁴ y cerca de 2500 de ellos en América Latina. Solo un 45% de los países de esta región tiene programas de trasplante hepático ortotópico activos.^{3,5} Si bien Brasil lleva a cabo dos tercios de los trasplantes hepáticos ortotópicos en

la región, todavía tiene centros localizados en ciertas partes del país. Lo mismo sucede en México, en donde los centros que practican más de 10 trasplantes hepáticos ortotópicos por año se encuentran localizados en la Ciudad de México.

Hoy en día, la supervivencia de los pacientes con un trasplante hepático ortotópico es mayor del 90% al primer año, mayor del 71% a 5 años y 70% a 10 años.^{1,2,6,7,8} Se considera que existen tres componentes importantes para este evento: El donante, el receptor y el acceso al tratamiento.

Generalidades del trasplante hepático

La mayor parte de los trasplantes en la zona occidental se obtienen de donadores cadavéricos luego de la muerte cerebral o parada cardíaca (Maastricht tipo III)⁸. Sin embargo, en regiones como Asia, una fracción importante de trasplantes serán de donador vivo¹. En México para el año 2022, solo 1.82 trasplantes por millón de habitantes (pmh) fueron de donador cadavérico vs. 9.1 pmh en Brasil.

Todos los órganos serán procurados previo consentimiento informado. Si bien no existe una edad límite para el trasplante, gran parte de los centros considera los 70 años como límite máximo. Debido al incremento en la edad de la población se espera que la edad de los pacientes que requieran trasplante hepático ortotópico se incremente. Al momento se conoce que los receptores añosos tienen bajas tasas de rechazo relacionado a la inmunidad senescente lo que podría dar una buena supervivencia al injerto y permitir cambios en el límite de edad con una buena supervivencia.

El trasplante hepático ortotópico convencional de órgano completo, involucra implantar el injerto en el cuadrante superior derecho en el lugar previamente ocupado por el hígado enfermo. Se puede utilizar la técnica de exclusión de cavas o piggy-back⁴. De ser necesario, el hígado del donador puede ser dividido para dos recipientes (Split – liver) sea adulto-adulto o adulto-pediátrico. Cuando se lleva a cabo un trasplante hepático ortotópico de injerto parcial o trasplante hepático ortotópico auxiliar se requiere un volumen suficiente con un radio de por lo menos 0.8%.

Indicaciones de trasplante hepático

Este procedimiento quirúrgico, se debe considerar si la expectativa de vida en la ausencia de trasplante es menor a año. La indicación más común en adultos es la cirrosis de cualquier etiología. **Cuadro 18.27**

Los pacientes deben referirse a un centro de trasplante cuando tengan un estadio de Child Pugh B

Cuadro 18.27. Enfermedad hepática crónica.

- Consumo de alcohol
- Hígado graso de origen metabólico
- Enfermedad hepática viral
- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad de Wilson
- Hemocromatosis
- Déficit de alfa-1-antitripsina
- Colangitis esclerosante secundaria
- Enfermedad hepática congénita o enfermedad hereditaria

Modificado de Milson C, et al. *Frontline Gastroenterology* 20201.

mayor de 7 puntos o un Score en el Modelo para enfermedad hepática (MELD) mayor de 15 puntos. En el caso de los niños con enfermedad hepática crónica, deben de ser referidos a un centro de trasplantes cuando se desvíe la curva de crecimiento o se desarrolle evidencia de disfunción hepática o de hipertensión portal. También deben referirse los pacientes con complicaciones mayores de la cirrosis: sangrado variceal, ascitis, síndrome hepatorenal o encefalopatía. Otras indicaciones son la insuficiencia hepática aguda o el carcinoma hepatocelular.

En el caso de insuficiencia hepática aguda (encefalopatía, ictericia y coagulopatía en un paciente quien seis meses antes no tenía evidencia de enfermedad hepática), se considera al trasplante como una indicación urgente. Entre las causas más frecuentes se encuentra el consumo de medicamentos (acetaminofén), agentes tóxicos o enfermedades virales (hepatitis A o B). Para considerar el trasplante se utilizarán los criterios de King's College. El pronóstico en este escenario depende del estado neurológico, pero también de la lesión en otros órganos. El trasplante hepático ortotópico ha incrementado la supervivencia de 10 a 20% en estos pacientes a 70% a 5 años.

Cuando se considera el trasplante es importante evaluar la funcionalidad de otros órganos y determinar si se requiere un trasplante múltiple. De estos, la combinación de trasplante hepático ortotópico y trasplante renal es la más común. La combinación de trasplante hepático ortotópico y trasplante cardíaco (usado en polineuropatía amiloidótica familiar), o la combinación de trasplante hepático ortotópico y trasplante pulmonar (en fibrosis quística) pueden practicarse siempre que el centro cuente con personal experimentado.

Evaluación para trasplante hepático

Con el paso de los años, las indicaciones para el trasplante hepático ortotópico se han extendido

(metástasis de cáncer colorrectal, metástasis de tumores neuroendocrinos) pero sin que se haya conseguido el equilibrio entre donadores y receptores; por eso es necesaria la adecuada evaluación para la optimización de un recurso escaso. Para poder llevar a cabo la cirugía es necesaria la evaluación médica detallada. **Cuadro 18.28**

El tiempo del trasplante hepático ortotópico es decisivo porque la cirugía debe practicarse antes de que sobrevengan las complicaciones sistémicas que pongan en peligro la vida. No debe practicarse demasiado temprano de forma que la ventaja del trasplante hepático ortotópico no se encuentre equilibrada con el riesgo de la cirugía y la inmunosupresión de por vida.

A fin de determinar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad a corto plazo se crearon las escalas Child Pugh y MELD que, con el paso del tiempo, se han ido modificando. Se pasó de MELD (evalúa creatinina, bilirrubina e INR) a MELD-Na (incluye sodio) a MELD 3.0 (incorpora albúmina, género femenino). MELD no refleja la repercusión de las complicaciones de la enfermedad hepática pero se utiliza para la asignación de órganos. Debido a sus limitaciones no es posible evaluar la severidad en algunas afecciones y por ello se han asignado excepciones a este puntaje (**Cuadro 18.29**), mismas que deben asignar especialistas con experiencia.

En el caso de carcinoma hepatocelular, el trasplante hepático ortotópico está indicado en pacientes cuya neoplasia no es resecable quirúrgicamente y está confinada al hígado (estadio T2). Para este carcinoma, los criterios de Milán (lesión ≤ 5 cm o 3 lesiones ≤ 3 cm y sin evidencia de lesiones extrahepáticas) se consideran importantes debido a que han mejorado la supervivencia de los pacientes luego del trasplante. La supervivencia a 4 años de 75% y una tasa de recurrencia menor al 15%. Los pacientes que reúnen estos criterios deben trasplantarse a más tardar en los siguientes seis meses y en lista de espera se les otorgará puntaje de excepción de 22 puntos de MELD con un ajuste trimestral.

Con el paso del tiempo se ha considerado que los criterios de Milán pueden ser muy restrictivos por lo que se han propuesto criterios extendidos, como los de la Universidad de California, San Francisco, Criterios de Hangzhou, Criterios de Tokyo, Criterios de Asan, mismos que cambian según sea el trasplante hepático ortotópico de donador vivo o cadavérico y que ha permitido a más pacientes el acceso a un trasplante hepático ortotópico.

Para los pacientes con cirrosis hepática de origen étlico debe tenerse un seguimiento de la conducta adictiva. Se ha sugerido, por lo menos, entre 3 a 6 meses

Cuadro 18.28. Evaluación prequirúrgica de un paciente idóneo para el trasplante.

Historia clínica y auscultación minuciosas	
Evaluación relacionada con la hepatopatía	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función hepática completas, tiempos de coagulación, química sanguínea • Endoscopia superior, Eco-Doppler o TAC trifásica de abdomen (brinda evaluación anatómica, vascular y mayor de carcinoma hepatocelular)
Evaluación cardiopulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograma, ecocardiograma, prueba de estrés con dobutamina y cateterismo cardiaco en pacientes seleccionados
Evaluación respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax anterior y lateral, más una espirometría
Evaluación del estado basal infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-VIH, anti-CMV, anti-EBV, anti-toxoplasma, VDRL y en caso de ser positiva, de anticuerpos. Intradermoreacción a la tuberculina (PPD o IGRA) o Quantiferon gold • Exploración de posibles focos sépticos, especialmente bucales • Estudio inmunológico previo a vacunación (VHA, VHB, influenza, neumococo, varicela zoster y sarampión)
Tamizaje poblacional	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer de próstata
Evaluación por diferentes especialidades	<ul style="list-style-type: none"> • Psiquiatría • Trabajo Social • Cirugía de trasplante • Anestesiología • Infectología

Cuadro 18.29. Excepciones al puntaje MELD.

Manifestaciones de cirrosis	Enfermedades misceláneas	Malignidad
Ascitis resistente	Síndrome de Budd-Chiari	Colangiocarcinoma
Sangrado gastrointestinal recurrente	Polineuropatía Amiloidotica familiar	Carcinoma hepatocelular
Encefalopatía recurrente o crónica	Fibrosis quística	Tumores poco frecuentes
Síndrome hepatopulmonar	Telangiectasia hemorrágica familiar	
Hipertensión portopulmonar	Enfermedad hepática poli quística	
Prurito intratable	Hiperoxaluria primaria	
	Colangitis recurrente	

Modificado de: Journal of Hepatology 2016 vol. 64 j 433-485.

de abstinencia completa, aunque no hay un tiempo requerido de abstinencia para poder referir al paciente a un programa de trasplante.¹ El VIH no es una contraindicación para el trasplante hepático, pero los pacientes deben tener una carga viral negativa, mayor de 200 CD4, ausencia de infecciones oportunistas de neoplasias secundarias a la infección por VIH.

Conducta ante el paciente en lista de espera

Los pacientes con enfermedad hepática terminal tienen reservas hepáticas limitadas y deben permanecer en vigilancia estrecha. Se ha estimado que un paciente puede esperar cerca de 700 días en lista de espera,¹³ y hasta un 9% puede fallecer mientras espera o puede ser retirado de la lista por deterioro (un año después), por lo que la meta es eliminar no

solo las contraindicaciones a la cirugía, controlar las comorbilidades sino también cuidar a los pacientes para permitir el consumo a largo plazo de inmunosupresores. **Cuadro 18.30**

Este grupo de pacientes tiene un alto riesgo de infecciones bacterianas o fúngicas. La peritonitis bacteriana espontánea, infecciones de vías urinarias, y neumonía son las más frecuentes, seguidas de bacteremia después de procedimientos invasivos, infecciones cutáneas y bacteremia espontánea. La neumonía ocurre en 20% y la peritonitis bacteriana espontánea en 40% de los pacientes con cirrosis admitidos a unidades de cuidados intensivos. Los pacientes en lista de espera deben permanecer en estricta vigilancia de bacterias multirresistentes como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y enterococo resistente a vancomicina.

Cuadro 18.30. Optimización del paciente en lista de espera.

Intervenciones	
Control del deterioro	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión mensual por el gastroenterólogo y hepatólogo • Evaluación por nutriología • Determinación de MELD 3.0 • Evaluación de la necesidad de hospitalización • Control de comorbilidades • Vigilancia de enfermedades
Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementación nutricional según sea necesario • Evaluación de obesidad (evitar dietas menores de 1000 calorías/día)
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-habilitación a través de programas de ejercicio • Considerar 25 minutos ejercicio por día (según estado previo a ingresar a lista) • Podómetro
Otras intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener la abstinencia (a través de grupos de apoyo, psiquiatría). • Establecer políticas relacionadas con las pruebas al azar de alcohol • Evitar consumo de tabaco (ingresar a un programa antitabaco, considerar prueba de aliento de monóxido de carbono)
Soporte psicosocial	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del estado mental (depresión, ansiedad) • Educación a pacientes y cuidadores (evaluar expectativas, retos y soluciones) • Navegador de pacientes • Manejo de donaciones fallidas, tiempo de espera, preocupación por deterioro, falta de órganos.
Cuidado paliativo	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del estado mental (depresión, ansiedad) • Evitar sobrecarga del cuidador • Medidas anticipadas • Cuidados al final de la vida

Modificado de Milson C, et al. *Frontline Gastroenterology* 2020.

La prevalencia de sarcopenia es de 14 al 78%. Los términos sarcopenia y fragilidad deben conocerse porque se han asociado con aumento de la mortalidad en lista de espera (15% de incremento en mortalidad por unidad de disminución del grosor del músculo psoas transverso) pero también se ha asociado con incremento en la mortalidad posquirúrgica, tasa de complicaciones, infecciones, incluso con una mayor estancia en terapia intensiva y en el requerimiento de ventilación mecánica.

Para la evaluación de la masa muscular se han utilizado diferentes métodos: bioimpedancia eléctrica, índice de psoas total en L3, índice de músculo esquelético, etc. Para el tratamiento de este punto se han establecido programas de ejercicio supervisados, mismos que han demostrado mejoría en la resistencia cardiopulmonar, calidad de vida, reducción en el gradiente portal e, incluso, reducción en la incidencia de síndrome metabólico. En el caso de fragilidad, ésta se evalúa mediante pruebas de función y de fuerza muscular. Para ello puede recurrirse al Índice de Fragilidad Hepática, un *score* que ha mejorado el riesgo de predecir la mortalidad a tres meses en la lista de espera e, incluso, se ha visto que su medición longitudinal y su cambio

se han asociado con muerte o salida de lista de espera.

Los pacientes cirróticos también pueden tener un cuadro de insuficiencia aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés), que se caracteriza por descompensación aguda (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal o infecciones bacterianas), insuficiencia orgánica (incluye al hígado, riñón, cerebro, coagulación, sistema respiratorio o circulatorio) y mortalidad alta a corto plazo (mayor de 15% a 28 días).

Cuando coexiste la mortalidad puede ser del 34% a 90 días para estos pacientes en comparación con 1.9% en quienes solo padecen cirrosis descompensada. Por esto es importante su reconocimiento temprano debido a que permite la referencia de un paciente a centros especializados y su ingreso a unidades de cuidado intensivo para que el trasplante hepático ortotópico pueda ser un tratamiento de rescate. ACLF se divide en tres grados dependiendo de la cantidad de insuficiencias orgánicas extrahepáticas. Para determinarlos se usa el score CLIF-SOFA, CLIF-OF. La mortalidad para ACLF grado 1 es de 22%, para ACLF grado 2 es de 32% y para ACLF grado 3 es de 77%. Todos los pacientes requieren

una evaluación perioperatoria exhaustiva y cuidadosa por un equipo de anestesiólogos, cirujanos, intensivistas y hepatólogos experimentados.

En el caso de los pacientes infectados por virus de la hepatitis C puede considerarse el tratamiento para prevenir la infección en el nuevo hígado. Ésta es universal si existen ARN virus de la hepatitis C detectable al trasplante hepático ortotópico. Con los nuevos tratamientos disponibles con antivirales de acción directa, las tasas de curación son mayores al 98%, por lo que es importante considerarlo en pacientes con un MELD inferior a 18, debido a que el tratamiento, incluso, puede mejorar la función hepática y, en algunos casos, evitar el trasplante hepático ortotópico. Por ahora se dispone de: sofosbuvir, velpatasvir, ledipasvir, daclatasvir, pibrentasvir, glecaprevir, voxilaprevir entre otros). Si un paciente cirrótico tiene una respuesta viral sostenida, aún debe continuar con su tamizaje propio de la cirrosis para carcinoma hepatocelular.

Deberán evaluarse y controlarse las comorbilidades: obesidad, hipertensión, diabetes y dislipidemia debido a que pueden incrementar la morbilidad en la fase postrasplante. Es necesario recordar que es posible que en la reevaluación los pacientes no sean idóneos para el trasplante.

Existen medidas de prevención de infecciones que deben considerarse, como las vacunas. Es importante el tiempo de la vacunación porque la respuesta inmunológica es óptima en la enfermedad hepática temprana y antes del trasplante hepático ortotópico. Debe completarse el esquema de inmunizaciones lo antes posible, previo al trasplante hepático ortotópico. Las vacunas inactivadas pueden aplicarse dos semanas antes y las de virus vivos cuatro semanas antes del trasplante hepático ortotópico. **Cuadro 18.31**

Si bien la meta final es el trasplante hepático ortotópico se ha estimado que por cada cuatro trasplantes, un paciente fallece (ya sea por deterioro o por complicaciones). Acompañar al paciente y su familia, así como mantener la esperanza y brindar un cuidado holístico es importante. El especialista en cuidados paliativos puede contribuir a mejorar la calidad de vida, decisiones anticipadas e incluso brindar medidas de bienestar cuando la enfermedad ha evolucionado.

El trasplante hepático

Una vez que se ha llevado a cabo la cirugía, el paciente evolucionará a diferentes fases, con distintas metas.⁸ En primera instancia pasará a la unidad de cuidados intensivos, donde se busca la extubación

temprana y el inicio del tratamiento con inmunosupresores y la profilaxis para infecciones. Factores como la severidad de la enfermedad hepática pretrasplante hepático ortotópico, mayor edad, duración de la isquemia del injerto, de la cirugía, disfunción primaria del injerto, necesidad de transfusión intraoperatoria, temperatura corporal al inicio de la terapia intensiva, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, necesidad de vasopresores inotrópicos, oxigenación inadecuada pueden afectar el tiempo a la extubación.

El mantenimiento de la función posquirúrgica dependerá de la optimización de la hemodinamia y la prevención de la estasis venosa. El cuidado en terapia intensiva involucrará el control de fluidos, prevención del rechazo, retiro temprano de la ventilación mecánica y la preservación de la función renal. Pese a que un paciente sea dado de alta de esta unidad, incluso hasta un 20% puede requerir reingreso debido a insuficiencias cardio-pulmonares.

En relación con la inmunosupresión ésta se hará mediante la inducción con basiliximab (Simulect®) a dosis de 20 mg al día (D) 0 (día del trasplante hepático ortotópico), seguida de impregnación con esteroides: 1 g de metilprednisolona al día 0. Se hará una disminución progresiva para llegar a 20 mg de prednisona al día 7. En caso de ser necesario se administrará la segunda dosis de basiliximab el día 4.

Debido del riesgo de infecciones micóticas invasivas, particularmente candidiasis, se recomienda un tratamiento con fluconazol u otro antifúngico en pacientes en quienes la cirugía fue prolongada o hayan tenido un sangrado importante, requerido diálisis o que requieran reoperación o un segundo trasplante.

Otra infección oportunista frecuente es *Pneumocystis jirovecii*. Se calcula que su incidencia es de 5 a 10%, por lo que se recomienda la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol que podrá extenderse durante los primeros seis meses postrasplante.

Cuando el paciente se encuentre estable la monitorización podrá continuarse en el piso de hospitalización. Se completará el esquema de antibióticos y se confirmará la vía oral antes de continuar con el seguimiento por consulta externa.

El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento se llevará a cabo con inhibidores de calcineurina (ICN) (tacrolimus o ciclosporina) y micofenolato mofetil en esquema doble o triple, según las circunstancias particulares de cada paciente. Si hay contraindicación para ICN o efectos secundarios importantes, se considerará el cambio a inhibidores de rapamicina (mTOR) (sirolimus o everolimus) luego del tercer mes de la cirugía. Las concentraciones de los fármacos se vigilarán en la sangre y se

Cuadro 18.31. Vacunas indicadas en pacientes con enfermedad hepática crónica o terminal y trasplante hepático.

Vacuna	Esquema en EHC / enfermedad hepática terminal / trasplante hepático ortotópico	Consideraciones
VIRUS INACTIVADAS		
VHA	Dos dosis: administrar al mes 1 y 6 a 12 meses.	Si la IgG para VHA no se detecta aplicar dos dosis No se recomienda revisar la serología pos-vacunación. En trasplante hepático ortotópico puede tenerse una respuesta subóptima.
VHB	Tres dosis: en caso de Engerix-B-Recombivax-B 40 µg/mL al mes 0, 1 y 6. Si se requiere esquema acelerado (0,1,2 y 12 meses)	Revisar anti-HbsAg por lo menos un mes luego de la vacuna. Si es no respondedor considerar la dosis refuerzo o nuevo esquema.
Herpes	Dos dosis al mes 0 y de 2 a 6 mes Administrar si es mayor de 50 años, independientemente de la condición serológica, infección previa de herpes o varicela.	Es una reactivación de varicela previa.
HPV	Tres dosis: 0, 1-2 y 6 meses.	Hombres y mujeres a partir de los 9 hasta los 45 años. Aprobada es Gardasil-9 (protege contra los serotipos: 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58).
Influenza	Una vez al año (época de vacunación, meses otoño-invierno)	Influenza A y B pueden causar infección. Vacuna estacional
Neumococo (conjugada)	Una dosis en adulto (si no la recibió durante la infancia). Se debe dar 1 año luego de PPSV23 (si se requiere las dos)	Prevenar 13 protege contra los serotipos: 1,3,4,5,6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F.
Neumococo (polisacarido)	Hasta tres dosis en la vida con separación de 5 años entre ellas. Dos dosis: antes 65 años Una dosis en mayores de 65 años de edad.	PPSV23 protege contra los serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, y 33F. Administrar luego de más de ocho semanas posterior a PCV13
Tétanos, difteria, pertussis	Vacuna acelular (Tdap) debe aplicarse 1 vez. Si busca protección para <i>Pertussis</i> no hay tiempo mínimo entre Td y Tdap	Refuerzo cada 10 años para inmunocomprometidos y mayores de 65 años.
VIRUS VIVOS		
Herpes Zoster vivo	Aplicar la vacuna inactivada (mejor inmunogenicidad)	No administrar luego del trasplante hepático ortotópico.
Influenza	Aplicar la vacuna inactivada	No administrar luego del trasplante hepático ortotópico.
Sarampión, rubeola, parotiditis	Dos dosis con cuatro semanas de diferencia Administrar antes del trasplante hepático ortotópico si en la serología no se detecta.	No administrar luego del trasplante hepático ortotópico.
Varicela	Dos dosis: administrar una dosis si es menor de 50 años y sin serología detectable. Revisar la serología en 4 a 8 semanas, si no hay respuest, administrar la segunda dosis	No administrar luego del trasplante hepático ortotópico.
Fiebre amarilla	1 dosis si el paciente va a viajar a una zona endémica	Contraindicada luego del trasplante hepático ortotópico
Tuberculosis (BCG)	No administrar	No administrar.

THO: Trasplante hepático ortotópico. VHA: Virus hepatitis A. VHB: Virus hepatitis B. HPV: Virus Papiloma Humano.
Modificado de: Clin Liver Dis. 2020 Mar 26;15(2):63-68 y de Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Apr;44(2):126-134.

hará el ajuste farmacológico con base en su concentración y no por la dosis administrada. Este factor permitirá disminuir la tasa de rechazo celular agudo, la toxicidad por fármacos o el aumento excesivo en la inmunosupresión que implique mayor riesgo de infecciones.

Durante el periodo postrasplante el paciente podrá experimentar diferentes complicaciones. En la **Figura 18.17** se detallan algunas de ellas.

Periodo pos-trasplante hepático ortotópico inmediato

Comprende el primer mes del trasplante. En este escenario las infecciones están principalmente relacionadas con la cirugía y la hospitalización. Se han reportado infecciones bacterianas y fúngicas de la herida, infecciones urinarias, septicemias, neumonías y diarrea asociada a *Clostridioides difficile*.

El riesgo de infecciones después del trasplante disminuye con un tratamiento antibiótico profiláctico (ejem: cefotaxima) y pese a que no existe ningún antibiótico plenamente recomendado como profi-

laxis pos-trasplante hepático ortotópico, se prefieren las cefalosporinas de tercera generación.

La reactivación del herpes simple es la infección viral oportunista más frecuente en el periodo temprano; la profilaxis con aciclovir o ganciclovir disminuye, considerablemente, la incidencia.

Periodo de infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas ocurren, casi siempre, entre el segundo y el sexto mes después del trasplante, cuando la inmunosupresión es más intensa y el CMV debe considerarse porque es la infección oportunista más frecuente. La timoglobulina o alantuzumab incrementan el riesgo de CMV, de herpes virus 6, *C. neoformans*, *Aspergillus* y *Pneumocistis jirovecii*.

- En pacientes de riesgo alto (CMV donador positivo y CMV receptor negativo) debe indicarse tratamiento profiláctico con 450 mg de valganciclovir cada 12 horas durante 3 meses.
- En el caso de infecciones fúngicas, las especies de *Candida* son frecuentes. Pueden causar in-

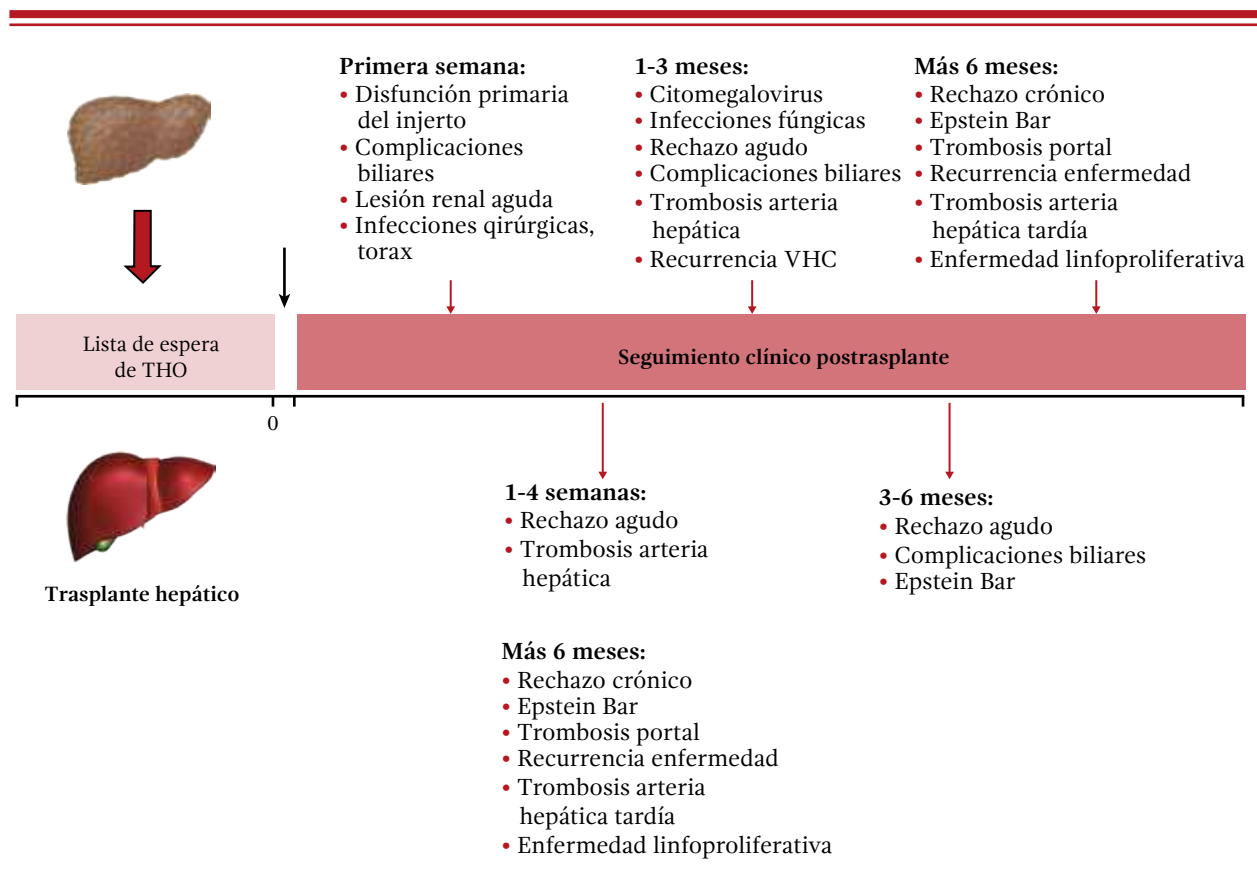


Figura 18.17. Complicaciones en el periodo postrasplante. (Modificado de Milson C, et al. Frontline Gastroenterology 2020.)

fección urinaria, septicemia y abscesos. Otro hongo importante es *Aspergillus fumigatus* porque puede producir aspergilosis invasiva, considerada la segunda infección oportunista más frecuente. Debe tenerse especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

- En este periodo ya pueden iniciarse esquemas de vacunación, si previamente al trasplante hepático ortotópico no se completaron. Es necesario esperar a que la inmunosupresión se encuentre en una dosis estable y de mantenimiento. Al final del primer mes ya es posible administrar la vacuna de influenza inactiva, sin olvidar que las vacunas de virus vivos no deben administrarse luego del trasplante hepático ortotópico.

Periodo pos-trasplante hepático ortotópico tardío

En la mayoría de los pacientes, después del sexto mes pos-trasplante hepático ortotópico la inmunosupresión habrá disminuido a lo mínimo. Deben sospecharse las infecciones comunitarias, como las infecciones virales respiratorias (influenza, parainfluenza, virus sincicial respiratorio) y patógenos bacterianos (neumonía por neumococo, celulitis por stafilococo o streptococo, infecciones urinarias por gram negativos y sepsis).

- Deberá tenerse cuidado con las variaciones en la farmacocinética de los inmunosupresores asociada con interacciones farmacológicas (asociadas con citocromo P450, UDP-glucuronosiltransferasa, ABCB1 o MDRD1 en hígado) o alimenticias (como el consumo de toronja) que pueden sobrevenir, incluso, con medicamentos de venta libre.

Seguimiento a largo plazo

Con la mejoría en la supervivencia, poco a poco se han puesto de manifiesto las comorbilidades de tipo cardiovascular (hasta dos tercios tienen, por lo menos, un componente del síndrome metabólico), así como endocrinológicas (un tercio padece diabetes mellitus) que complican el tratamiento de este grupo de pacientes. Se estima que hasta un 17.2% de pacientes fallecerán por un paro cardíaco, eventos

cardiovasculares o infarto agudo de miocardio luego del trasplante.

Se estima, además, que las causas no hepáticas contribuyen a dos tercios de los fallecimientos luego del primer año del trasplante. Aunado a esto, puede apreciarse la recurrencia de enfermedades de base como HCV, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática de origen metabólico, así como diferentes enfermedades oncológicas asociadas al trasplante. Todo lo anterior repercute en la supervivencia, a largo plazo, por lo que cada vez se reconoce la necesidad de tamizajes oportunos.

Después del trasplante todos los pacientes están en riesgo de padecer una neoplasia.⁴⁸ Incluso después de un diagnóstico temprano, la probabilidad de fallecer por un cáncer invasivo en este grupo de pacientes es del 40% a 1 año y del 55% a 5 años. Puesto que la incidencia de tumores se incrementa con el tiempo es importante considerar un tamizaje de forma temprana luego del trasplante y extender el seguimiento por periodos de más de 10 años. **Cuadro 18.32**

Las neoplasias son, por lo menos, dos veces más comunes en esta población. Las enfermedades linfoproliferativas debidas a la infección por EBV pos-trasplante hepático ortotópico pueden ocurrir en cualquier momento. El pico de incidencia es entre los 6 a 12 meses y de los 2 a los 4 años. Las neoplasias cutáneas también son frecuentes, con un riesgo incluso hasta 20 veces más. Por esto las medidas de prevención, como evitar el sol a horas pico, utilizar ropa con protección ultravioleta, aplicarse bloqueador solar con factor mayor de 30 en cantidades de 2 mg por cm² y el auto seguimiento son importantes.

Todo lo anterior pone de manifiesto la educación en salud, que debe iniciarse antes del trasplante y a lo largo de la vida de éste para incentivar el cambio en el comportamiento modificable. Hay estudios que demuestran que, incluso, hasta un 70.2% de los pacientes desean recibir educación frecuente o muy frecuente en los primeros 12 meses siguientes al trasplante y un 95.1% quisieran recibir recordatorios anuales. Las recomendaciones indispensables son: la práctica frecuente de ejercicio, el control de peso, de la glucemia, dislipidemia y de la tensión arterial, la vacunación y el tamizaje oncológico apropiado.

Cuadro 18.32. Recomendaciones de tamizaje en pacientes con trasplante hepático.

Tipo de Cáncer	Protección Activa	Población de riesgo	Estrategia	Frecuencia
Piel	Fotoprotección Reinoides	Todos	Revisión cutánea	Anual
Colon	NA	EII con/sin colangitis esclerosante primaria colangitis esclerosante primaria sola Todas las anteriores	Colonoscopia	Anual Primero anual luego cada 5 años Población general
Pulmón	No tabaco	Fumadores actuales, Exfumadores Todos los otros	TAC de tórax Rx tórax	Anual
Oro-faríngeo	No tabaco, vacuna VPH	Fumadores actuales, exfumadores, pacientes con enfermedad por alcohol	Examen de oídos, nariz y garganta.	Anual
Ginecológico	Vacuna VPH	Mujeres	Examen pélvico y pap-test	Anual
Mama	NA	Mujeres	Mamografía	Población general
Próstata	NA	Hombres	APE	Población general
Renal, urotelial	No tabaco	Hombres	Sedimentación, ecografía	Anual

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria; Rx: radiografía. TAC: tomografía computada; HPV: virus del papiloma humano; APE: antígeno prostático específico.

Modificado de: Watt, K. D. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. advance online publication 13 October 2015; doi:10.1038/nrgastro.2015.172.

Bibliografía

Alteración de las pruebas de función hepática

- Kasarala G, Tillmann HL. Standard liver tests. *Clinical Liver Disease*. 2016;13-18
- Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 2016 Apr;92(1086):223-34.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005 Feb 1; 172(3):367-79.
- Rochling FA. Evaluation of abnormal liver tests. *Clin Cornerstone*. 2001; 3(6):1-12.
- Kwo YP, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver chemistries. *Am J of Gastroenterol*. 2017 (12): 18-34.

Biopsia hepática

- González MG, Lalastra CS. Percutaneous liver biopsy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013 Feb;105(2):113
- Moix FM, Raufman JP. The role of liver biopsy in the evaluation of liver test abnormalities. *Clin Cornerstone*. 2001; 3(6):13-23.
- Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: review of methodology and complications. *Dig Dis*. 1995 Sep-Oct;13(5):267-74.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495-500.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar; 49(3):1017-44.

- Shaw C, Shamimi-Noori S. Ultrasound and CT-Directed Liver Biopsy. *Clinical Liver Disease*. 2014: 124-128.
- Schwarzer R, Ferlitsch A. Liver Biopsy—Transjugular. *Clinical Liver Disease*. 2014: 113-115.
- Tapper E, Lok A. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2017; 377:756-768
- Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, Hubscher S, Karkhanis S, Lester W, Roslund N, West R, Wyatt JI, Heydtmann M. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1382-1403. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321299.

Marcadores no invasivos de fibrosis hepática

- Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020 Feb 17. pii: gutjnl-2018-317593.
- Karsdal MA, Daniels SJ, Holm Nielsen S, Bager C, Rasmussen DGK, Loomba R, Surabattula R, Villesen IF, Luo Y, Shevell D, Gudmann NS, Nielsen MJ, George J, Christian R, Leeming DJ, Schuppan D. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver Int*. 2020 Jan 29. doi: 10.1111/liv.14390.
- Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014 December 7; 20(45): 16820-16830
- European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EASL-ALEH: Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfer-

- medad hepática Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. *J of Hepatol.* 2015; 237
5. Xiao G, Zhu S, et al. Comparison of Laboratory Tests Ultrasound, or Magnetic REsonance Elastography to detect fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis. *Hepatology* 2017; 1486-1501.
 6. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-854.
 7. Reinson, T., Buchanan, R. M., & Byrne, C. D. (2023). Non-invasive serum biomarkers for liver fibrosis in NAFLD: Current and future. *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(Suppl). <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0348>
 8. Sanyal, A. J., Castera, L., & Wong, V. W.S. (2023). Noninvasive assessment of liver fibrosis in NAFLD. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(8), 2026–2039. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.042>
 1. Ozturk, A., Olson, M.C., Samir, A.E. et al. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdom Radiol* 47, 3037–3050 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03269-4>
 2. Wattacheril, J. J., Abdelmalek, M. F., Lim, J. K., & Sanyal, A. J. (2023a). Aga clinical practice update on the role of non-invasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert review. *Gastroenterology*, 165(4), 1080–1088. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.06.013>
 3. Asrani, S. K. (2015). Incorporation of noninvasive measures of liver fibrosis into clinical practice: Diagnosis and prognosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(12), 2190–2204. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.030>
 4. Li, G., Zhang, X., Lin, H., Liang, L. Y., Wong, G. L.H., & Wong, V. W.S. (2022). Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Medical Journal*, 135(5), 532–546. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002027>
 5. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, Gamst AC, Middleton M, Brunt EM, Loomba R, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology.* 2013 May;267(2):422-31. doi: 10.1148/radiol.12120896. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23382291; PMCID: PMC3632805.
 6. Ajmera, V., Park, C. C., Caussy, C., Singh, S., Hernandez, C., Bettencourt, R., Hooker, J., Sy, E., Behling, C., Xu, R., Middleton, M. S., Valasek, M. A., Faulkner, C., Rizo, E., Richards, L., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2018). Magnetic resonance imaging proton density fat fraction associates with progression of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 155(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.014>
 7. Venkatesh, S. K., Yin, M., & Ehman, R. L. (2013). Magnetic resonance elastography of liver: Technique, analysis, and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(3), 544–555. <https://doi.org/10.1002/jmri.23731>
 8. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Samala N, Chalasani N. CAP and LSM as determined by VCTE are independent predictors of all-cause mortality in the US adult population. *Hepatology.* 2023;77(4):1241-1252. doi: 10.1097/HEP.0000000000000023.
 9. Chan WL, Chandra Kumar CV, Chan WK. Fibroscan-AST (FAST) score and other non-invasive tests for the diagnosis of fibrotic non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023 Oct 1;12(5):763-767. doi: 10.21037/hbsn-23-346. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37886205; PMCID: PMC10598320.
 10. Newsome, P. N., Sasso, M., Deeks, J. J., Paredes, A., Boursier, J., Chan, W.K., Yilmaz, Y., Czernichow, S., Zheng, M.H., Wong, V. W.S., Allison, M., Tsochatzis, E., Anstee, Q. M., Sheridan, D. A., Eddowes, P. J., Guha, I. N., Cobbold, J. F., Paradis, V., Bedossa, P. Harrison, S. A. (2020). 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(4), 362–373. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30383-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30383-8)
 11. Yoo, H. W., Kim, S. G., Jang, J. Y., Yoo, J.J., Jeong, S. W., Kim, Y. S., & Kim, B. S. (2022). Two-dimensional shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic liver disease: A prospective cohort study. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 37(2), 285–293. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.635>
 12. Lee SM, Ha HI, Lee IJ, Lee K, Lee JW, Park JW, Kim S-E, Kwon MJ, Choe J-Y, Yoon S-Y, et al. Comparison between Two-Dimensional and Point Shear Wave Elastography Techniques in Evaluating Liver Fibrosis Using Histological Staging as the Reference Standard: A Prospective Pilot Study. *Diagnostics.* 2023; 13(9):1646. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091646>

Hepatitis virales

1. SIMG-Messina Hypertransaminasemia Study Group. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. *Intern Emerg Med.* 2017 Mar;12(2):181-186
2. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J.* 2016 Apr;92(1086):223-34
3. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1045–1062. doi:10.1016/j.idc.2019.08.004
4. (World Health Organization. WHO Hepatitis).
5. (Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):38–58)
6. Thuener JI. Hepatitis A and B Infections. *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):621-629. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.005. Epub 2017 Oct 5,
7. T. Luedde, N. Kaplowitz, R.F. Schwabe: Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology.* 47:765-783, 2014
8. Muñoz-Martínez SG, Díaz-Hernández HA, Suárez-Flores D, et al. Atypical manifestations of hepatitis A virus infection. Manifestaciones atípicas de la infección por el virus de la hepatitis A. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(2):134–143. doi:10.1016/j.rgmx.2017.10.004)
9. Jacobson IM, Nath BJ, Dienstag JL. Relapsing Viral Hepatitis Type A *J Med Virol.*, 16 (1985), pp. 163-169)
10. Sedhom D, D'Souza M, John E, Rustgi V. Viral Hepatitis and Acute Liver Failure: Still a Problem. *Clin Liver Dis.* 2018;22(2):289–300. doi:10.1016/j.cld.2018.01.005,
11. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, et al. Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 50 non-translated region of hepatitis A virus RNA: strains from fulminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions. *Gut* 2002;51:82–8.
12. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(3):605–615. doi:10.1016/s0891-5520(05)70123-9)
13. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):126–141. doi:10.1111/apt.14109

14. Realpe-Quintero M, Viera-Segura O, Fierro NA. Hepatitis E Virus: Still an Enigma in Mexico. *Ann Hepatol*. 2018;17(4):544–546. doi:10.5604/01.3001.0012.0915
15. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7030–7045. doi:10.3748/wjg.v22.i31.7030
16. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):96–110. doi:10.1038/nrgastro.2017.150
17. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053–2063. doi:10.1016/S0140-6736(14)60220-8
18. Hadziyannis, M.A. Gerber, C. Vissoulis, et al.: Cytoplasmic hepatitis B antigen in “ground-glass” hepatocytes of carriers. *Arch Pathol*. 96:327-330 1973). Nguyen, M. H., Wong, G., Gane, E., Kao, J.H., & Dusheiko, G. (2020). Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(2). doi:10.1128/cmr.00046-19
19. Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11941–11953. doi:10.3748/wjg.v21.i42.11941
20. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
21. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - Recommendations. *Vaccine*. 2019;37(2):223–225. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.046
22. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a021576. Published 2015 Jul 1. doi:10.1101/cshperspect.a021576
23. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Viral J*. 2017;14(1):177. Published 2017 Sep 13. doi:10.1186/s12985-017-0845-y
24. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology*. 2019;156(2):461–476.e1. doi:10.1053/j.gastro.2018.09.058
25. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(11):a021550. Published 2014 Nov 3. doi:10.1101/cshperspect.a021550
26. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9633–9652. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9633
27. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun*. 2019;20(5):436–446. doi:10.1038/s41435-019-0066-z
28. C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, E.S. Zafrani, et al.: Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat*. 11:455-458 2004
29. P. Bedossa, T. Poynard: An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 24:289-293 1996 18
30. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(7):412–424. doi:10.1038/s41575-018-0026-5
31. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(2):425–445. doi:10.1016/j.idc.2018.02.010
32. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and tracking progress towards elimination. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence:CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
33. Howell J, Seaman C, Wallace J, Xiao Y, Scott N, Davies J, de Santis T, Adda D, El-Sayed M, Feld JJ, Gane E, Lacombe K, Lesi O, Mohamed R, Silva M, Tu T, Revill P, Hellard ME. Pathway to global elimination of hepatitis B: HBV cure is just the first step. *Hepatology*. 2023 Sep 1;78(3):976-990. doi: 10.1097/HEP.000000000000430. Epub 2023 May 1. PMID: 37125643; PMCID: PMC10442143.
34. Cui, F., Blach, S., Manzeno Mingiedi, C., Gonzalez, M. A., Sabry Alaama, A., Mozalevskis, A., Séguay, N., Rewari, B. B., Chan, P. L., Le, L. V., Doherty, M., Luhmann, N., Easterbrook, P., Dirac, M., de Martel, C., Nayagam, S., Hallett, T. B., Vickerman, P., Razavi, H., Lesi, O., ... Low-Beer, D. (2023). Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 8(4), 332–342. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00386-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00386-7)

Enfermedades hepáticas autoinmunes

Hepatitis Autoinmune

1. Muratori, L., Lohse, A. W., & Lenzi, M. (2023). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201>
2. Shiffman, M. L. (2024). Autoimmune hepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 28(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.002>
3. KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022. (2023). *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(3), 542–592. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0087>
4. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015. 62:S100-S111.
5. Mack C, Adams D, Assis DN. Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines for the American Association for the study of liver disease. *Hepatology* Nov 2019.
6. Sebode M, Hartl J, Vergani D et al. Autoimmune hepatitis : From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver int* 2018. 38(1):15-22.
7. Ao S, Zhang H, Zhang Q et al. Correlation of vitamina D with inflammatory factors, oxidative stress and T cell subsets in patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med*. 2020. May; 19 ((5): 3419-3424.
8. Boewenga M, Farina S, Teshuizen ME et al. The role of complement activation in autoimmune liver disease. *Autoimmun Rev*. 2020. Mar 28:102534.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt ED, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2010: 1-31.
10. Sonthalia N, Jain S, Thanage R et al. Clinical, Serological, histopathological and treatment profile of autoimmune hepatitis in elderly. *Clin Exp Hepatol*. 2020. Feb; 6 (1): 13-19.
11. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int*. 2017 Apr 22. doi: 10.1111/liv.13458.
12. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S100-11.
13. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):60-83.
14. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):210-23.

15. Beal EW, Black SM, Michaels A. Autoimmune Hepatitis in the Liver Transplant Graft. *Clin Liver Dis.* 2017 May;21(2):381-401.
16. Kerkar N, Mayo MJ. Autoimmune Hepatitis: Highlights for Liver Transplant Providers From the American Association for the Study of Liver Diseases 2019 Guidelines. *Liver Transpl.* 2020 Aug;26(8):973-976. doi: 10.1002/lt.25740.
15. Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez-Pinto H, Macedo G, de Lédinghen V, Adekunle F, Carbone M. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;15(8):929-939. doi: 10.1080/17474124.2021.1945919.

Colangitis biliar primaria

1. Trivella, J., John, B. V., & Levy, C. (2023). Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatology Communications*, 7(6). <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000179>
2. You, H., Duan, W., Li, S., Lv, T., Chen, S., Lu, L., Ma, X., Han, Y., Nan, Y., Xu, X., Duan, Z., Wei, L., Jia, J., & Zhuang, H. (2023). Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021). *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 000(000), 000–000. <https://doi.org/10.14218/jcth.2022.00347>
3. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
4. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 1-26.
5. EASL. EASL Clinical Practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017. 67: 145-172.
6. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020. 28(1):49-60.
7. Dyson J et al. Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *CLD.* 2014: 52-54
8. Honda A, Tanaka A, Kaneko T et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC scores and Long-Term Outcomes in patients with Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* 2019; 70(6): 2035-2046.
9. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, KowdLey KV, Vincent C, Bodhenheimer HC,
10. Parés A, Trauner M, Marschall HU, Adorini L, Sciacca C, Beecher-Jones T, Castelloe E, Böhm O, Shapiro D. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2015 Apr;148(4):751-61.
11. Pares A, Schiffman M, Vargas V et al. Reduction and stabilization of bilirubin with obeticholic acid treatment in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int* 2020; Mar 7. DOI:10.1111/liv.14429.
12. Corpechot C, Chazouilleres O, Montano-Loza AJ, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020 Apr 7: S0168-8278(20)30205-1.
13. Rigopoulou EI, Davies ET, Pares A, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:528-532
14. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Bayer G, Kremer AE, Legat FJ, Maisel P, Mettang T, Metz M, Nast A, Niemeier V, Raap U, Schneider G, Ständer HF, Staubach P, Streit M, Weisshaar E. S2k Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pruritus - update - short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Aug;15(8):860-872. doi: 10.1111/ddg.13304.

Colangitis esclerosante primaria

1. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatic* 2022;77:761-806
2. Assis DN and Bowlus C. Recent Advances in the Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinical Gastroenterol and Hepatol.* 2023;21:2065-2075
3. Kersten R, Trampert DC, Herta T, et al. IgG4-related cholangitis- a mimicker of fibrosis and malmenant cholangiopathies. *J Hepatol* 2023; 1-22
4. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-99
5. Lazaridis KN and Russo NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-70
6. Lindor K, KowdLey KV, Edwin Harrison M. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659
7. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2070-5
8. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-20
9. Stiehl A, Rudolph G, Kloters Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol:* 2002;36:151-6
10. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-13
11. KowdLey KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al. A Randomized, placebo-controlled, phase II study of Obeticholic Acid for Primary Sclerosing Cholangitis. *J Hepatol* 2020:S0168-8278(20)30160-4.
12. Rabie A, Levy C. Medical Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *CLD Mar* 2014
13. Ali A, Lindor K. Novel Treatments in Primary Sclerosing Cholangitis. *CLD Nov* 2016
14. Stokkeland K, Höijer J, Bottai M, et al. Statin use is associated with improved outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2019; 17:1860-1866
15. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68:1356-1378
16. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary Sclerosing cholangitis- a comprehensive review. *J Hepatol* 2017; 67:1298-1323

Manifestaciones hepatobiliares de la enfermedad inflamatoria intestinal

1. Carbone M, Della Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, Line PD, Neuberger JM, Al-Shakhshir S, Trivedi PJ, Baumann U, Cristofori L, Hov J, Fischler B,

- Hadzic NH, Debray D, D'Antiga L, Selzner N, Belli LS, Naldin S. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) With or Without Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement. *Transpl Int.* 2023 Sep 29;36:11729. doi: 10.3389/ti.2023.11729.
2. Beheshti Maal A, Shahrabaf MA, Sadri B, Hossein-Khannazer N, Mansournia MA, Vosough M. Prevalence of hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: a GRADE assessed systematic review and meta-analysis on more than 1.7 million patients. *J Crohns Colitis.* 2023 Sep 11;jjad157. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad157.
 3. Lu S, Yao J, Zhi M. Therapeutic effect of ustekinumab on patients with extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Apr;17(4):379-384. doi: 10.1080/17474124.2023.2189096.
 4. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2023 Mar 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33760556.
 5. Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol.* 2022 Feb 27;14(2):319-337. doi: 10.4254/wjh.v14.i2.319.
 6. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 2017 Apr;37(4):475-489. doi: 10.1111/liv.13265.
 7. Majchrzak K, Dudek P, Talar-Wojnarowska R, Fichna J. Current approach to hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease. *J Physiol Pharmacol.* 2021 Oct;72(5). doi: 10.26402/jpp.2021.5.01.
 8. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):1956-1967. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1956.
 9. Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F, Drago A, Grassia R. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):1828-1849. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1828.
 10. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):3-15. doi: 10.1111/apt.12794.
 11. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7327-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327.

Colestasis intrahepática hereditaria

1. Berge Henegouwen G.P van. Benign recurrent intrahepatic cholestasis and Byler's Disease: one gene, two diseases? *J of Hepatol.* 1996: 395-397.
2. VanOoteghem N et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J of Hepatol.* 2002: 439-443.
3. Balistreri W et al. Intrahepatic Cholestasis: Summary of an American Association for the study of Liver Diseases Single Topic Conference. *Hepatology.* 2005: 222-235.
4. García-Romero R, Morlan-Herrador L, Ros-Arnal I, Miramar MD, Molera-Busons C. Intrahepatic cholestasis, sometimes benign recurrent. *Gastroenterol Hepatol.* 2021

Dec;44(10):719-720. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.10.015.

5. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004 Feb;8(1):133-49, vii. doi: 10.1016/S1089-3261(03)00133-8.

Colestasis intrahepática progresiva familiar

1. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver Transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *W J of Transp.* 2016: 278-290.
2. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orph J of Rare Disease.* 2009:1-12.
3. Jacquemin E and Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J of Hepatol.* 1999: 377381.
4. Gonzales E and Jacquemin E. Mutation specific drug therapy for progressive familial or benign recurrent intrahepatic cholestasis: a new tool in a near future? *J of Hepatol.* 2010:385-387.
5. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2000 Nov;4(4):753-63.
6. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2010 Jul;53(1):170-8.
7. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, Bernard O, Jacquemin E. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology.* 2010 May;51(5):1645-55.
8. Chan AP, Venick RS. Childhood Cholestatic Liver Diseases that Persist Into Adulthood: Lessons for the Adult Gastroenterologist. *J Clin Gastroenterol.* 2023 Aug 1;57(7):686-693. doi: 10.1097/MCG.0000000000001850.
9. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019 Feb;43(1):20-36. doi: 10.1016/j.clinre.2018.07.010. Epub 2018 Sep 17. Erratum in: *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Feb;44(1):115. PMID: 30236549.
10. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jun 3;16(1):255. doi: 10.1186/s13023-021-01884-4.
11. Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):2024-2038. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.2024.
12. Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, Okamoto T, Müller T, Vogel GF. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2023 Sep 27;7(10):e0286. doi: 10.1097/HCP.0000000000000286.
13. Hassan S, Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2022 Aug;26(3):371-390. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.003.
14. Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial

intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2020 Dec 21;26(47):7470-7484. doi: 10.3748/wjg.v26.i47.7470.

Síndrome de Alagille

1. Chan AP, Venick RS. Childhood Cholestatic Liver Diseases that Persist Into Adulthood: Lessons for the Adult Gastroenterologist. *J Clin Gastroenterol*. 2023 Aug 1;57(7):686-693. doi: 10.1097/MCG.0000000000001850.
2. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):222-35.
3. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Miele-Vergani G, Hulscher JB, Sokol RJ, Kelly DA, Ure B, Whittington PF, Samyn M, Petersen C. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):631-42.
4. Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013 May;17(2):279-300.
5. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2012 Mar;20(3):251-7.
6. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018 Nov;22(4):625-641. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.001.
7. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):355-370. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.002.

Hemocromatosis

1. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. 2011: 328-343.
2. 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 haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):479-502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
3. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis*. 2015 Feb;19(1):187-98.
4. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hfe1. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1240-1251.
5. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139(2):393-408.
6. Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;7(6):517-30.
7. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, Loreal O, Jouanolle AM, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: Pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014: 143-154.
8. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 8;387(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMra2119758.
9. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022 May 19;139(20):3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.

10. Prabhu A, Cargill T, Roberts N, Ryan JD. Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1469-1482. doi: 10.1002/hep.31405.

Enfermedad de Wilson

1. Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis*. 2017 Nov;21(4):755-767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011.
2. Ghosh U, Sen Sarma M, Samanta A. Challenges and dilemmas in pediatric hepatic Wilson's disease. *World J Hepatol*. 2023 Oct 27;15(10):1109-1126. doi: 10.4254/wjh.v15.i10.1109.
3. Kerkar N, Rana A. Wilson Disease in Children. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):473-488. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.008.
4. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoż-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021 Oct 30;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097.
5. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *J of Hepatol*. 2012: 671-685.
6. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, Washington MK, Weiss KH, Zimbren PC. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1428-1455. doi: 10.1002/hep.32805.
7. Gitrlin JD. Wilson Disease. *Gastroenterology*. 2003: 18681877.
8. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A review and current perspective on Wilson disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Dec; 3(4):321-36.
9. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 20; 16(3):6419-31.
10. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007 Jan; 56(1):115-20.
11. Sini M, Sorbello O, Sanna F, Battolu F, Civolani A, Fanni D, Faa G, Demelia L. Histologic evolution and long-term outcome of Wilson's disease: results of a single-center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan; 25(1):111-7.
12. Cope-Yokoyama S1, Finegold MJ, Sturniolo GC, Kim K, Mescoli C, Ruge M, Medici V. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 28; 16(12):1487-94.
13. Ranucci G, Socha P, Iorio R. Wilson disease: what is still unclear in pediatric patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014 Jun; 38(3):268-72.

Déficit de alfa-1 antitripsina

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234.
2. Suri A, Patel D, Teckman JH. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):391-402. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.004.
3. Pires Ferreira D, Gruntman AM, Flotte TR. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: an update. *Ex-*

- pert Opin Biol Ther. 2023 Mar;23(3):283-291. doi: 10.1080/14712598.2023.2183771.
4. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):946-958. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.022.
 5. Brantly M, Campos M, Davis AM, et al. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2020. 15:96.
 6. Cakir M, Sag E, Islek A et al. liver Involvement in Children with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: a Multicenter Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020. Mar; 23(2): 146- 153.
 7. McElvaney GN, Sandhaus RA, Miravittles M, et al. Clinical Considerations in Individuals with alpha-1 antitrypsin Pi*SZ Genotype. *Eur Respir J.* 2020 Mar 12; 1902410.
 8. Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS, Alpha-A Antitrypsin Deficiency. *GeneReviews.* 2020.
 9. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1antitrypsin Deficiency cause by the Pi*ZZ Mutations *Gastroenterology.* 2019. Sept;15;157 (3):705-719.e18.
 10. Clark VC, Marek G, Liu C, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non cirrhotic cohort. *J Hepatol.* 2018. Dec; 69(6):1357-1364.
 11. Kim RG, Nguyen P, Bettencourt R, et al. Magnetic Resonance Elastography identifies fibrosis in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease : a Prospective Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. Aug; 44(3): 287.99.
 12. Reiter R, Wetzel M, Hamesch K, et al. Comparison of Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis in Patients with alpha-1 antitrypsin deficiency using Magnetic Resonance Elastography (MRE), Acoustic Radiation Force (ARFI) Quantification, and 2D-shear Wave Elastography (2D-SWE). *PLoS Ones.* 2018. Apr 26;13(4):e0196486.
 13. Roohani S, Tacke F. Non-invasive assessment for alpha-1 antitrypsin deficiency-associated Liver Disease: New Insights on steatosis and fibrosis in Po*ZZ Carriers. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec 12;4:82.
 14. Meseha M, et al. Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. *Stat-Pearls.* 2020.
 15. Kümpers J, Fromme M, Schneider CV, et al. Assessment of Liver Phenotype in Adults With Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (Pi*ZZ Genotype). *J Hepatol* 2019. Dec; 71(6):1272-1274.
 16. Mitchell EL at al. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr Pathobiol Rep.* 2017; 5(3):243-252.
 17. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016. Jun 6; 3(3):668-682.
 18. Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moller LS, Pereira V, Pons M, Kuca P, Reichert MC, Benini F, Burbaum B, Voss J, Gutberlet M, Woditsch V, Lindhauer C, Fromme M, Kümpers J, Bewersdorf L, Schaefer B, Eslam M, Bals R, Janciauskiene S, Carvão J, Neureiter D, Zhou B, Wöran K, Bantel H, Geier A, Dirrrihs T, Stickel F, Teumer A, Verbeek J, Nevens F, Govaere O, Krawczyk M, Roskams T, Haybaeck J, Lurje G, Chorostowska-Wynimko J, Genesca J, Reiberger T, Lammert F, Krag A, George J, Anstee QM, Trauner M, Datz C, Gaisa NT, Denk H, Trautwein C, Aigner E, Strnad P; European Alpha-1 Liver Study Group. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi*Z Variant of AAT (Pi*MZ vs Pi*ZZ genotype) and Noncarriers. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):534-548.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.058.
 19. Abu Rmilah A, Fencel R, Watt K, Krowka M, Wiesner R, Murray D, Nyberg S, Leise M. Association of α 1 Antitrypsin Phenotype and Development of Advanced Liver Disease and Pulmonary Complications Before and After Liver

Transplantation. *Transplantation.* 2021 Jul 1;105(7):1576-1584. doi: 10.1097/TP.0000000000003390.

Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* Jun 24 2023;29(1):101133. doi:10.1016/j.aohep.2023.101133
2. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* Apr 8 2020;doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* Jul 17 2017;doi:10.1002/hep.29367
4. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology.* Jul 2016;64(1):19-22. doi:10.1002/hep.28524
5. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nov 2013;10(11):686-90. doi:10.1038/nrgastro.2013.171
6. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2019;17(4):748-755.e3. doi:10.1016/j.cgh.2018.05.057
7. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* Jun 08 2017;9(16):715-732. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715
8. Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int.* Feb 2020;40(2):355-359. doi:10.1111/liv.14279
9. Association AD. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022;41(1):4-31. doi:10.2337/cd23-as01
10. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* Apr 2014;10(4):219-27.
11. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Panel CPG, Chair; representative: EGB, members: P. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* Sep 2021;75(3):659-689. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025

Hepatitis alcohólica

1. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol.* 2019;54(4):408-416.
2. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2436-2448.
3. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016; 150: 785-90.
4. Mathurin P, Moreno C, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1790-800.
5. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114: 1574-86.
6. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360: 2758-69.

7. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-28.
8. Arab JP, Diaz LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: a worldwide study. *J Hepatol* 2021; 75: 1026-33.
9. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9
10. Arab JP, Sehrawat TS, Simonetto DA, et al. An open-label, dose-escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcohol-associated hepatitis. *Hepatology* 2020; 72: 441-53.
11. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 600-2.
12. Alcohol- related liver disease: Clinical Practice Guideline by the Latin American Association for the Study of the Liver. *Annals of Hepatology* 2019; 18 : 518–535
13. Crabb D, Im G, Szabo G. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 71(1):306- 333
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol- related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018; 69: 154- 181
15. Singal A, Bataller R, Ahn J et al. ACG Guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:175- 194
16. Stickel F, Datz C, Hampe J, Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: update 2016. *Gut and Liver*. 2017; 11(2): 173-188
17. Méndez- Sánchez N, Reyes A, Dahesa M, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3 : 30-33
18. Hart CL, Morrison DS, Batty GD et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010;340:1240
19. García Saenz de Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, et al. A day 4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 306- 315
20. Gholam PM. Prognosis and Prognostic Scoring Models for Alcoholic Liver Disease and Acute Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016; 20: 491-500
21. Papastergiou V, Tsocharzis EA, Pieri G, et al. Nine scoring models for short- term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy- proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 731- 732
22. Addorato G, Mirijello A, Barrio P. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2016; 65: 618-630
23. Aday W, Mitchell M, Casey L. Alcoholic hepatitis: current trends in management. *Gastroenterology*; 2017;33(3):142-148
24. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978; 75: 193-9
25. Ayares G, Idalosa F, Díaz LA, Arnold J, Arab JP. Current Medical Treatment for Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Sep-Oct;12(5):1333-1348. doi: 10.1016/j.jceh.2022.02.001.17.
26. Mathurin P, Louvet A, Nahon P et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1033-41
27. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48: 465- 70.
28. Thursz M, Richardson P, Allison M. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-1628
29. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double- blinded, placebo- controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-1960
30. Medenhall C, Roselle GA, Gartside P. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19: 635-641
31. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, et al. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18
32. Nguyen Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N- acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J, Med* 2011;365: 1781- 9
33. Arab JP, Izzy M, Leggio L, Bataller R, Shah VH. Management of alcohol use disorder in patients with cirrhosis in the setting of liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;19(1):45-59. doi: 10.1038/s41575-021-00527-0.
34. Wakil A, Niazi M, Meybodi MA, Pysopoulos NT. Emerging Pharmacotherapies in Alcohol-Associated Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 Jan-Feb;13(1):116-126. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.012.

Hepatotoxicidad por medicamentos, suplementos dietéticos y productos de herbolaria (drug induced liver injury – DILI y herbal induced liver injury-HILI)

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
2. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2014;146(4):914–928. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.032
3. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl 6):s104–s109. doi:10.7861/clinmedicine.16-6-s104
4. Andrade R J, Lucena M I, Fernández M C et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129 : 512 – 21
5. Li X, Gao P, Niu J. Metabolic Comorbidities and Risk of Development and Severity of Drug-Induced Liver Injury. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8764093. Published 2019 Aug 18. doi:10.1155/2019/8764093
6. de Boer YS, Sherker AH. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2017;21(1):135–149. doi:10.1016/j.cld.2016.08.010
7. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(9):892–913. doi:10.1111/apt.14952
8. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 816 – 9 .
9. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6990–7003. Published 2014 Apr 22. doi:10.3390/ijms15046990

10. Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schwarzenboeck A, Schulze J, Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol.* 2014;6(1):17–32. doi:10.4254/wjh.v6.i1.17
11. Thiel C, Cordes H, Fabbri L, et al. A Comparative Analysis of Drug-Induced Hepatotoxicity in Clinically Relevant Situations. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(2):e1005280. Published 2017 Feb 2. doi:10.1371/journal.pcbi.1005280
12. Kleiner DE. The Role of the Hepatopathologist in the Assessment of Drug-induced Liver Injury. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2017;9(2):34–37. doi:10.1002/cld.612
13. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008; 135(6):1924–1934.
14. Kleiner D E, Chalasani N P, Lee W M, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59(2): 661-70.
15. Fontana R J, Hayashi P H, Barnhart H, et al. Persistent Liver Biochemistry Abnormalities Are More Common in Older Patients and those With Cholestatic Drug Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(10): 1450-9.
16. Oien KA, Moffat D, Curry GW, et al. Cirrhosis with steatohepatitis after adjuvant tamoxifen. *Lancet.* 1999; 353(9146):36–37.
17. Begriche K, Massart J, Robin M A, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol* 2011; 54(4): 773-94).
18. Lewis J H, Tice H L, Zimmerman H J. Budd-Chiari syndrome associated with oral contraceptive steroids. Review of treatment of 47 cases. *Dig Dis Sci* 1983; 28(8): 673-83).
19. Reshamwala P A, Kleiner D E, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology* 2006; 44(1): 7-14)
20. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
21. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806–815
22. Vuppalanchi, R., & Ghabril, M. (2022). Review article: clinical assessment of suspected drug-induced liver injury and its management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 56(11-12), 1516–1531.
23. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330
3. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525–2534. doi:10.1056/NEJMra1208937
4. Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024?. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S112–S120. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.016
5. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):329–337. doi:10.1016/j.ajem.2018.10.032
6. Stravitz, R. T., Fontana, R. J., Karvellas, C., Durkalski, V., McGuire, B., Rule, J. A., Tujios, S., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group (2023). Future directions in acute liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 78(4), 1266–1289. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000458>
7. Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(10):610–617. doi:10.1016/j.clinre.2011.03.010
8. Mishra A, Rustgi V. Prognostic Models in Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2018;22(2):375–388. doi:10.1016/j.cld.2018.01.010
9. Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology.* 2017;152(3):644–647. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.026
10. Craig CEH, Quaglia A, Selden C, et al. The histopathology of regeneration in massive hepatic necrosis. *Semin Liver Dis.* 2004;24:49–64
11. (Demetris AJ, Seaberg EC, Wennerberg A, et al. Ductular reaction after submassive necrosis in humans. Special emphasis on analysis of ductular hepatocytes. *Am J Pathol.* 1996;149: 439–448
12. Geng Y, Ma Q, Liu Y-N, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1b and HMGB1-induced pyroptosis. *J Hepatol.* 2015; 63:622–633.
13. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, Shawcross DL. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9240–9255. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9240
14. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug;14(8):1199–1206.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.046. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085756; PMCID: PMC6055510.
15. Seetharam A. Intensive Care Management of Acute Liver Failure: Considerations While Awaiting Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(4):384–391. doi:10.14218/JCTH.2019.00032
16. Cardoso FS, Karvellas CJ. Managing the patient with acute liver failure. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2017;9(4):89–93. Published 2017 Apr 20. doi:10.1002/cld.628
17. Khan R, Koppe S. Modern Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(2):313–326. doi:10.1016/j.gtc.2018.01.005

Insuficiencia hepática aguda

1. Shingina, A., Mukhtar, N., Wakim-Fleming, J., Alqahtani, S., Wong, R. J., Limketkai, B. N., Larson, A. M., & Grant, L. (2023). Acute Liver Failure Guidelines. *The American journal of gastroenterology*, 118(7), 1128–1153. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002340>
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel, Wendon, J, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047–1081. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003

Cirrosis y sus complicaciones

1. (AISF) IAftSotL. Portal Hypertension and Ascites: Patient-and Population-centered Clinical Practice Guidelines by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis.* Sep 2021;53(9):1089–1104. doi:10.1016/j.dLd.2021.06.021
2. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Faculty BV. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 04 2022;76(4):959–974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022

3. Moctezuma Velazquez C, Abraldes JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI. *Turk J Gastroenterol.* May 2017;28(3):159-165. doi:10.5152/tjg.2017.16744
4. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, et al. beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet.* Apr 20 2019;393(10181):1597-1608. doi:10.1016/S0140-6736(18)31875-0
5. Allaire M, Campion B, Demory A, et al. Baveno VI and VII criteria are not suitable for screening for large varices or clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 09 2023;doi:10.1111/apt.17599
6. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Mar 2016;28(3):e10-8. doi:10.1097/MEG.0000000000000548
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* Sep 2010;53(3):397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004
8. Runyon BA, Aasld. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* Apr 2013;57(4):1651-3. doi:10.1002/hep.26359
9. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* Jun 2009;49(6):2087-107. doi:10.1002/hep.22853
10. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am.* Jul 2009;93(4):801-17, vii. doi:10.1016/j.mcna.2009.03.007
11. Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D. Optimal management of ascites. *Liver Int.* Feb 2020;40 Suppl 1:128-135. doi:10.1111/liv.14361
12. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* Aug 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
13. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* Aug 2021;74(2):1014-1048. doi:10.1002/hep.31884
14. Arora V, Vijayaraghavan R, Maiwall R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in ACLF. *Hepatology.* Dec 17 2019;doi:10.1002/hep.31071
15. Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* Apr 2019;13(4):293-305. doi:10.1080/17474124.2018.1555469
16. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* May 2006;130(6):1652-60. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.010
17. Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* Feb 26 2020;doi:10.1136/gutjnl-2019-318843
18. Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *J Gastroenterol Hepatol.* Feb 2015;30(2):389-95. doi:10.1111/jgh.12725
19. Lee EW, Eghtesad B, Garcia-Tsao G, et al. AASLD Practice Guidance on the use of TIPS, variceal embolization, and retrograde transvenous obliteration in the management of variceal hemorrhage. *Hepatology.* Jun 30 2023;doi:10.1097/HEP.0000000000000530
20. Wong F, Bendel E, Sniderman K, et al. Improvement in Quality of Life and Decrease in Large-Volume Paracentesis Requirements With the Automated Low-Flow Ascites Pump. *Liver Transpl.* Jan 30 2020;doi:10.1002/lt.25724
21. Aagaard NK, Malago M, De Gottardi A, et al. Consensus care recommendations for alfapump. *BMC Gastroenterol.* Mar 08 2022;22(1):111. doi:10.1186/s12876-022-02173-5
22. Chapman B, Gow P, Sinclair M, et al. Continuous terlipressin infusion is associated with improved diet intake and muscle strength in patients awaiting liver transplant. *JHEP Rep.* Aug 2019;1(2):107-113. doi:10.1016/j.jhepr.2019.05.002
23. Moctezuma-Velazquez C, Kalainy S, Abraldes JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: Has the dust settled? *Liver Transpl.* Aug 2017;23(8):1058-1069. doi:10.1002/lt.24794
24. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* Jan 2017;65(1):310-335. doi:10.1002/hep.28906
25. Gines P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology.* Sep 1998;28(3):851-64. doi:10.1002/hep.510280337
26. Mohanty A, Garcia-Tsao G. Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* Apr 2015;11(4):220-9.
27. Sola E, Gines P. Hypervolemic Hyponatremia (Liver). *Front Horm Res.* 2019;52:104-112. doi:10.1159/000493241
28. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* Feb 28 2017;9(6):293-299. doi:10.4254/wjh.v9.i6.293
29. Bucsecs T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* May 2017;5(2):127-137. doi:10.1093/gastro/gox009
30. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* Oct 2019;71(4):811-822. doi:10.1016/j.jhep.2019.07.002
31. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol.* Jan 15 2020;doi:10.1016/j.jhep.2019.12.020
32. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* Aug 23 2017;doi:10.1007/s12072-017-9815-0
33. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* Sep 2015;63(3):743-52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022
34. Magaz M, Baiges A, Hernandez-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol.* Apr 2020;72(4):774-784. doi:10.1016/j.jhep.2020.01.008
35. Cabrera L, Tandon P, Abraldes JG. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol.* Jan 2017;40(1):34-40. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.11.012

36. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jun 2015;13(6):1189-96 e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.019
37. Higuera-de-la-Tijera F, Servin-Caamano AI, Salas-Gordillo F, et al. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:3015891. doi:10.1155/2018/3015891
38. Hernandez-Gea V, Procopet B, Giraldez A, et al. Pre-emptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. Jan 2019;69(1):282-293. doi:10.1002/hep.30182
39. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. May 2016;150(5):1160-1170 e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.004
40. Kaplan DE, Bosch J, Ripoll C, et al. AASLD practice guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*. Oct 23 2023;doi:10.1097/HEP.0000000000000647
41. Park JW, Yoo JJ, Kim SG, et al. Change in Portal Pressure and Clinical Outcome in Cirrhotic Patients with Gastric Varices after Plug-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration. *Gut Liver*. Feb 14 2020;doi:10.5009/gnl19293
42. Borkakoty A, Kumar P, Taneja S. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. Jan 12 2017;376(2):186. doi:10.1056/NEJM1614962
43. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. Mar 2015;5(Suppl 1):S37-41. doi:10.1016/j.jceh.2014.10.001
44. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. Aug 2014;60(2):715-35. doi:10.1002/hep.27210
45. Nabi E, Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. Jan 2014;16(1):362. doi:10.1007/s11894-013-0362-0
46. Labenz C, Toenges G, Huber Y, et al. Raised serum Interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 2019;50(10):1112-1119. doi:10.1111/apt.15515
47. Ampuero J, Gil A, Vilorio MDM, et al. Oral glutamine challenge is a marker of altered ammonia metabolism and predicts the risk of hepatic encephalopathy. *Liver Int*. Nov 15 2019;doi:10.1111/liv.14297
48. Fallahzadeh MA, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy and Nutrition Influences: A Narrative Review. *Nutr Clin Pract*. Feb 2020;35(1):36-48. doi:10.1002/ncp.10458
49. Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Dec 2018;30(12):1476-1481. doi:10.1097/MEG.0000000000001267
50. Lee EW, Lee AE, Saab S, Kee ST. Retrograde Transvenous Obliteration (RTO): A New Treatment Option for Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*. Jan 31 2020;doi:10.1007/s10620-020-06050-7
51. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. Jul 07 2014;20(25):8072-81. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8072
52. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Rep*. Sep 2022;4(9):100527. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100527
53. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. May 2014;30(3):260-4. doi:10.1097/MOG.0000000000000067
54. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. Feb 2012;33(1):11-6. doi:10.1055/s-0032-1301730
55. Forde KA, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Pulse Oximetry Is Insensitive for Detection of Hepatopulmonary Syndrome in Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Hepatology*. Jan 2019;69(1):270-281. doi:10.1002/hep.30139
56. Tanikella R, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: who, when, and where? *Hepatology*. Jun 2013;57(6):2097-9. doi:10.1002/hep.26367
57. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. May 1 2004;363(9419):1461-8. doi:10.1016/S0140-6736(04)16107-2
58. DuBrock HM. Portopulmonary Hypertension: Management and Liver Transplantation Evaluation. *Chest*. Jul 2023;164(1):206-214. doi:10.1016/j.chest.2023.01.009
59. Koulava A, Sannani A, Levine A, et al. Diagnosis, Treatment, and Management of Orthotopic Liver Transplant Candidates With Portopulmonary Hypertension. *Cardiol Rev*. Jul/Aug 2018;26(4):169-176. doi:10.1097/CRD.000000000000195
60. Porres-Aguilar M, Zuckerman MJ, Figueroa-Casas JB, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: state of the art. *Ann Hepatol*. Oct-Dec 2008;7(4):321-30.
61. Raevens S, Fallon MB. PORTICO: first RCT of vasomodulator therapy in portopulmonary hypertension. *Hepatology*. Feb 7 2020;doi:10.1002/hep.31166
62. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. Jul 2016;100(7):1440-52. doi:10.1097/TP.0000000000001229

Tumores benignos

1. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. *European Journal of Radiology* 2017; 95:378–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.028>.
2. Buell JF, Tranchart H, Cannon R, Dagher I. Management of Benign Hepatic Tumors. *Surgical Clinics of North America* 2010; 90:719–35. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.006>.
3. Reizine E, Mulé S, Luciani A. Focal Benign Liver Lesions and Their Diagnostic Pitfalls. *Radiologic Clinics of North America* 2022; 60:755–73. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2022.05.005>.
4. Bellini MI, Lauro A, D'Andrea V, Marino IR. Benign Hepatic Tumors and Liver Transplantation: A Literature Review. *Exp Clin Transplant* 2022; 20:231–6. <https://doi.org/10.6002/ect.2021.0447>.
5. Zhang Z, Ji J, Qiu G, Hou Z, Mi S, Jin Z, et al. Surgical indications for solid hepatic benign tumors: An updated literature review. *BST* 2023; 17:325–34. <https://doi.org/10.5582/bst.2023.01152>.
6. Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver Transplantation for Benign Hepatic Tumors: A Systematic Review. *Dig Surg* 2010; 27:68–75. <https://doi.org/10.1159/000268628>.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016; 65:386–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>.
8. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:737–49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.151>.

9. Horta G, López M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, et al. [Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations]. *Rev Med Chil* 2015; 143:197–202. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000200007>.
10. Iacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor CC, Blei F, Fishman DS, et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring. *The Journal of Pediatrics* 2018; 203:294–300.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.012>.
11. Toro A, Mahfouz A-E, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 2014; 13:327–39.
12. O’Rafferty C, O’Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015; 171:38–51. <https://doi.org/10.1111/bjh.13557>.
13. Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Leverson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014; 149:1266–71. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.477>.
14. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1328–47; quiz 1348. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.213>.
15. Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:88–92. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.737361>.
16. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015; 25:186–95. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3363-y>.
17. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012; 16:271–83. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.001>.
18. Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009; 457:200–4. <https://doi.org/10.1038/nature07475>.
19. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JTV, Scoazec J-Y, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006; 43:515–24. <https://doi.org/10.1002/hep.21068>.
4. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, Servin-Rojas M, Kauffman-Ortega E, Chávez-García LC, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health – Americas* 2022; 7. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100151>.
5. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>.
6. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018; 69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
7. Tabrizian P, Holzner ML, Zaret D, Meyerovich G, Fagenson A, Schiano T. Liver transplantation and hepatocellular carcinoma 2023: a narrative review of management and outcomes. *Ann Palliat Med* 2023; apm-23-341. <https://doi.org/10.21037/apm-23-341>.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 2021; S0168827821022236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
9. Woo SM, Kimchy AV, Sequeira LM, Dorris CS, He AR, Rangnekar AS. Immunotherapy Use Prior to Liver Transplant in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol* 2022; 29:9813–25. <https://doi.org/10.3390/curroncol29120771>.
10. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391:1301–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
11. Onghena L, Develtere W, Poppe C, Geerts A, Troisi R, Vanlander A, et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. *World J Hepatol* 2016; 8:749–56. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i18.749>.
12. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333:328–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.132>.
13. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, Numata K, Stein S, Verret W, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020; 21:808–20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
14. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7:12624. <https://doi.org/10.1038/ncomms12624>.
15. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57:821–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.014>.
16. Chang YS, Adnane J, Trail PA, Levy J, Henderson A, Xue D, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59:561–74. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0393-4>.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1894–905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
18. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N*

Carcinoma hepatocelular

1. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology* 2018; 68:723–50. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
2. Abdelrahim M, Esmail A, Abudayyeh A, Murakami N, Victor D, Kodali S, et al. Transplant Oncology: An Emerging Discipline of Cancer Treatment. *Cancers (Basel)* 2023; 15:5337. <https://doi.org/10.3390/cancers15225337>.
3. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, Ladrón de Guevara-Cetina L, Vilatobá M, García-Juárez I, et al. The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2022; 87:216–34. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2021.10.009>.

Engl J Med 2018;379:54–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>.

19. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).

Colangiocarcinoma

1. Hadfield MJ, DeCarli K, Bash K, Sun G, Almhanna K. Current and Emerging Therapeutic Targets for the Treatment of Cholangiocarcinoma: An Updated Review. *IJMS* 2023;25:543. <https://doi.org/10.3390/ijms25010543>.
2. Frampton JE. Pemigatinib: A Review in Advanced Cholangiocarcinoma. *Targ Oncol* 2024;19:107–14. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-01024-x>.
3. Elvevi A, Laffusa A, Elisei F, Morzenti S, Guerra L, Rovere A, et al. Any role for transarterial radioembolization in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in the era of advanced systemic therapies? *World J Hepatol* 2023;15:1284–93. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i12.1284>.
4. Capuzzo M, Santorsola M, Ferrara F, Cinque C, Farace S, Patrone R, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma biomarkers: Towards early detection and personalized pharmacological treatments. *Molecular and Cellular Probes* 2024;73:101951. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2024.101951>.
5. Achurra P, Fernandes E, O’Kane G, Grant R, Cattral M, Sapisochin G. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: who, when and how. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2024. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001136>.
6. Savin C, Tarca L, Eftimie M, Balescu I, Petrea S, Diaconu C, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma – Where Do We Stand Today? *Literature Review* 2023.
7. Pappas L, Baiev I, Reyes S, Bocobo AG, Jain A, Spencer K, et al. The Cholangiocarcinoma in the Young (CITY) Study: Tumor Biology, Treatment Patterns, and Survival Outcomes in Adolescent Young Adults With Cholangiocarcinoma. *JCO Precision Oncology* 2024.
8. Tan S, Machrumnizar M. Fish and Food-Fatale: Foodborne Trematode *Opisthorchis viverrini* and Cholangiocarcinoma. *Helminthologia* 2023;60:287–99. <https://doi.org/10.2478/helm-2023-0036>.
9. Deng M, Ran P, Chen L, Wang Y, Yu Z, Cai K, et al. Proteogenomic characterization of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023;77:411–29. <https://doi.org/10.1002/hep.32624>.
10. Andraus W, Tustumi F, De Meira Junior JD, Pinheiro RSN, Waisberg DR, Lopes LD, et al. Molecular Profile of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *IJMS* 2023;25:461. <https://doi.org/10.3390/ijms25010461>.

Hipertensión portal no cirrótica

1. De Gottardi A, Sempoux C and Berzegotti A. Port- sinusoidal vascular disorder. *J Hepatol* 2022; 77_1124-1135
2. Janssen HL. Idiopathic Noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol and Hepatol* 2019;15:393-395
3. Sarin SK, Philips CA, Khanna R. Noncirrhotic portal hypertension: medical and endoscopic management 2015;6:107-111.

4. Da BL, Koh C and Heller T. Noncirrhotic portal hypertension. *Curre Opin Gastroenterol* 2018;34
5. Garcia Tsao G. Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: what is it? *Clin Liv Dis* 2015;5:120-122
6. Khanna R and Sarin SK. Non cirrhotic portal hypertension-diagnosis and management. *J Hepatol* 2014;60:421-441
7. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease:proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroebterol Hepatol* 2018;4:399-411

Enfermedades vasculares del hígado

1. Valla D-C, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch* 2018;473:3–13. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2331-3>.
2. Zanetto A, Cossiga V, Shalaby S, Guarino M, Invernizzi F, Lapenna L, et al. Vascular liver diseases: A sex-oriented analysis of the literature. *Digestive and Liver Disease* 2023;55:178–86. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.07.005>.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology* 2016;64:179–202. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040>.
4. Soret J, Debray D, Fontbrune FSD, Kiladjian J-J, Saadoun D, Latour RPD, et al. Risk factors for vascular liver diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2020;44:410–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.010>.
5. De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *Journal of Hepatology* 2022;77:1124–35. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.033>.
6. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020;115:18–40. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000486>.
7. Payancé A, Ceccaldi PF, De Raucourt E, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, et al. Pregnancy and vascular liver diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2020;44:433–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.007>.
8. Ronot M, Venkatesh SK. Vascular liver disorders: radiology at the center of patient management. *Abdom Radiol* 2018;43:1885–1885. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1668-z>.
9. Keshav N, Ohliger MA. Imaging Vascular Disorders of the Liver. *Radiologic Clinics of North America* 2022;60:857–71. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2022.05.008>.
10. Giudicelli H, Rautou P-E, Paradis V, Bedossa P, Gorla O, Lambert V, et al. Porto-sinusoidal vascular disease. Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2020;44:447–51. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.005>.

Trombosis porta

1. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1582-1599.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.265>.
2. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic

- and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020;115:18–40. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000486>.
3. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022;76:959–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.
 4. Li Y, Gao J, Zheng X, Nie G, Qin J, Wang H, et al. Diagnostic Prediction of portal vein thrombosis in chronic cirrhosis patients using data-driven precision medicine model. *Briefings in Bioinformatics* 2023;25:bbad478. <https://doi.org/10.1093/bib/bbad478>.
 5. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2021;75:442–53. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.029>.
 6. Ju C, Li X, Gadani S, Kapoor B, Partovi S. Portal Vein Thrombosis: Diagnosis and Endovascular Management. *Rofo* 2022;194:169–80. <https://doi.org/10.1055/a-1642-0990>.
 7. Zanetto A, Campello E, Simioni P, Senzolo M. Bacterial infections predispose to the development of portal vein thrombosis in patients with decompensated cirrhosis. *Digestive and Liver Disease* 2023;S1590865823010265. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.007>.
 8. Koumar L, Senthamizhselvan K, Barathi D, Verma A, Rao P, Selvaraj J, et al. Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis of the Liver: Prevalence and Risk Factors. *Cureus* 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.50134>.
 9. Huang X, Zhang Y, Yi S, Lei L, Ma T, Huang R, et al. Potential contribution of the gut microbiota to the development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Front Microbiol* 2023;14:1217338. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1217338>.
 10. Jiménez ML, Garrido MAL, Paredes MH. Impact on Survival of Pretransplant Portal Vein Thrombosis. *Transplantation Proceedings* 2022;54:35–6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.11.004>.
 11. Kilic M, Farajov R, Iakobadze Z, Akcalar S, Camli D, Kilic K, et al. Portal Vein Pull-Through Technique and Thrombectomy for Extensive Portal Vein Thrombosis. *Transplantation Proceedings* 2023;55:375–8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.02.008>.
 12. Yeoh SW, Kok HK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in portal vein thrombosis: A review. *J of Digest Diseases* 2021;22:506–19. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13035>.
 13. Valla D. Recommendations for management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J of Digest Diseases* 2021;22:174–5. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12982>.
 14. Durán M, Alfara J, Hann A, Perera MTPR. Reconstruction for complex portal vein thrombosis – Anatomical if possible. *Journal of Hepatology* 2023;79:e129–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.019>.
 15. Giri S, Singh A, Kolhe K, Kale A, Shukla A. Natural history of portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;38(10):1710-1717. doi: 10.1111/jgh.16263.
 3. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2016 Nov;111(11):1668]. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-196. doi:10.1038/ajg.2015.430
 4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2023). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *Journal of hepatology*;79(3), 768–828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.006>
 5. Fejzo, M. S., Trovik, J., Grooten, I. J., Sridharan, K., Roseboom, T. J., Vikanes, Å., Painter, R. C., & Mullin, P. M. (2019). Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
 6. Alghamdi S, Fleckenstein J. Liver Disease in Pregnancy and Transplant. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(9):43. Published 2019 Jul 25. doi:10.1007/s11894-019-0711-8
 7. Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, Gray KJ, Bateman BT. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Pathophysiology, Anesthetic Implications, and Obstetrical Management. *Anesthesiology*. 2019;130(3):446-461. doi:10.1097/ALN.0000000000002597
 8. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838-846. doi:10.1038/ajg.2017.54
 9. Wu Z, Huang P, Gong Y, Wan J, Zou W. Treating acute fatty liver of pregnancy with artificial liver support therapy: Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12473. doi:10.1097/MD.00000000000012473
 10. Haram K, Mortensen JH, Mastroli SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(7):779-788. doi:10.1080/14767058.2016.1189897
 11. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(4):331-337. doi:10.3109/01443615.2013.775231
 12. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:3777-3783. Published 2015 Dec 3. doi:10.12659/msm.895220
 13. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1820–1825. discussion 1825-1827.

Trasplante hepático

Enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo

1. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018;24:4080-4090. Published 2018 Jun 15. doi:10.12659/MSM.907723
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(4):933-945. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.030
1. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: A UK clinical guideline - part 1: pre-operation. *Frontline Gastroenterol* 2020; 11: 375–384.
2. Chu KK-W, Wong KH-C, Chok KS-H. Expanding Indications for Liver Transplant: Tumor and Patient Factors. *Gut Liver*. Epub ahead of print 28 February 2020. DOI: 10.5009/gnl19265.
3. Aguirre-Villarreal D, Servin-Rojas M, Sánchez-Cedillo A, et al. Liver transplantation in Latin America: reality and challenges. *Lancet Reg Health - Am* 2023; 28: 100633.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433–485.
5. Contreras AG, McCormack L, Andraus W, et al. Current Status of Liver Transplantation in Latin America. *Int J*

- Surg. Epub ahead of print April 2020. DOI: 10.1016/j.ijvs.2020.03.039.
6. Carenco C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the Risk of Solid Cancers After Liver Transplant: A Dose Effect Relationship: Tacrolimus and Cancer After Liver Transplant. *Am J Transplant* 2015; 15: 678–686.
 7. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int* 2013; 26: 999–1006.
 8. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol* 2020; 11: 385–396.
 9. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433–485.
 10. Neuberger J. An update on liver transplantation: A critical review. *J Autoimmun* 2016; 66: 51–59.
 11. Murray KF, Carithers RL, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatol Baltim Md* 2005; 41: 1407–1432.
 12. Bernal W, Lee WM, Wendon J, et al. Acute liver failure: a curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015; 62: S112–S120.
 13. Kassel CA, Fremming BA, Brown BA, et al. 2019 Clinical Update in Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Epub ahead of print February 2020. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.01.056.
 14. Abdelrahim M, Esmail A, Abudayyeh A, et al. Transplant Oncology: An Emerging Discipline of Cancer Treatment. *Cancers* 2023; 15: 5337.
 15. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology* 2021; 161: 1887–1895.e4.
 16. Díaz LA, Fuentes-López E, Ayares G, et al. MELD 3.0 adequately predicts mortality and renal replacement therapy requirements in patients with alcohol-associated hepatitis. *JHEP Rep*; 5. Epub ahead of print 1 August 2023. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100727.
 17. Kollmann D, Selzner N, Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch Surg*. Epub ahead of print 28 July 2017. DOI: 10.1007/s00423-017-1609-2.
 18. An update on liver transplantation- A critical review.pdf.
 19. Mansour D, Masson S, Corless L, et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 2: decompensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2023; 14: 462–473.
 20. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, et al. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: e10-18.
 21. Montaña-Loza A, Meza-Junco J. [Pathogenesis of portal hypertension]. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr* 2005; 57: 596–607.
 22. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016; 64: 717–735.
 23. Olson JC, Karvellas CJ. Critical Care management of the cirrhotic patient awaiting liver transplant in the Intensive Care Unit. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Epub ahead of print 8 July 2017. DOI: 10.1002/lt.24815.
 24. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl* 2019; 25: 1422–1438.
 25. Montgomery J, Englesbe M. Sarcopenia in Liver Transplantation. *Curr Transplant Rep* 2019; 6: 7–15.
 26. Aby ES, Saab S. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition in Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 589–605.
 27. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, et al. Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. Epub ahead of print March 2020. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.029.
 28. Jalan R, Perricone G, Moreau R, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: A New Disease or an Old One Hiding in Plain Sight? *Clin Liver Dis*; 15. Epub ahead of print February 2020. DOI: 10.1002/cld.859.
 29. Dong V, Karvellas CJ. Acute-on-chronic liver failure: Objective admission and support criteria in the intensive care unit. *JHEP Rep* 2019; 1: 44–52.
 30. Barjaktarevic I, Cortes Lopez R, Steadman R, et al. Perioperative Considerations in Liver Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 609–624.
 31. Pawlowsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461–511.
 32. Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates: Transplantation 2017; 101: 945–955.
 33. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, Chung RT, Ghany MG, et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1477–1492.
 34. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* 2018; 69: 603–607.
 35. Cardona-Gonzalez MG, Goldman JD, Narayan L, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Hepatol Commun* 2018; 2: 1446–1450.
 36. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608–2617.
 37. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599–2607.
 38. Watt KD. Keys to long-term care of the liver transplant recipient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 639–648.
 39. Rhee Y, Sha BE, Santos CAQ. Optimizing Vaccination in Adult Patients With Liver Disease and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2020; 15: 63–68.
 40. Valour F, Conrad A, Ader F, et al. Vaccination in adult liver transplantation candidates and recipients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 126–134.
 41. Shehadah A, Yu Naing L, Bapaye J, et al. Early palliative care referral may improve end-of-life care in end-stage liver disease patients: A retrospective analysis from a non-transplant center. *Am J Med Sci* 2024; 367: 35–40.
 42. Rosa WE, Metheny N, Banerjee SC. LGBTQIA+ affirming palliative care and communication in liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 106–107.
 43. Malat G, Culkin C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Med Clin North Am* 2016; 100: 505–518.
 44. Pedersen M, Seetharam A. Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 347–360.
 45. Yamada T, Zhang M, Masuda S. Significance of ethnic factors in immunosuppressive therapy management after organ transplantation: *Ther Drug Monit* 2020; 1.
 46. Koshy AN, Gow PJ, Han H-C, et al. Cardiovascular Mortality following Liver Transplantation: Predictors and Temporal Trends over 30 years. *Eur Heart J Qual Care*

- Clin Outcomes. Epub ahead of print 3 February 2020. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa009.
47. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol* 2019; 54: 660–666.
 48. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev* 2012; 26: 261–279.
 49. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Long-term Probability of and Mortality From De Novo Malignancy After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2009; 137: 2010–2017.
 50. Thomas BR, Barnabas A, Agarwal K, et al. Patient perception of skin-cancer prevention and risk after liver transplantation. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 851–856.

Capítulo 19

Tratamientos dietéticos

ELISA GÓMEZ REYES, REBECA MONROY TORRES

En este capítulo se revisan las principales dietas modificadas en consistencia y en su composición nutricional, basadas en las diferentes necesidades de la población o en situaciones de enfermedades específicas.

Dietas modificadas en consistencia y composición

Dieta de líquidos claros

Suele indicarse en el pre y posquirúrgico inmediato. Consiste en alimentos líquidos, infusiones, jugos de fruta colados, agua de frutas, nieve, paletas heladas de agua, gelatinas, caldo y consomé, maltodextrinas. Provee líquidos, electrolitos y energía en forma de alimentos de fácil digestión y proporciona un mínimo de residuo intestinal. El contenido energético suele ser inadecuado por lo que se recomienda por periodos cortos. Una de las indicaciones que más ha tomado relevancia para la dieta de líquidos claros es

como parte del protocolo ERAS para cirugías electivas (*Enhanced Recovery After Surgery*); en el que se posibilita al paciente a consumir esta dieta hasta 2 horas antes de la cirugía para evitar el ayuno prolongado y mejorar la resistencia a la insulina posoperatoria y el estrés quirúrgico. Esta recomendación cuenta con el aval de múltiples sociedades europeas y la Americana de Anestesiología.

Dieta de líquidos generales

Provee líquidos, energía, proteínas, lípidos e hidratos de carbono con un mínimo de residuo intestinal. Se utiliza como dieta de transición entre líquidos claros y dieta blanda. En sujetos con alimentación mixta (parenteral y oral), con problemas de masticación o deglución. Puede contener huevo, leche, yogurt, jocoque, cereales cocidos no integrales, nieves, jugos colados, infusiones, café, miel, azúcar, sal, gelatinas, natillas, sopas crema, té, helado, etc.

Dieta suave

Alimentos sólidos, pero de consistencia suave. Se indica a pacientes con cirugías de cabeza, cuello,

várices esofágicas, adoncia parcial, que no requieren dietas finamente picadas o en puré. Es una dieta completa en composición y calidad, solo se ajusta la preparación de manera que la consistencia sea muy suave. Se incluyen verduras y frutas al horno, hervidas al vapor, carne molida, pescado y pollo muy suaves.

Dieta blanda o modificada en condimentos

Incluye alimentos preparados con pocas especias, condimentos, aceites o grasas. Se restringe el consumo de café, bebidas con cafeína y alcohólicas, alimentos salados, salmueras y vinagres. Se recomiendan alimentos a la plancha, al vapor, hervidos, al horno, a la parrilla con cantidad mínima de aceite. Excluir la pimienta negra, pimentón y curry. El contenido de fibra puede ser variable. Suele indicarse en procesos inflamatorios del aparato gastrointestinal (gastritis, úlcera).

Dieta modificada en textura y consistencia

Existe evidencia incipiente que demuestra que la modificación de texturas y del espesor puede aumentar en el consumo dietético en adultos con disfagia orofaríngea. Estas dietas van desde textura modificada (puré y picadas) y líquidos espesados (consistencia néctar, miel, pudín).

De acuerdo con el *National Dysphagia Diet Task Force* (**Cuadro 19. 1**) es posible hasta cierto punto estandarizar la modificación de los alimentos respecto al estadio de disfagia de los pacientes y a su progresión.

El nivel 1 se recomienda para pacientes con alteraciones significativas en el control de la deglución. Las concentraciones 2 y 3 se emplean cuando hay habilidad para masticar y el 4 es para pacientes sin complicaciones de deglución. La velocidad de transición entre estas fases es muy variable, dependiendo de cada paciente y de su enfermedad de base. Se pueden utilizar como espesantes: a los módulos de espesante comerciales o medidas caseiras (gelatina, féculas, papillas de cereales, puré de papa en polvo/hojuelas, leche en polvo). Se pueden agregar salsas, *gravys*, condimentos para humedecer las comidas secas para hacerlas más suaves y fáciles de masticar y tragar y evitar alimentos pegajosos (miel, chocolate, crema de cacahuete), fibrosos (piña, espárragos, jamón, carnes duras), frutas o verduras con piel o pepitas (uvas, fresas, kiwis, tomate, etc.).

Dieta modificadas en composición o contenido nutrimental

Dieta sin gluten, libre de gluten

La dieta sin gluten exige la supresión de alimentos ricos en gliadina y, principalmente, de cuatro cereales: trigo, centeno, cebada y avena.

Consiste en excluir:

- Las fuentes evidentes de gluten: harina, pan, pastas, galletas secas, pasteles, panes vieneses, ciertos cereales para el desayuno, copos de avena, cerveza, etc., pero también las preparaciones a base de harina (u otro cereal a excluir).
- Alimentos con gluten no evidente. **Cuadro 19.2**
- En el caso de la avena es necesario tomar precauciones porque la mayor parte de las marcas comerciales pueden estar contaminadas con gluten, por lo que también se recomienda su restricción.
- Un análisis detallado de la dieta de base, una lista de los productos del comercio autorizados, al igual que las direcciones de los fabricantes de productos sin gluten y algunas recetas a base de cereales autorizados son documentos necesarios para la buena comprensión de la dieta. Así como aprender a leer etiquetas por parte del paciente.
- Educar al paciente y la familia para evitar la contaminación cruzada (cuando un alimento sin gluten entra en contacto directo con un alimento contaminado con gluten) en procesos de almacén y preparación de alimentos. Por ejemplo: cortar con el mismo cuchillo, picar en la misma tabla, cocinar en el mismo sartén, etc. **Cuadro 19.3**

En enfermedad celíaca resistente (atrofia de las vellosidades a pesar del apego a la dieta libre de gluten durante al menos 6 a 12 meses):

- Evaluar minuciosamente la dieta para buscar fuentes “no evidentes” de gluten, descartar la sobrepoblación bacteriana u otras posibles comorbilidades.
- Además de la dieta sin gluten se sugiere la libre de lactosa e hidratos de carbono altamente fermentables.
- La hospitalización es a veces necesaria para supervisar el cumplimiento de la dieta libre de gluten y para el tratamiento de las complicaciones nutricionales graves o deshidratación, para corregir la hipovolemia y los trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base.

Cuadro 19.1. Progresión de la dieta en pacientes con disfagia (continúa en la siguiente página).

Criterios	Permitidos	Evitar	Líquidos
Nivel 1 (Puré) – Esta dieta está diseñada para personas con disfagia moderada-severa, con mínimas habilidades para alimentarse y se utiliza para reducir el riesgo de aspiración y proteger la vía aérea			
<p>Consiste en alimentos en forma de puré, homogénea y uniforme.</p> <p>No se permiten alimentos que requieren formación de bolo, manipulación controlada o masticación.</p>	<p>Cereales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cereales cocidos con poca textura como: harina de avena, porridge • Papa • Camote • Arroz (consistencia de puré) <p>Frutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puré de frutas • Jugos de frutas (debidamente espesados) <p>Verduras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puré de verduras sin trozos, pulpa o semillas • Puré o salsa de tomate sin semilla <p>Carnes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puré de carnes • Soufflé suave • Tofú ablandado • Humus <p>Grasas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantequilla • Margarina • Crema agria • Aderezos • Queso crema <p>Azúcares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azúcar • Miel • Cátsup • Salsa BBQ • Pudines suaves • Flan • Soufflé 	<p>Cereales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Galletas • Barquillos • Tostadas • Cualquier tipo de cereal seco o áspero que pueda contener semillas, nuez, etc <p>Frutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enteras • Congeladas • Enlatadas • Secas <p>Verduras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alimentos de origen animal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Huevos fritos, revueltos, suaves o cocidos ▪ Queso ▪ Requesón ▪ Carnes enteras o en trozos <p>Grasas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantequilla de maní • Crema de chocolate y avellana <p>Azúcares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dulces masticables, caramelos. • Frutas cristalizadas • Gomitas 	<p>Malteadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yogurt • Helado • Gelatina <p>Están permitidas en pequeñas cantidades para humedecer los alimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leche • Caldos • Jugo de tomate • Té

Cuadro 19.1. Progresión de la dieta en pacientes con disfagia (continúa en la siguiente página).

Criterios	Permitidos	Evitar	Líquidos
Nivel 2 (Modificada mecánicamente)- Esta dieta es una transición del puré a texturas más sólidas, y se requiere que al paciente le sea posible masticar.			
<p>Esta dieta se indica en pacientes con disfagia media a moderada.</p> <p>Consiste en alimentos humedecidos, con textura suave y que forman en un bolo.</p> <p>Todos los alimentos de nivel 1 están permitidos.</p> <p>Las carnes y otros alimentos seleccionados pueden ser molidos o picados en trozos pequeños.</p> <p>Todos los alimentos deben ser fáciles de masticar.</p>	<p>Cereales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panqué suave y húmedo • Cereales cocidos con poca textura • Cereales ligeramente humedecidos como: trigo, arroz, trigo inflado, salvado de trigo • Salvado de trigo sin procesar para dar volumen • Macarrones • Pasta bien cocida <p>Frutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frutas suaves • Drenadas • Cocidas • Sin piel <p>Verduras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas las verduras deben ser blandas y bien cocidas • Trozos pequeños de no más de media pulgada <p>Carnes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carne de res, pollo, pescado molida • Albóndigas blandas • Pastel de carne • Atún en pequeños trozos • Huevos revueltos o blandos <p>Azúcares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mermelada • Conservas sin semillas • Barras blandas de chocolate 	<p>Cereales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cereales secos o integrales • Cereales con nueces, semillas o coco. • Papas fritas • Arroz frito • Sándwiches • Pizza • Pasteles secos • Maíz cocido <p>Frutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piña fresca, enlatada o cocida <p>Verduras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brócoli • Repollo • Col • Espárragos • Cualquiera con textura fibrosa o elástica <p>Carnes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secas, duras o fibrosas • Huevos duros o fritos • Tocino • Chorizo <p>Grasas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantequilla de maní • Semillas • Nueces <p>Azúcares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dulces o caramelos masticables 	<p>Jugos de fruta con pequeñas cantidades de pulpa</p>

Cuadro 19.1. Progresión de la dieta en pacientes con disfagia (continuación).

Crterios	Permitidos	Evitar	Líquidos
Nivel 3 (Avanzada) Esta dieta es una transición a una dieta normal. Se requiere que el paciente cuente con habilidades adecuadas de masticación y con sus piezas dentales.			
Consiste en alimentos con texturas muy similares a los de una dieta normal.	Cereales: <ul style="list-style-type: none"> • Todos los cereales humedecidos • Hot cakes • Waffles • Muffins 	Cereales: <ul style="list-style-type: none"> • Secos • Pan tostado • Galleta salada • Pasteles secos 	
Se permiten los alimentos de los niveles 1 y 2.	Frutas: <ul style="list-style-type: none"> • Todas las frutas cocidas • Peladas • Frutas con consistencia blanda • Frutos con semillas pequeñas como fresas 	Frutas: <ul style="list-style-type: none"> • Frutas frescas • Difíciles de masticar • Frutas secas 	
Se debe vigilar la tolerancia a las diferentes texturas y alimentos del paciente.	Verduras: <ul style="list-style-type: none"> • Todas las verduras cocidas 	Verduras: <ul style="list-style-type: none"> • Crudas 	
	Alimentos de origen animal: <ul style="list-style-type: none"> • Carne, pollo, pescado en rebanadas finas • Huevos en cualquier presentación • Yogurt • Guisados con trozos pequeños de carne 	Alimentos de origen animal: <ul style="list-style-type: none"> • Carne seca 	
		Grasas: <ul style="list-style-type: none"> • Mantequilla de maní 	
Nivel 4 (Normal)			
El paciente puede consumir una dieta normal			

National Dysphagia Diet Task Force. National Dysphagia Diet: Standardization for Optimal Care. Chicago, IL: American Dietetic Association; 2002.

Cuadro 19.2. Fuentes escondidas de gluten.

Fuentes escondidas de gluten
Cervezas y bebidas fermentadas (aceptables bebidas destiladas)
Sopas y cremas
Té de hierbas, algunos medicamentos (cápsulas y pastillas por la capa entérica de almidones)
Pavos en su jugo, salsa de soya, aderezos para ensaladas industrializados, cátsup, mostaza, mayonesa
Helados, sazoadores, caramelos, algunas gomas de mascar, embutidos, quesos "tipo" manchego, Oaxaca, imitación de carnes y pescados como "surimi", turrone, quesos fundidos, fermentados, queso crema
Cualquier producto que especifique contener: almidón, almidón modificado, amiláceos, cereales, fécula, proteína vegetal sémola
Productos a granel
Alimentos que contengan en la leyenda: proteína hidrolizada de trigo, gliadina, gluten, proteína aislada de trigo, cuscús, extracto de germen de trigo

Dieta baja en lactosa

La lactosa es un azúcar naturalmente contenido en la leche y derivados. La lactosa normalmente es digerida (hidrolizada) en el intestino delgado por una enzima llamada **lactasa** que la divide en los monosacáridos glucosa y galactosa para que sean fácilmente absorbidos. **Figura 19.1**

La actividad de la enzima lactasa es diferente durante el ciclo de vida de las personas. Para algunas la actividad de la enzima lactasa se mantiene alta en la vida adulta (personas con fenotipo lactasa-persistentes) para otras personas se reduce de manera importante después del destete (no-lactasa-persistentes). La digestión ineficiente de lactosa se observa en personas no-lactasa-persistentes o también podría existir mal digestión provisional o secundaria a enfermedades adquiridas, como el síndrome de sobrepoblación bacteriana, algunas enteritis bacterianas, enfermedad celiaca, la enfermedad inflamatoria intestinal, el consumo de ciertos fármacos, cirugías del tubo digestivo, síndrome de intestino

Cuadro 19.3. Recomendaciones de alimentos para una dieta sin gluten.

Grupo de alimentos	Permitidos	No permitidos
Cereales, féculas y tubérculos	Harina de arroz, harina de maíz, fécula de papa, arroz, maíz, camote, tortilla de maíz	Trigo, avena, centeno, cebada, amaranto, soya, sopas espesadas con harina de trigo, avena o malta, gérmen de trigo, obleas, masa de trigo para pan y pizza
Carnes	Res, pollo, pescado	Carnes preparadas que contengan trigo, centeno, avena o cebada, quesos fundidos o de untar
Leches	Leche fresca líquida, en polvo, evaporada o condensada, descremada, entera, yogurt	Polvo de leche para malteadas, bebidas comerciales de chocolate o que contengan malta
Verduras	Frescas, congeladas o conservadas en mieles	Enlatadas, en salsas cremosas, preparadas comercialmente.
Frutas	Frescas, congeladas o enlatadas, secas, jugos de frutas	Enlatadas con salsas cremosas, preparadas con relleno de pastelería
Grasas y aceites	Aceite vegetal de cualquier origen, mantequilla, margarina, nueces, cacahuates, aguacate, crema de leche entera de vaca	Aderezos comerciales para ensaladas, crema de leche de vaca reducida en grasa
Azúcares	Jaleas, gelatinas, miel, ates, azúcar, chocolate, cacao en polvo puro, coco, mermeladas	Dulces comerciales
Postres	Solo los que contengan ingredientes permitidos o libres de gluten	Pasteles, panes, galletas, tartas elaboradas con trigo, avena, centeno, cebada.
Bebidas	Café instantáneo, té, bebidas carbonatadas, refrescos, vinos, ron, sidra	Leche malteada, bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales como la cerveza, whisky, ginebra, vodka, licores, agua de cebada
Misceláneos	Sal, pimienta, especias y hierbas puras, aceitunas, alcaparras y otros alimentos conservados en salmuera	Cátsup, mostaza, polvo de curry, mayonesa, salsa de soya, vinagre, jarabe para pasteles o helados, goma de mascar, obleas

**Figura 19.1.** Causa fisiológica de la Intolerancia a la lactosa: una mala absorción derivada de una deficiente digestión de la lactosa.

corto, enteritis por radiación. Los individuos con intolerancia a la lactosa sufren distensión abdominal, diarrea y gases, luego de ingerir leche o sus derivados. La mayoría de las personas intolerantes toleran incluso hasta 7 a 12 g de lactosa por día; por lo tanto, toleran bien el consumo de yogurt, quesos madurados y leche deslactosada.

Las estrategias de tratamiento para la intolerancia a la lactosa son:

- Reemplazo de la enzima lactasa.
- Seguir una dieta baja en lactosa: menos de 12 (hasta 20) gramos de lactosa al día.
- Incluir alimentos con probióticos que hayan demostrado un beneficio en el tratamiento de la mala digestión de la lactosa.
- La restricción se refiere, sobre todo, a la leche como bebida, en particular en ayuno y en gran

cantidad (la leche preparada o asociada con otros alimentos es mejor tolerada).

- En los sujetos más intolerantes es necesario agregar a esta restricción la limitación (y no la supresión sistemática) de los productos lácteos: queso blanco, entremés, *petit suisses*, y los de preparación azucarada y salada con leche tipo quiche, helados y cremas.

Dieta restringida en FODMAPS

Por el acrónimo en inglés de “-Fermentable Oligo-Di- y Mono-saccharides And Polyols”. Consiste en la eliminación y en la reintroducción de alimentos que son altamente fermentables en el intestino, osmóticamente activos y pobremente absorbidos; y que, por lo tanto, al consumirse incrementan la cantidad de agua y gas en el intestino ocasionando dolor, flatulencias, borborigmos y diarrea-estreñimiento. Estos alimentos se caracterizan por un contenido considerable de fructosa (más de 0.2 g por porción), lactosa (más de 4 gramos por porción), fructo- y galacto- oligosacáridos (fructanos y galactanos en más de 0.3 gramos por porción), y azúcares polioles (como el sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, en más de 0.3 gramos por porción); o cuando en un alimento el contenido de fructosa supera al contenido de glucosa **Cuadros 19.4 y 19.5**

Algunas recomendaciones generales para este patrón dietario son:

- **Para lactosa:** se puede mantener el consumo de pequeñas cantidades, como: quesos madurados, manchego, chihuahua, gouda, parmesano, feta, Brie, lo cual contribuirá en el aporte de calcio total.
- **Para fructosa:** algunos ejemplos de alimentos incluyen en su lista de ingredientes al jarabe de maíz de alta fructosa (bebidas azucaradas y refrescos, otros productos industrializados), miel, jugos de frutas, frutas como dátiles, manzana, pera, naranja, cereza, durazno, mango, sandía. En general, una recomendación puede ser el consumo de solo 3 porciones de fruta al día.
- **Para fructanos:** fuentes importantes incluyen panes, pasta, cereales para desayuno, pizza, además de algunas frutas, leguminosas, nueces, y verduras (cebolla y pimientos) y alimentos con inulina (prebiótico).
- **Para galactanos:** algunos de los más comunes son la rafinosa y la estaquiosa, que se encuentran principalmente en las leguminosas como frijoles, lentejas, habas, garbanzos, productos de soya, además de en coles de Bruselas.
- **Para polioles (sorbitol, manitol):** manzanas, duraznos, aguacate, zarzamoras, cerezas nectari-

Cuadro 19.4. Alimentos a evitar por su alto contenido de fructosa, oli-, di-, monosacáridos y azúcares polioles.

Hidrato de carbono	Alimentos
Fructosa	Frutas: manzana, mango, pera, sandía, en almíbar, melocotón, secas, en jugos, duraznos. Azúcares añadidos: fructosa y jarabe de maíz de alta fructosa, agave, miel, alimentos procesados: barras energéticas, pan dulce, jugos, bebidas energizantes, pasteles, frutas deshidratadas
Oligosacáridos (fructanos o galactanos)	Verduras: alcachofas, espárragos, remolachas, diente de león, ajo (en grandes cantidades), cebolla, lechuga, coles de Bruselas, brócoli, coliflor, poro, hinojo, echalote Cereales: trigo y centeno en grandes cantidades en pan, pasta, galletas, cuscús, bisquets, gnochis, fideos, muffin, pastas, galletas con chocolate o relleno, barras energéticas Leguminosas: garbanzos, lentejas, habas y frijoles Frutas: plátano maduro, chirimoya, sandía, melocotón, pérsimo, rambután, guanábana, cerezas Leche de coco y leche de avena Almendras, nueces de la india, pistaches Salchichas Pesto, concentrado de salsas o sopas, vinagre balsámico
Lactosa	Leche de vaca, de cabra u oveja (entera, descremada y baja en grasa), helado, yogurt (normal y bajo en grasa), postres a base de leche como la natilla, leche condensada y evaporada, margarina, queso fresco, queso ricota, queso crema, queso mascarpone, queso panela, crema, kefir
Azúcares alcoholes o polioles	Frutas: manzanas, duraznos, cerezas, chabacanos, lichis, nectarinas, peras, ciruelas, ciruelas pasas, pasas, sandía, zarzamoras Vegetales: aguacate, coliflor, champiñones, chícharos Alimentos endulzados con jarabe de maíz con alto contenido de: fructosa, sorbitol, manitol, polidextrosa, inulina, xilitol, maltitol, isomaltasa, otros azúcares polioles contenidos en productos especiales para diabéticos, albaricoques, aguacates, cerezas, lichi, nectarinas, peras, ciruelas, ciruelas pasas

Modificado de Gibson y colaboradores.

Cuadro 19.5. Lista de opciones de alimentos con bajo contenido de FODMAP*.

Frutas	Verduras	Lácteos	Cereales	Leguminosas, nueces y semillas	Azúcares y otros	Carnes
Carambolo	Alfalfa	Quesos maduros (camembert, cheddar, cottage, manchego, chihuahua, gouda, brie, mozzarella, parmesano, pecorino, feta, suizo)	Tortilla	Ajonjolí	Todos los aceites vegetales	Todas las carnes:
Frambuesa	Aceitunas		Hojuelas de maíz	Chía		Res
Fresa	Acelga		Arroz	Linaza	Margarina	Pollo
Kiwi	Achicoria		Avena	Pepitas (calabaza)	Mantequilla	Pescado
Jugo de limón	Apio		Galletas libres de gluten	Semillas de amapola	Hierbas y especias (excepto ajo y cebolla)	Cordero
Lima	Arúgula		Maíz	Semillas de girasol	Vinagre de manzana	
Limón	Berenjena		Quinoa	Castañas	Mayonesa	
Mandarina	Brócoli sin el tallo	Queso de soya	Pan libre de gluten	Nuez de macadamia	Curry	
Maracuyá	Calabacita	Leche de almendras	Polenta	Nuez de Brasil	Paprika	
Melón	Calabaza de castilla	Helado libre de lactosa	Quinoa	Cacahuates	Vainilla	
Melón verde	Cebollín	Leche de arroz	Salvado de avena	Crema de cacahuete	Chocolate oscuro, azúcar morena, azúcar mascabado, jarabe de maple,	
Mora azul	Col de Bruselas	Leche de avena	Productos de harina y granos libres de gluten		Dulces	
Naranja	Chile rojo	Mantequilla	Trigo sarraceno		estevia	
Naranja nave	Ejote	Margarina	Tapioca		aspartame	
Papaya	Espinaca baby	Yogurt libre de lactosa	Papa		acesulfame K	
Piña	Jengibre				Glucosa	
Pitaya	Jitomate					
Plátano	Kale					
Rambután	Lechuga					
Toronja	Nabo					
Tuna	Papa					
Uvas	Pepino					
	Pepinillos en vinagre					
	Pimiento					
	Rábano					
	Zanahoria					
	Setas					

* Monash University Low FODMAP Research Team.

nas, peras, ciruelas, ciruelas pasas, coliflores y champiñones. Debido a su alta utilización como edulcorantes, se recomienda limitar el consumo de edulcorantes y alimentos que puedan cotenerlos (productos light), chicles sin azúcar, productos para diabéticos, etc. La implementación de la dieta baja en FODMAP consiste en 3 fases principales:

- **Fase 1 de eliminación.** Restricción estricta de todos los alimentos ricos en FODMAP durante 4 a 8 semanas. Para esta fase y las sucesivas, es necesario educar al paciente acerca de los alimentos que lo contienen y cómo hacer la lectura de los ingredientes de los productos comerciales. Existen aplicaciones digitales de gran utilidad para apoyar al paciente en este proceso.
- **Fase 2 de reintroducción.** Cada uno de los grupos es reintroducido de forma gradual, evaluando la tolerancia a los alimentos. Idealmente en esta fase se deben reintroducir los alimentos que contengan 1 tipo de FODMAP cada vez durante algunos días y así determinar la tolerancia (tipo y cantidad). Este proceso dura entre 6 y 8 semanas aproximadamente. Si el paciente relaciona un determinado alimento con síntomas, se eliminar y se evalúa la mejoría. Si es un platillo, deberá eliminarse cada uno de los alimentos que componen el platillo de manera individual. Se recomienda la eliminación de cada alimento por dos semanas y después reintroducir o regresar a consumo anterior para evaluar el efecto (prueba de reto).

- **Fase 3 de personalización.** Es un proceso en el que se avalúa de forma individual la cantidad “tolerada” de los alimentos detectados como “detonantes” de síntomas e incluso el tipo de preparaciones.

Otros alimentos que pueden desencadenar síntomas y que no necesariamente forman parte de dieta sin FODMAPs, pero que han demostrado relacionarse con síntomas para personas con intestino irritable, son:

- **Alimentos con alto contenido de histaminas.** Alimentos fermentados, alcohol, pepinillos, nueces, frijoles, productos cárnicos ahumados y enlatados, quesos madurados, vinagre, frutas cítricas.
- **Alimentos que promueven la liberación de histamina.** Papaya, plátano, chocolate, jitomate, nueces, frijoles, aditivos, sulfitos, benzoatos, glutamatos, germinado de trigo, levaduras, colorantes alimentarios.
- **Alimentos generadores de gas.** Leguminosas (frijoles, lentejas, garbanzos, habas, etc), col de Bruselas, col, germinados, cebolla, apio, harinas refinadas. En general, se caracterizan por su alto contenido de galactanos.
- **Alimentos con alto contenido de almidón resistente (no digerible).** Papas frías o recalentadas, pan, productos de derivados de cereales que contienen almidón modificado (pasteles, panqués, bizcochos, entre otros).
- **Alimentos con efecto irritante.** Alcohol, chiles en vinagre, glutamato monosódico, salmueras, comida picante, altamente especiada y condimentada.

Dieta modificada en contenido de fibra

La fibra dietética se clasifica según su solubilidad, viscosidad y capacidad para fermentarse. Un mismo alimento puede contener cantidades variables de diferentes tipos de fibra y se recomienda que diariamente se consuma fibra soluble e insoluble, viscosa y fermentable porque estas propiedades fisicoquímicas sustentan sus funciones en el organismo. A muy grandes rasgos:

- **Fibra soluble:** absorbe agua y forma un gel en el intestino. Entre sus principales beneficios están: ayuda a reducir las concentraciones de colesterol en sangre y las de glucosa. Ejemplos de fuentes: avena, manzanas, legumbres y cítricos.
- **Fibra insoluble:** aumenta el volumen de las heces y favorece el tránsito intestinal. Entre sus principales beneficios se encuentra su apoyo

a la regularidad intestinal, disminución del estreñimiento y prevención de hemorroides. Ejemplos de fuentes: salvado de trigo, *psyllum*, cereales integrales, verduras y frutas con piel.

- **Fibra viscosa:** forma un gel espeso en la vía digestiva. Entre sus principales beneficios están: modular la digestión y proporcionar sensación de saciedad, además de apoyar el mantenimiento de concentraciones de glucosa y colesterol en sangre. Ejemplos de fuentes: avena, cebada, legumbres y frutas como ciruelas.
- **Fibra fermentable:** altamente fermentada por las bacterias intestinales. Suelen tener un efecto bifidogénico que apoya el incremento en abundancia y diversidad de la microbiota intestinal. Ejemplos de fuentes: alimentos ricos en inulina, como alcachofas y ajo.

Habrán enfermedades específicas que ameriten modificar un tipo de fibra en especial (por ejemplo, preferir la fibra soluble en el intestino irritable). Los siguientes tipos de dietas, delimitan la cantidad de fibra total por día, que deberá ser satisfecha con la suma de los diferentes tipos de fibra.

Dieta con alto contenido de fibra

La recomendación general para el consumo de fibra por día está en relación directa con el consumo de kilocalorías totales y la edad:

- A partir del año: 14 g por cada 1000 kilocalorías o mediante la regla de “5 + la edad”, por ejemplo, para un niño de 3 años puede ser 3+5 = 8 g/día
- De 19 a 50 años y con dieta promedio de 2000 kcal: 25 a 32 g/día para la mujer y de 30-35 g/día para el hombre.
- Mujer embarazada o lactando: 28-29 g/día para la mujer embarazada
- Mayor de 51 años: 21 g/día para la mujer y 30 g/día para el hombre.

Para alcanzar una dieta alta en fibra deberán incluirse: cereales de grano entero, leguminosas, frutas, verduras y frutos secos, acompañados de abundante consumo de líquidos (2 a 3 litros al día) y de actividad física. El departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) entre sus recomendaciones principales indica un consumo de entre 6 y 11 porciones de cereales y derivados por día, 2 porciones de fruta y de 2 a 4 porciones de verdura al día, aproximadamente (**Cuadro 19.6**). Las dietas con más de 50 gramos de fibra no demuestran beneficios adicionales. La tolerancia es individual y puede incrementar conforme se vaya adaptando el intestino.

Cuadro 19.6. Alimentos con alto, buen y bajo contenido de fibra. Alimentos sin fibra.

Alimentos con alto contenido de fibra con más de 5 g por porción			
Verduras (No aplica)	Cereales	Frutas	Leguminosas
	<ul style="list-style-type: none"> • Salvado de trigo • Fibra • Harina de centeno • Hojuelas de avena • Hojuelas de trigo integral • Salvado de maíz • Tortilla de nopal • Maíz palomero 	<ul style="list-style-type: none"> • Arándano • Frambuesa • Grosella • Guanábana • Guayaba • Maracuyá • Moras • Pera • Tuna 	<ul style="list-style-type: none"> • Alubias • Frijol • Garbanzo • Haba seca cruda • Lentejas cocidas-crudas • Soya texturizada
Alimentos con buen contenido de fibra >2.5 g/porción o 100 g			
Verduras	Cereales	Frutas	Leguminosas
<ul style="list-style-type: none"> • Acelga cruda • Alcachofa cocida • Apio • Brócoli • Col • Coliflor • Cilantro picado crudo • Espárragos • Espinacas • Jícama • Lechuga • Nopal 	<ul style="list-style-type: none"> • Avena integral • Cereal de avena • Palomitas • Papa • Cereales integrales • Elote 	<ul style="list-style-type: none"> • Arándano • Carambolo • Chagua • Chabacano • Chicozapote • Durazno • Fresa • Naranja • Kiwi • Mamey • Manzana • Papaya 	<ul style="list-style-type: none"> • Alubia enlatada guisada • Haba seca cocida • Haba de lima • Soya cocida
Alimentos con bajo contenido de fibra <2 g/porción o 100 g			
Verduras	Cereales	Frutas	Leguminosas
<ul style="list-style-type: none"> • Berros • Calabacita • Cebolla • Champiñón • Chayote • Ejotes • Flor de calabaza • Jitomate • Pimiento • Verdolaga • Zanahoria • Pepino con cáscara 	<ul style="list-style-type: none"> • Amaranto • Arroz • Baguette • Bolillo • Camote • Pastas no integrales • Granola • Papa • Tortilla de maíz • Pan dulce 	<ul style="list-style-type: none"> • Caña • Durazno • Higo • Jugo de naranja natural • Jugo de mandarina natural • Mango • Melón • Pasas • Piña • Plátano • Sandía • Tamarindo • Toronja • Uva 	<ul style="list-style-type: none"> • Harina de frijol • Harina de lenteja • Harina de haba • Chicharo seco • Harina de garbanzo
Alimentos sin contenido de fibra			
<ul style="list-style-type: none"> • Leche, huevo, carnes, pescados y mariscos, azúcar y grasas 			

Fuente: Pérez LA, Palacios GB, Castro BA, Flores GI. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 4 ed. Ciudad de México: Fomento de Nutrición y Salud, 2014.

Para su implementación se recomienda:

- Incrementar el consumo de fibra de manera gradual (5 a 10 gramos en un día y durante 1 a 2 semanas para luego incrementar).
- Mantener el consumo para adaptarlo al aparato gastrointestinal.

Dieta con bajo contenido de fibra, baja en residuo

Se indica en pacientes con padecimientos inflamatorios gastrointestinales o como preparación para estudios, como la colonoscopia. Incluye frutas y verduras cocidas sin cáscara, alimentos con semillas pequeñas, no se incluyen cereales integrales o leguminosas. El consumo de fibra se restringe a menos de 10 a 15 gramos al día.

Alimentos a evitar o no recomendados

Verduras

- Las consideradas frescas, congeladas, deshidratadas o en conserva; crudas, cocidas o confitadas.
- Las verduras como los pepinillos, alcaparras, ajo, cebollas, chayotes.

Leguminosas

- Las leguminosas: Frijol, lentejas, garbanzos, habas, alubias.

Frutas y oleaginosas

- Fresca congelada o en conserva; cruda, cocida o confitada, o en jarabe.
- Secas: uvas, dátiles, higos, ciruelas, chabacanos.
- Oleaginosas: nuez, avellanas, almendras, cacahuates, aguacates.
- Mermeladas, compotas, crema de nuez.
- Pasteles y galletas que contengan: chocolate de avellana, pasas, pastel de pasas, tartas de frutas, yogurt con pedazos de fruta.

Cereales

- *Todos los cereales completos y sus derivados:* arroz completo, harinas completas, copos de avena, cereales inflados.

Alimentos permitidos-sugeridos

- Todas las leches, productos lácteos y quesos.
- Todas las carnes y embutidos, pescados y crustáceos, huevos en todas sus formas.
- Papas en cualquiera de sus formas.

- Arroz blanco, pastas, sémola, harinas blancas, maicena, tapioca.
- Pan blanco, tostado
- Mantequilla, aceite, margarina, salsa, crema fresca, mayonesa.
- Helado de frutas, miel, dulces, caramelo, chocolate.
- Nieves (sin frutas), merengues.
- Bebidas: todas las aguas, café, té, tisana, jugos de frutas, jarabe de fruta, sopa de verduras, pastas finas o tapioca.

Para mejorar el sabor de algunos platos, pueden agregarse, sin abusar:

- Sal
- Especias: curry, paprika, mejorana, pimienta
- Hierbas aromáticas: tomillo, estragón, perifollo, perejil, ajedrea, cebollino, punta de ajo
- Mostaza

Nota: la dieta pobre en residuos o muy baja en fibra solo debe indicarse a pacientes con brotes de colitis orgánica (enfermedad inflamatoria intestinal), diarrea aguda, o como parte del proceso de preparación para colonoscopia y jamás en el curso del síndrome de intestino irritable.

Patrón de alimentación basado en plantas

Este patrón de alimentación se basa, principalmente, en disminuir el consumo de alimentos de origen animal y sus derivados. La motivación para llevarlo suele ser muy diversa: sustentabilidad del planeta, valores personales, tratamiento o la prevención de ciertas enfermedades crónicas. En este patrón se consideran desde la dieta de la milpa hasta la dieta vegana, que consisten en diferentes niveles de restricción de alimentos de origen animal. Si bien la adopción de una dieta vegetariana puede ocasionar una reducción en la ingesta de ciertos nutrientes, las deficiencias pueden prevenirse con una dieta debidamente planificada que incluya granos-cereales, leguminosas: soya, frijoles, habas y lentejas; incluir oleaginosas: nueces y semillas, verduras y frutas.

Dieta de la milpa. Hace referencia al reconocimiento de la importancia que tienen alimentos que forman parte de la producción nacional: maíz, frijol, chile y calabaza (milpa) con aporte en varios compuestos bioactivos, además de vitaminas, minerales con influencia en la disminución del proceso inflamatorio de las enfermedades hepáticas que se han reconocido como un patrón de dieta adecuado para pacientes con enfermedad renal.

A diferencia de la dieta de la milpa, para las siguientes dietas deberán prevenirse y monitorearse las deficiencias probables, ácidos grasos omega-3, hierro, zinc, calcio, vitamina D, vitamina B₁₂ y yodo; estas variantes de dietas basadas en plantas incluyen:

- **Dieta vegana.** Excluye cualquier tipo de alimento de origen animal, inclusive la miel. Una de las variantes de la dieta vegana es la que, adicionalmente, desde un 75 a 100% de los alimentos son crudos (no cocidos) y se basa en vegetales frescos, verduras frescas, nueces, semillas y germinados.
- **Dieta vegetariana.** Pueden o no incluir huevo, queso, leche y derivados.
- **Dieta ovolacto-vegetariana.** Incluye huevo, queso, productos lácteos como alimentos de origen animal.
- **Dieta lactovegetariana.** Solo incluye lácteos y derivados como alimentos de origen animal.
- **Dieta flexitariana.** Patrón dietario en el que se incluye pescado y carne de forma ocasional dentro de una dieta vegetariana (más de una vez al mes, pero menos de una por semana). Se cuenta con evidencia de beneficios a la salud para enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Chron, pérdida de peso, cáncer y diabetes mellitus.

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica tiene su origen en la década de 1920, como parte del tratamiento para la disminución de convulsiones por epilepsia, fue perdiendo popularidad gracias a que el tratamiento farmacológico para la enfermedad avanzó. Es una dieta alta en grasa y muy baja en hidratos de carbono, con bajo aporte de proteína. La relación entre grasa en comparación con carbohidratos más proteínas es de 4:1 o 3:1. En la que casi el 90% de las calorías son de grasa, 8% son derivadas de proteína y solo 2% de carbohidratos. Su resultado se basa en el consumo de cuerpos cetónicos como fuente de energía en lugar de glucosa. En la actualidad, su indicación se ha retomado y se cuenta con evidencia para el tratamiento de Alzheimer, Parkinson, glaucoma e incluso para cáncer. Se ha vuelto popular para control de peso con diversas variantes donde el aporte de grasa representa más del 50% de calorías totales. Esta diversidad en la definición de los estudios publicados complica el análisis de sus beneficios. Si bien puede resultar en tratamientos exitosos, su consumo no es inocuo; los posibles efectos adversos reportados son variables y van desde deshidratación, hipoglucemia, acidosis leve, náuseas, mareos, hipercalcemia y aciduria, hipoproteinemia hasta complicaciones

pancreáticas, hepáticas, óseas y musculares. Es por ello importante que sea vigilada por un profesional de la salud. Existen ya alimentos disponibles comercialmente destinados para su uso con buen sabor y palatabilidad.

De acuerdo con la evidencia, las ventajas de la dieta cetogénica son la saciedad, lo que puede disminuir la ingesta energética, no afecta el perfil lipídico e incluso puede ayudar a mejorarlo, mientras sus desventajas son la limitación de la ingesta de vitaminas, minerales y fibra, que son muy importantes para el funcionamiento correcto del organismo, efectos adversos como estreñimiento, halitosis, diarrea, astenia, calambres. Su seguimiento y apego a este tipo de dieta, no es más fácil y requiere tener cierta preparación y conocimiento de la composición de los alimentos para no ingerir más hidratos de carbono de los permitidos. No todas las personas pueden recurrir a este tipo de dietas porque quienes tienen enfermedades cardíacas o del hígado tienen mayores riesgos. Su prescripción requiere amplio conocimiento y supervisión por parte del equipo multidisciplinario y de la nutrición.

Dieta de ayuno intermitente

Este patrón de dieta consiste en periodos en donde las personas restringen su consumo de energía por completo o a un nivel mínimo por periodos considerables, que van desde 16 a 48 horas intercalados con periodos de consumo normal de energía de forma recurrente. Existen muchas modalidades en su implementación, que van desde consumir 500-700 kcal por 2 días consecutivos seguidos de consumo normal; hasta restringir por completo el consumo de alimentos 1 o 2 días cada cierto periodo de tiempo, etc. En los ensayos clínicos controlados, lo más frecuentemente reportado es llevar a cabo una restricción de energía del 60-75% (500-800 kcal) en días alternos o 2 días consecutivos por semana. La mayoría de los estudios tienen como objetivo la disminución del peso corporal o el control de parámetros metabólicos en pacientes con Diabetes o síndrome metabólico. Hay resultados prometedores para enfermedades degenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington gracias a una posible reducción en marcadores de inflamación celular.

Patrón de alimentación mediterráneo

Patrón de dieta en el que se recomienda una gran variedad de verduras, cereales integrales, frutos secos (nueces y semillas), leguminosas, hierbas y especias para sazonar: ajo, cebolla y hierbas aromáticas. Se recomienda el consumo de lácteos bajos en grasa y entre la carne, se prefiere el consumo de pescado,

carnes blancas (pollo, aves) cocinadas con aceite de oliva y el consumo de frutas frescas con moderado consumo de alcohol (**Cuadro 19.7**). Se restringe el consumo de carnes rojas y de azúcares. Se ha correlacionado con prevención de la enfermedad por hígado graso de origen no alcohólico, enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama, cáncer colorrectal, obesidad y deterioro cognitivo. Algunos ensayos clínicos aleatorizados cruzados han demostrado que la dieta mediterránea, en comparación con una dieta alta en carbohidratos-baja en grasa, mejora la sensibilidad a la insulina y esteatosis hepática, incluso en ausencia de pérdida de peso.

Dieta baja en grasas (modificada en grasas)

Incluye alimentos con pocas grasas o aceites. Los lípidos de la dieta son menores a 20 a 25% de las calorías totales y las grasas saturadas representan menos de 8-10% del gasto energético total. La cantidad de colesterol puede ser menor a 100 mg/1000 kcal. Consiste en suprimir las grasas ordinarias de condimento, saturadas o no saturadas y prohibir alimentos ricos en grasas. En esta dieta, indicada en caso de mala digestión lipídica aislada o predominante (insuficiencia pancreática, insuficiencia en sales biliares conjugadas) u obstrucción linfática. Puede ser recomendable acompañar este tipo de dieta con un suplemento de vitaminas liposolubles. Una buena opción para complementar el contenido de grasa son los triglicéridos de cadena media en lugar de los de cadena larga, que se absorben incluso en carencia de enzimas pancreáticas o en sales biliares y siguen la vía portal.

Cuadro 19.7. Recomendaciones de dieta mediterránea.

Incluir	Evitar
<ul style="list-style-type: none"> • Verduras: 3-5 raciones al día • Frutas: 2 a máximo 4 raciones al día • Nueces y semillas oleaginosas: 4 raciones a la semana • Yogurt • Aceite de oliva • Pescados grasos: al menos 100 g 2 veces a la semana • Leguminosas: 4 veces a la semana • Lácteos bajos en grasa • Vino (menos de 1 copa al día) • Café (1-2 tazas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Comida rápida • Porciones excesivas de alimentos • Alimentos con alta densidad energética y baja densidad en micronutrientos (pasteles, helados, botanas, galletas) • Papas fritas • Refrescos y bebidas azucaradas • Evitar jarabe con alto contenido de fructosa • Carnes rojas (>300 g a la semana/sem) • Carnes procesadas (>2 veces a la semana) • Sal refinada

- Restricción de los alimentos ricos en grasas:
- Mantequilla, margarina, mayonesa, manteca.
- Leche entera y semidescremada, productos lácteos con leche entera, crema fresca, queso doble o triple crema.
- Carnes grasosas y pescados.
- Embutidos, excepto el jamón desgrasado.
- Frutas oleaginosas (nuez, avellanas, aceitunas, aguacates).
- Platos fritos cocinados con grasas tradicionales, papas fritas.
- Galletas grasosas, pasteles secos ricos en grasas (tipo bretón), pan vienés.
- Chocolate, caramelos y flancos en exceso.
- Limitación cuantitativa de los alimentos autorizados, pero relativamente ricos en grasas:
- Carnes y equivalentes. Quesos.
- Reemplazo de las grasas suprimidas por aceites y margarinas ricas en triglicéridos de cadena media.

Bien entendido, paralelamente a sus prescripciones es importante dar consejos culinarios al buen seguimiento de la dieta.

Recomendaciones dietéticas para enfermedades específicas

Derivado de una amplia revisión y consenso en junio de 2023 se estableció una nueva nomenclatura para la esteatosis hepática de origen no alcohólico por esteatosis hepática metabólica (MASLD).

Recomendaciones para paciente con esteatosis hepática metabólica

Lograr y mantener un peso saludable.

- En sobrepeso y obesidad: disminuir del 7-10% del peso corporal actual en un periodo de 6-12 meses.
- Disminuir el consumo de energía (400-500 kcal/día) y mejorar el control de la ingestión total de alimentos.
- Proteína: 20% del gasto energético total. En desnutrición o con hígado graso por alcohol puede ser necesaria la administración de 1.5-2 g/kg/día.
- Hidratos de carbono: 40-50% del Ggasto energético total. Promover el consumo de hidratos de carbono complejos y de granos enteros. Preferir que provengan de fuentes altas en fibra y limitar el consumo de frutas a no mayor a 2 a 3 porciones al día.

- Fibra: 25 a 30 al día.
- Lípidos: 30 a 35% del gasto energético total. Si la dieta es baja en carbohidratos hasta un 40%, de los cuales considerar: ácidos grasos saturados menos de 7% de la energía total, grasa trans menos de 1%.
- Es recomendación fuerte que las modificaciones de estilo de vida, específicamente pérdida de peso y ejercicio, sean el tratamiento de primera línea, e idealmente, conservarse a largo plazo.
- Está demostrado que existe una relación inversa entre el consumo moderado de café regular sin endulzar y la fibrosis hepática.
- El consumo de 2 a 3 tazas de café al día podría disminuir el avance de la esteatosis a fibrosis. Se ha visto que el té verde es fuente importante de catequinas polifenólicas que tienen un efecto antioxidante, antiinflamatorio y actividad hipolipemiante.
- Los suplementos de vitamina E se recomienda actualmente como la farmacoterapia solamente en pacientes no diabéticos. No se recomienda indicar vitamina E en pacientes con diabetes, cirrosis, o individuos con cirrosis criptogénica.
- En pacientes con deficiencia de vitamina D: suplementar a dosis de 600-800 UI/día por 8 a 12 semanas.
- Evitar productos ultraprocesados con grasas trans y jarabe de maíz alto en fructuosa, por ejemplo, panes, galletas, jugos, refresco, donas, etc.
- Supervisar el peso de forma regular.
- Evitar el exceso de sodio.
- Evitar fumar (sobre todo en ayuno).
- Acostarse si es necesario media hora después de comer.
- No consumir azúcar o productos azucarados en gran cantidad y de manera aislada.
- Verificar regularmente la salud bucal, por ejemplo los dientes y encías.
- Supervisar el peso de forma regular.

Soluciones para rehidratación oral (diarrea)

La deshidratación es consecuencia de pérdidas de agua y electrólitos por las heces. Los organismos internacionales han delimitado que las personas con algún grado de deshidratación (leve a moderada) o en riesgo de deshidratación por enfermedades diarreicas pueden recibir soluciones de rehidratación oral y zinc que cumplan con las siguientes características:

- Osmolaridad reducida (200-300 mOsm/L).
- Tener una relación sodio: glucosa preferentemente 1:1.
- Sodio: en un rango de 60-90 meq/L.
- Potasio: en un rango de 15-25 meq/L.
- Cloruro: en un rango de 50-80 mmol/L.
- Acompañadas de zinc.

Cantidad de solución de rehidratación necesaria (dosis)

En los recién nacidos (hasta los seis meses) alentar que la madre siga amamantando a su hijo, además de la solución de rehidratación oral.

En el caso de niños con algún grado de deshidratación deben pesarse sin ropa para facilitar el cálculo de sus necesidades hídricas. Si el pesaje no es posible, puede usarse la edad del niño para calcular su peso o dar la cantidad con base en la edad.

- Para déficit hídrico como porcentaje corporal menos de 5% del peso, más o menos 50 mL/kg.
- Para déficit hídrico como porcentaje corporal 5-10% del peso, más o menos 50-100 mL.
- Para déficit hídrico como porcentaje corporal mayor de 10% del peso, más o menos 100 mL/kg.
- Para calcular la cantidad aproximada de consumo de solución de rehidratación oral las primeras cuatro horas puede utilizarse el peso corporal o la edad. **Cuadro 19.8**
- La edad del paciente sólo se utiliza cuando se desconoce el peso.

Recomendaciones para operaciones a nivel gástrico

Consejos generales

Fracccionar los periodos de alimentación en 6 a 8 pequeñas comidas.

- Establecer horarios regulares para los tiempos de alimentación.
- Comer despacio.
- Destinar tiempo suficiente para lograr una masticación adecuada de los alimentos.
- Distribuir un mayor consumo de agua entre comidas y pocas porciones con las comidas.
- Evitar el consumo el café o de té fuerte como el negro o verde.

Cuadro 19.8. Cantidad de solución de rehidratación necesaria (dosis).

Edad	Menos de 4 meses	4-11 meses	12-23 meses	2-4 años	5-14 años	15 años o más
Peso	Menor a 5 kg	5-7.9 kg	8-10.9 kg	11-15.9 kg	16-29.9 kg	Más de 30 kg
Mililitros	200-400	400-600	600-800	800-1200	1200-2200	2200-4000

- La cantidad aproximada de solución de rehidratación requerida (en mL) también puede calcularse multiplicando el peso del paciente en kg por 75-100 mL, en dosis fraccionadas cada 30 minutos durante 4 horas.
- Si el paciente tiene vómito, esperar 10 minutos e intentar la hidratación oral, más lentamente.
- Si la tolera, sin datos de distensión, vómito y bebe con avidez, indicar la misma dosis con mayor frecuencia, sin esperar que trascurren los 30 minutos.
- Evaluar la tolerancia cada hora. Si el paciente empeora pasar a soluciones intravenosas, si mejora dar líquidos claros, bebidas a base de almidón de arroz o soluciones de rehidratación con menos sodio.
- El consumo de refrescos o jugos embotellados no es la medida más adecuada para la rehidratación oral, por esto deben evitarse en niños menores de dos años porque pueden empeorar el cuadro diarreico debido a su carga osmótica.
- Existe alguna evidencia que sugiere evitar el consumo de alimentos muy salados, alimentos fritos o altos en grasa, menta, ajo, cebolla, chile, frutas cítricas, alimentos muy condimentados, productos a base de jitomate y bebidas carbonatadas y alcohólicas. Es necesario individualizar las recomendaciones pues cada paciente tiene condiciones diferentes y desencadenantes distintos. Existe evidencia limitada que sugiere evitar la ingesta de café y bebidas alcohólicas.
- En caso de disfagia preferir alimentos que formen un bolo semisólido. Pueden considerarse los espesantes, como harinas de cereal, malto-dextrina y los espesantes especializados.
- Existe evidencia limitada acerca de la utilidad de la goma de mascar baja en calorías, entre 30 minutos y 1 hora después de la comida, para disminuir el reflujo al promover la salivación al neutralizar el ácido estomacal.
- Evitar el ejercicio posterior a las comidas abundantes. Esperar al menos dos horas después de comer para realizar cualquier actividad.
- Evitar el tabaquismo y promover la adecuada cantidad y calidad de horas de sueño.

Recomendaciones alimentarias para personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico

Si el paciente tiene obesidad o sobrepeso tratar de alcanzar un peso saludable.

- Comer pequeñas cantidades de alimento y de manera más frecuente (5 a 6 comidas pequeñas al día).
- Evitar comidas abundantes por la noche.
- Evitar periodos prolongados de ayuno. Desayunar diariamente.
- Preferir el consumo de líquidos 30 minutos antes de la comida y luego 1.5 h después de comer.
- Alimentos recomendables y no recomendables:
 - Evitar el consumo excesivo de azúcares concentrados y harinas refinadas.
 - Evitar el consumo excesivo de grasas, alimentos muy condimentados o ricos en glutamato monosódico.

Recomendaciones alimentarias para personas con gastritis

Las recomendaciones dietéticas deben ajustarse a los síntomas de cada paciente.

- Si la gastritis es consecuencia de *H. pylori* fomentar el aporte de alimentos ricos en vitamina B₁₂, hierro y calcio.
- Ingerir cantidades pequeñas y frecuentes porque son mejor toleradas.
- Evitar las comidas abundantes, en particular antes de ir a dormir.

Alimentos recomendables y no recomendables

Recomendar alimentos con alto contenido de vitamina B₁₂ (proteínas de alto valor biológico: hígado, pescado, pollo, huevo, y productos enriquecidos, leche de soya), hierro y calcio.

- En caso de anemia por deficiencia de ácido fólico, recomendar el consumo de: frutas cítricas y verduras de hoja verde crudas diariamente, pescado, leguminosas, granos enteros, alimentos enriquecidos, como: panes, harinas, maíz, arroz, fideo, macarrones.
- Identificar alimentos que desencadenan los síntomas y evitarlos. Se han identificado como “alimentos gatillo” los de alto contenido de sodio, glutamato monosódico, nitratos, azúcares concentrados o grasa.
- Evitar alimentos que aumentan la secreción de ácido o causan irritación directa a la mucosa: pimienta negra y roja, alcohol.
- Algunas bebidas, como el té negro, refrescos y bebidas energizantes poseen alta concentración de azúcares, conservadores, teobromina. Estos ingredientes pueden incrementar la secreción de ácido por el estómago y empeorar las manifestaciones de la gastritis.
- Evitar el consumo excesivo de grasa porque retarda el vaciamiento gástrico.
- Evitar la ingesta de leche entera y crema porque aumenta la secreción de gastrina o pepsina.
- Evitar los jugos cítricos únicamente si producen molestias.

Recomendaciones alimentarias para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

5 a 6 comidas al día.

- Promover una dieta saludable. Durante etapas de remisión es preciso recomendar una dieta completa, equilibrada y suficiente con gran variedad de frutas y verduras; productos de origen animal, pescado, aceite de origen vegetal, leguminosas y cereales integrales.
- Debido a su contenido de calcio y vitaminas liposolubles, el consumo de lácteos es recomendable para este tipo de pacientes, excepto en el caso de intolerancia. Puede recomendarse la sustitución por productos fermentados como: queso, yogurt si es que se toleran mejor. Sólo limitar el consumo de lácteos y de cualquier otro alimento durante los brotes de enfermedad activa, si dicho alimento clara y reiteradamente aumenta la diarrea, flatulencia y calambres abdominales.

Alimentos recomendables

Frutas y verduras frescas.

- Carnes magras como fuente de proteína.
- Alimentos con alto contenido de omega 3: atún, salmón, trucha, preferir esta fuente de proteína (disminuir el consumo de carne roja).
- Aceite de oliva.
- Papa, arroz blanco.
- Lácteos descremados: alto contenido de calcio.

Alimentos no recomendables

En caso de ser necesaria la restricción de fibra insoluble, evitar: nueces, semillas, leguminosas, granos gruesos enteros, cereales integrales.

- Azúcares refinados.
- Grasa saturada/trans.

Intolerancias

Algunos alimentos frecuentemente evitados por los pacientes con enfermedad de intestino irritable son: cereales (trigo, gluten, maíz), lácteos y levaduras.

Existe evidencia suficientemente sustentable para indicar fórmulas de alimentación especializada polimérica (Ensure®, Ensure® Clinical) como complementos orales en caso de inflamación intestinal persistente (pacientes dependientes de esteroides).

- En caso de síntomas obstructivos debe recomendarse una dieta líquida polimérica, semi-elemental o elemental. Si se demuestra la obstrucción o el íleo paralítico debe indicarse ayuno.
- Enfermedad activa: dieta baja en fibra insoluble (cereales integrales, espárragos, etc.) o una dieta baja en fibra, residuo a tolerancia del paciente
- En pacientes tratados con corticoesteroides por más de 2 meses es recomendable indicar vitamina D (800 UI/d) y calcio (1 g/d). Vitamina B₁₂ y liposolubles (A,D,E,K), en casos de deficiencia.

Recomendaciones para el paciente con cirrosis hepática

Proteína: evitar dietas hipoproteicas. El aporte de proteína para un adulto promedio es de 1.2 g/kg de peso por día de AACR (aminoácidos de cadena ramificada) está recomendado por expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática resistente al tratamiento estándar (antibióticos y lactulosa).³⁷

Fibra: una dieta alta en fibra evita la constipación, se ha encontrado que un consumo diario de 30 a 40

g/d de fibra vegetal evita el estreñimiento asociado a encefalopatía.

Líquidos: se recomienda calcular 1 mL/kcal/día o 30 a 40 mL/kg/día. La restricción de líquidos a 1-1.5 litros por día, se da en caso de hiponatremia (menos de 125 mEq/L) y no se recomienda en caso de hipovolemia.

Sodio: la restricción de sodio no es rutinaria. En ascitis leve: menos de 2 g al día de sodio (87 mmol/d) o menos de 6 g al día de sal. En ascitis severa restringir a 1.2 g de sodio (44-87 mmol/d). En hospitalización puede requerirse una restricción severa de sodio de 0.5 a 1 gramo al día.

Micronutrientes: satisfacer la ingesta diaria recomendada y considerar la suplementación en pacientes sin signos de deficiencia. Algunas de las frecuentemente encontradas son:

- De vitamina B1 (100 mg): se recomienda suplementar para evitar síndrome de realimentación en pacientes con desnutrición o alcoholismo.
- Deficiencia de zinc: se recomienda suplementar con 220 mg de sulfato de zinc vía oral al día por menos de 6 meses (equivalentes a 50 mg de zinc elemental) ha demostrado disminuir alteraciones del gusto, olfato y calambres musculares en cirrosis.
- Deficiencia vitamina A (menos de 1.05 mcmol/L): 100.000-200.000 UI cada 4 semanas. 40 ó de 10,000 a 25,000 UI 3 veces a la semana durante 4 a 12 semanas.
- Deficiencia de magnesio (menos de 1.7 mg/L) se recomiendan entre 2-6 gramos de sulfato de magnesio por vía oral (equivalente a 300 a 400 mg elemental).
- Prevención de deficiencia de vitamina D: suplementar con 1600-2000 UI de vitamina D2 o D3 más 1200 a 1500 mg de calcio.
- Deficiencia de vitamina D ya establecida (menos de 20 ng/dL de 25-OH-D) suplementar 6000 UI/día por 8 semanas y en fase de mantenimiento 1500-2000 UI/día.
- Colestasis: suplementar con Ca 1200 a 1500 mg/d y vitamina D 400 a 800 UI/d. El exceso de cobre y manganeso debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática colestásica.
- En alcoholismo: suplementar con 1 g de ácido fólico, 100 mg de vitaminas B₁.
- En enfermedad hepática grave con esteatorrea de más de 10 g/d o colestasis: suplementar vitaminas liposolubles (A,D,E,K) y triglicéridos de cadena media ó TCM (1 cucharada 3 a 4 veces al día).

- En hepatitis C tratados con Interferon alfa y ribavirina el uso de complejo B, hierro y vitaminas antioxidantes (1 g de vitamina C y 800 UI de vitamina E) retrasa la aparición de la anemia asociada al tratamiento.

Recomendaciones de alimentación y estilo de vida saludable

Distribuir el consumo en 5 a 7 comidas al día, con una colación nocturna.

- Evitar los ayunos prolongados. No pasar más de 6 horas sin consumir algún alimento.
- Evitar comidas abundantes porque incrementan la presión portal.
- Sustituir el consumo de sal por especias sin sal para resaltar el sabor de los alimentos.
- En caso de várices esofágicas o gástricas debe indicarse una dieta suave. Indicar sobre todo en los primeros días posteriores a la ligadura, a fin de disminuir el riesgo de sangrado.
- El consumo de café se ha asociado a reducción en fatiga asociada con la enfermedad hepática. Se recomienda limitar consumo 1-2 tazas al día.
- Es frecuente la indicación de prebióticos como la lactulosa para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática. La evidencia sugiere que los simbióticos son capaces de revertir la encefalopatía hepática mínima, gracias a que reducen el amonio plasmático y promueven la reversión de la encefalopatía.
- Indicar complementos orales cuando los pacientes cubran menos del 60 a 70% de sus requerimientos por medio de alimentos (por anorexia, náusea, saciedad temprana) o tengan riesgo de malnutrición (pérdida de peso). Pueden indicarse fórmulas densamente energéticas, como la colación nocturna. En pacientes con encefalopatía preferir alimentos provenientes de fuentes de aminoácidos de cadena ramificada y evitar los aminoácidos aromáticos o los complementos orales con aminoácidos de cadena ramificada. **Cuadros 19.9**

Consideraciones generales

La prescripción deberá ir acompañada de un criterio clínico y recomendaciones nutricionales individualizadas y, por ende, una terapia dietética que cumpla la preservación de consumo energético y de los principales macronutrientes. Para evaluar la efectividad de cada intervención se recomienda un plan de monitoreo. La sostenibilidad en el diseño de

Cuadro 19.9. Fuentes de aminoácidos de cadena ramificada (AaCR) y aminoácidos aromáticos (AaA).

Aminoácido AaCR	Fuente
Leucina	Carne roja, lácteos, nueces, frijol, arroz integral, soya proteína de trigo
Isoleucina	Carne roja, pollo, huevo, pescado, almendras, proteína de soya, garbanzo, lenteja, trigo
Valina	Carne roja, lácteos, proteína de soya, granos, cacahuates y hongos
Aminoácidos AaA	Fuente
Fenilalanina	Cacahuates, productos lácteos, pollo, pescado, soya
Tirosina	Productos lácteos, carne, pescado, trigo, avena
Triptófano	Atún, semillas, huevo, productos lácteos, pavo

las dietas es un aspecto de creciente relevancia en la actualidad. Más allá de la mera consideración nutricional se reconoce que las elecciones alimentarias también deben incluir dimensiones económicas, socioculturales y medioambientales para transitar hacia dietas y sistemas alimentarios más sostenibles.

Resumen de las principales dietas

1. Dietas modificadas en consistencia y composición

Dieta de líquidos claros

Dieta de líquidos generales

Dieta suave

Dieta blanda o modificada en condimentos

2. Dietas modificadas en textura y espesor

3. Dietas modificadas en composición o contenido nutrimental

Dieta sin gluten, libre de gluten

Dieta baja en lactosa

Dieta restringida en FODMAPS

Dietas modificadas en contenido de fibra

4. Patrón de alimentación basado en plantas y sus variantes

Dieta de la milpa

Dieta vegana

Dieta vegetariana

Dieta ovolacto-vegetariana

Dieta lactovegetariana

Dieta flexitariana

5. Dieta cetogénica

6. Dieta con ayuno intermitente

7. Patrón de alimentación mediterránea

8. Recomendaciones dietéticas para enfermedades específicas

Recomendaciones para paciente esteatosis hepática metabólica

Recomendaciones para operaciones a nivel gástrico

Uso de soluciones para rehidratación oral (diarrea)

Recomendaciones alimentarias para personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico

Recomendaciones alimentarias para personas con gastritis

Recomendaciones alimentarias para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Recomendaciones para el paciente con cirrosis hepática

Consideraciones generales

Bibliografía

1. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 1970-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.025>
2. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the American Dietetic Association: Health Implications of Dietary Fiber. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (10): 1716-31.
3. Adam L. Hartman and Eileen P. G. Vining. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, 2007; 48: No. 1
4. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):325-36.
5. Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:481893.
6. Barrera F, George J. The Role of Diet and Nutritional Intervention for the Management of Patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. 2014;18: 911-12. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.009>
7. Barrett J, Gibson P. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAP or food chemicals? *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5: 261-268.
8. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional Deficiencies in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Mar 2007;36(1): 93-108.
9. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements* 2010; 27: 1-27. PMID: 20186234

10. Cabré E. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp.* 2007;22(Supl2):65-73.
11. Carvalhana S, Verdelho-Machado M, Cortez-Pinto H. Improving dietary patterns in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 468-73. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283566614>
12. Ciarán PK, Farrel FR. Celiac Disease and Refractory Celiac Disease In: Feldman M, Lawrence F, Lawrence J. Brandt, editors. *Gastrointestinal and liver disease, USA: Elsevier;* 2010; 1797-1819.
13. Corrado R, Torres D, Harrison S. Review of Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med Clin N Am.* 2014;98:55-72.
14. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. *World J Gastroenterol.* Mar 14, 2014; 20(10): 2499-2514.
15. Da Silva H, Arendt B, Noureldin S, Therapondos G, Guindi M, Allard, J. A Cross-Sectional Study Assessing Dietary Intake and Physical Activity in Canadian Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease vs Healthy Controls. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114:1181-1194.
16. Deehan, E.C., and Walter, J. The fiber gap and the disappearing gut microbiome: implications for human nutrition. *Trends Endocrinol. Metab* 2016; 27: 239-242.
17. Derbyshire EJ. Flexitarian Diets and Health: A Review of the Evidence-Based Literature. *Front Nutr.* 2016; 3: 55.
18. Dupont C, Benhamou PH. Traitement de la diarrhée aiguë de l'enfant. In JCRambaud, P Rampal. *Dirrhées aiguës infectieuses.* Paris, Doin, 1993, 157-170.
19. Eiden KA. Nutritional Considerations in Inflammatory Bowel Disease. *Practical Gastroenterology.* 2003.
20. European Hydration Institute. Hidratación. Importancia de la hidratación. Consulta Octubre 2015 [Disponible en: <http://www.europeanhydrationinstitute.org/es/hydration.html>]
21. Farnetti S, Zocco Maria A, Garcovich M, Gasbarrini A, Capristo E. Functional and Metabolic Disorders in Celiac Disease: New Implications for Nutritional Treatment. *J Med Food.* Nov 2014 17(11): 1159-1164.
22. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2012 Dic 20; 367;(25): 2421-2425.
23. Fass R, Fullerton S, Tung S, and Meyer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroent* 2000, 95: 1195-2000.
24. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional Deficiencies in Patients With Crohn's Disease in Remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 185-191.
25. Flourié C. The influence of dietary fibre on carbohydrate digestion and absorption. In.: TF Schweizer, CA Edwards. *Dietary fibre. A component of food. Nutritional function in health and disease.* London, Berlin, Heidelberg, 1992, 181-196.
26. Francis C.Y, Morris J, Whorwell P.J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 395-402.
27. Frith J, Day C, Robinson L, Elliott C, Jones D, Newton J. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2010;52:112-116.
28. Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Chiba T. Et.al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2015; 50:11-30 DOI 10.1007/s00535-014-1017-0
29. Garlik P, Redes PJ, Proteins. En: Garrow J, James W, eds. *Human Nutrition and Dietetics.* 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2000.
30. *Gastritis and Gastroenteritis en: Escott S. Nutrition and Diagnosis Related Care.* 2008. 6ª Edición. Lippincott Williams and Wilkins, United States of America.
31. Germain I, Dufresne T, Gray-Donald K. A Novel Dysphagia Diet Improves the Nutrient Intake of Institutionalized Elders. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:1614-1623.
32. Gibson P, Sheperd S. Food choice as the key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 657-666.
33. Gibson P, Shepherd S. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J of Gast and Hep.* 2010;25:252-258.
34. Goh J, O'morain C. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 307-320.
35. Gómez E. Capítulo: "Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal". En el libro: *Retos de Diagnóstico y Tratamiento en Gastroenterología y Hepatología.* Sánchez Ávila JF, et al. FUNSALUD 2010; pp. 95-104.
36. Gómez Reyes E, Bueno Hernández N. Nutrimientos Funcionales y salud gastrointestinal. Del libro: *Villalobos, Gastroenterología.* Méndez Editores, 6ª ed. 2012; 139:993-998.
37. Gomez-Reyes E, Valdovinos MA. Enfermedades Diarreas y Nutrición. En: *Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. Nutriología Médica.* México: Editorial Panamericana; 2015. p. 2-18.
38. Griffith CM, Schenker S. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2006;29(4):296-306
39. Guías alimentarias Mexicanas 2023. Disponible: https://movendi.ngo/wp-content/uploads/2023/05/Gui_as_Alimentarias_2023_para_la_poblacion_mexicana.pdf
40. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Manejo de los síntomas gastrointestinales frecuentes en la comunidad Perspectiva mundial sobre acidez, estreñimiento, distensión y dolor o molestia abdominal. Mayo de 2013
41. Gutierrez C, Aburto Galván M, Sámano Orozco LF. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2013; 33(2):98-111
42. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 46: 67-75
43. Jefferson A & Adolphus K. The Effects of Intact Cereal Grain Fibers, Including Wheat Bran on the Gut Microbiota Composition of Healthy Adults: A Systematic Review. *Front. Nutr.* 2019; 6:33. doi: 10.3389/fnut.2019.00033.
44. Jurado J, Costán G, Calañas A. Importancia de la nutrición en enfermos con encefalopatía hepática, *Nutr Hosp.* 2012; 27(2):372-381.
45. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-Chain Amino Acids as Pharmacological Nutrients in Chronic Liver Disease. *HEPATOLOGY*, 2011;54:1063-1070.
46. Leyva-Trinidad D.A., Pérez-Vázquez A., Bezerra da Costa I., Formighieri Giordani R.C.. El papel de la milpa en la seguridad alimentaria y nutricional en hogares de Ocotlán Texizapan, Veracruz, México. *Polibotánica*, 2020; (50): 279-299. <https://doi.org/10.18387/polibotanica.50.16>
47. Loria P, Adinolfi L, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Digestive and Liver Disease.* 2010;42:272-282.
48. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Role of FODMAPs in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Nutrition in Clinical Practice* 2015. DOI: 10.1177/0884533615569886.
49. Marteau P, Fluorié B. Conduite a tenir devant une intolerance au lactose de l'adulte. *Cah Nut Diet*, 1991, 26: 210-212.

50. Massironi S, Rossi R, Cavalcoli F, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. *Clinical Nutrition*. 2013; 32: 904-910
51. Mattson M, et al. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017 October ; 39: 46-58. doi:10.1016/j.arr.2016.10.005.
52. McCarthy E, Rinella M. The Role of Diet and Nutrient Composition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:401-409.
53. McKenzie Y.A. et al. British Dietetic Association evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet*. 2012; 25, 260-274
54. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka S, Fox M (2013). Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *U Eur Gastroenterol J*; 1(3): 151-159.
55. Monroy-Torres R, Antonio Hernández-Luna M, Sofía Ramírez-Gómez X, López-Briones S. Role of the Microbiome as the First Metal Detoxification Mechanism [Internet]. *Prebiotics and Probiotics - Potential Benefits in Nutrition and Health*. IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.89232>
56. National Dysphagia Diet Task Force. *National Dysphagia Diet: Standardization for Optimal Care*. 1a Ed. Chigago, IL. American Dietetic Association, 2003
57. Ney DM, Weiss JM, Kind AJH, Robbins J. Senescent Swallowing: Impact, Strategies, and Interventions. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009;24(3):395-413.
58. Parker H, Johnson N, Burdon C, Cohn J, O'Connor H, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2012;56:944-951.
59. Pérez C, Puebla A, Miján de la Torre A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2008; 23 (5): 418-28.
60. Rej A, Aziz I, Tornblom H, Sanders DS, Simrén. The role of diet in irritable bowel syndrome: implications for dietary advice (Review) *J Intern Med* 2019; 286: 490- 502.
61. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* 2023; 29 (1): 101133. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133>
62. Roest R, Dobbs B, Chapman B, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 895-903.
63. Ryan M, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 138-43.
64. Sánchez A, Papapietro K. Nutrición perioperatoria en protocolos quirúrgicos para una mejor recuperación postoperatoria (Protocolo ERAS). *Rev méd Chile* 2017; 145 (11). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017001101447>
65. Saenz YOS, López Palestina CU, Gutiérrez Tlahque J, Monroy Torres R, Pinedo Espinoza JM, Hernández Fuentes AD. Nutritional and functional evaluation of three powder mixtures based on Mexican quelites: alternative ingredients to formulate food supplements. *Food science and technology* 2020; 40(4):1029-1037. <https://doi.org/10.1590/fst.28419>
66. Schmitz J, Rambaud JC, Morin MC, Maladie coeliaque. *Interfaces. Nutr Doc*, 1992,8 : 4-5
67. Shepherd S, Lommer M, Gibson P. Short-Chain Carbohydrates and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:707-717.
68. Silva Cambranis HC, Valencia Gutierrez MC, Meneses López RE, García Ramírez, MJ, López Méndez MR. Mayan Diet Model Based on the Mediterranean Diet as a Nutritional Alternative for Southeastern Mexico. *Mediterranean J Nutr Metab* 2023; 1 (6): 1-6.
69. Sung M, Park M. Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view. *World J Gastroenterol* 2013; 19(7): 994-1004.
70. Torres y Torres Nimbe, Claudia Márquez Mota, Azalia Ávila Nava. Los beneficios de combinar maíz y frijol. Departamento de Fisiología de la Nutrición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/98453/La_Dieta_de_la_Milpa.pdf
71. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*. 9th Edition. December 2020. Available at [DietaryGuidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov).
72. Volkov I, Rudoy I, Unes AR, Masalha T, Masalha R. Case Report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B₁₂ treatment. *Can Fam Physician* 2005; 51 (6): 844-45.
73. Waško-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's Disease. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21 (1): 5-11.
74. Weber D, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer: Where do we stand? *Molecular Metabolism* 2020; 33:102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
75. Widmer RJ, Flammer A, Lerman L y Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2015; 128 (3): 229-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.014>
76. Willett, W. et al. Food in the Anthropocene: The EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems (2019). *Lancet* 2019; 6736: 3-49
77. Willis HJ, Slavin JL. Dietary fiber. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Ross AC, Caballero B, Cousins R, et al. 11 edición, USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2014; 3: 58-63
78. World Health Organization. *The treatment of diarrhea: a Manual for physicians and other senior health workers*. 4th rev. 2005.

Capítulo 20

Nutrición enteral y parenteral

ELISA GÓMEZ REYES, AMEYALLI RODRÍGUEZ CANO

Nutrición enteral en el adulto

La nutrición enteral es reconocida como la técnica de soporte nutricional preferida para todos los pacientes que requieren nutrición especializada y que cuentan con tubo digestivo funcional. Consiste en administrar los nutrientes directamente en el tubo gastrointestinal mediante sonda. Cuando la vía oral se ve afectada, la vía preferente de alimentación debe ser la enteral (si el tubo gastrointestinal es funcional debe utilizarse de manera oportuna). Si bien el tubo gastrointestinal tiene como principales funciones transformar y transferir nutrientes hacia el torrente sanguíneo, la digestión y absorción son sus tareas más conocidas; cada vez es más reconocida su repercusión en la respuesta inmunológica. El estímulo enteral permite el mantenimiento de la estructura y vellosidad epitelial, estímulo del flujo sanguíneo, liberación de agentes tópicos endógenos: sales biliares, gastrina, etc.; producción de IgA secretora, estímulo del tejido linfoide asociado con la mucosa y el intestino y mantenimiento de la estructura, función y diversidad de la microbiota intestinal humana.

La alimentación enteral puede ser:

1. Complementaria o mixta: cuando se indica para cubrir de manera parcial las necesidades nutricionales de un paciente porque el resto se aporta por vía oral o parenteral.
2. Nutrición enteral completa o total: cuando el total de nutrimentos se aporta por vía enteral.
3. Nutrición enteral domiciliaria: es la que se administra fuera del hospital y que puede aportar el total de calorías que el paciente requiere o solo una parte de ellas.

La nutrición enteral está indicada en:

- Pacientes con riesgo de malnutrición o malnutrición diagnosticada, que no ingieren los nutrientes necesarios para cubrir sus requerimientos.

Es necesaria en las siguientes circunstancias:

- Pacientes en quienes se anticipa un insuficiente consumo en la vía oral (menos de 60% de los requerimientos diarios) por más de 7-10 días (ESPEN guidelines 2006).

- Cuando las necesidades son mayores (estrés y catabolismo) y no pueden aportarse por una sola vía de administración; por ejemplo: en pacientes con malnutrición, cirrosis hepática alcohólica e hipermetabolismo, cáncer, traumatismo, fibrosis quística, y otras.
- Cuando el aparato gastrointestinal no es capaz de utilizar de manera óptima los nutrientes que se administran por vía oral; por ejemplo: fístula enterocutánea, síndrome de intestino corto, esteatorrea, síndrome de malabsorción, gastroparesia, etc.
- Pacientes que han perdido el estado de consciencia (uso de ventilador o con traumatismo craneoencefálico).
- Cuando el paciente no es capaz de deglutir, después de un accidente vascular cerebral o no quiere por trastornos psiquiátricos.
- Cuando el paciente no es capaz de tomar alimentos por eventos adversos o no puede tener tiempos prolongados de ayuno; por ejemplo, cirugías, malnutrición y cirrosis.
- Desnutrición: ingestión inadecuada, malabsorción, diarrea, hipoalbuminemia.

La nutrición enteral está contraindicada en pacientes con: obstrucción intestinal, vómito intratable, íleo paralítico, fístula de alto gasto, sangrado severo del tubo digestivo, peritonitis, severa, coma diabético e inestabilidad hemodinámica.

Para alcanzar mejores resultados en la nutrición enteral se recomienda:

- Ofrecer nutrición enteral temprana (24 a 72 horas posteriores al ingreso al hospital).
- Evitar sobrealimentar al paciente: iniciar con 25 mL/hora y avanzar cada 6 a 8 horas hasta alcanzar la meta establecida.
- Brindar el adecuado aporte de macro y micronutrientes.
- Llevar un control glucémico y monitoreo de la respuesta metabólica al estrés

Vías de administración

Para la selección de la vía de acceso se requiere la evaluación integral del grado de enfermedad, anatomía del tubo gastrointestinal, función y motilidad gástrica y el tiempo previsto de la terapia. Parte de la decisión es considerar el lugar donde se colocará el extremo distal del dispositivo de alimentación (estómago o intestino). Los accesos gástricos requieren un estómago funcional, sin obstrucción ni fístula.

Los accesos enterales a corto plazo (menos de 30 días) pueden ser:

- Sondas nasogástricas
- Sondas nasoentéricas:
 - Pospilórica.
 - Nasoduodenal.
 - Nasoyeyunal.
- Accesos enterales a largo plazo (más de 30 días).
- Accesos enterales endoscópicos percutáneos:
 - Gastrostomía endoscópica percutánea.
 - Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea.
 - Yeyunostomía endoscópica percutánea.
 - Yeyunostomía percutánea directa.
- Accesos radiológicos percutáneos:
 - Gastrostomía radiológica percutánea.
 - Yeyunostomía fluoroscópica percutánea.
 - Yeyunostomía radiológica.
- Accesos laparoscópicos:
 - Gastrostomía laparoscópica.
 - Yeyunostomía laparoscópica.
- Botón gástrico.

Técnica de alimentación

- Las sondas pueden ser de silicón, poliuretano o cloruro de polivinilo. Generalmente son de 6 a 12 Fr y están prelubricadas, son radioopacas y tienen peso en la punta, más una guía de acceso para facilitar su colocación.

Ejemplos de indicaciones de nutrición enteral	
Indicaciones	Ejemplo
Paciente inconsciente	Intubado (ventilado), traumatismo craneoencefálico
Trastornos de la deglución	Después de un accidente vascular cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora
Anorexia fisiológica (particularmente con ascitis)	Enfermedad hepática
Obstrucción gastrointestinal	Estenosis esofágica alta
Insuficiencia intestinal parcial	Íleo posoperatorio, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto
Aumento de los requerimientos	Fibrosis quística, insuficiencia nutricional renal
Problemas psicológicos	Depresión severa, anorexia mental (nervosa)

Indicaciones de la gastrostomía	
Indicaciones	Ejemplos
Trastornos neurológicos de la deglución	Accidente vascular cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Parkinson, parálisis cerebral
Alteraciones cognitivas o disminución de la conciencia	Traumatismo craneoencefálico
Obstrucción mecánica que impida la deglución	Cáncer esofágico u orofaríngeo, enteropatía por radiación
Insuficiencia intestinal parcial de larga evolución alimenticia	Intestino corto, fistula, fibrosis que requiere suplementación

Fuente: Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl VII): viii1-vii12.

- La vía de administración es, en general, intragástrica, con ayuda de una sonda de silicón, de 90 a 120 cm de longitud y de 1.5 a 4 mm de diámetro interno (5-8 French), introducida por una narina y cuya extremidad inferior se coloca en el antro gástrico, con control fluoroscópico. La instalación duodenal o yeyunal no tiene ventajas fisiológicas en la vía gástrica; puede requerirse si existe riesgo de broncoaspiración.
- Las sondas nasoyeyunales deben ser finas (610 French de diámetro).
- La sonda de nutrición enteral debe cambiarse cada 4-6 semanas. En caso de nutrición enteral de duración superior a 4-6 semanas se recomienda colocar una sonda de gastrostomía.
- La yeyunostomía es necesaria cuando hay lesiones gástricas que impiden su función.

Modos y sistemas de infusión

Pueden utilizarse varias técnicas para infundir continuamente el alimento:

- Por gravedad. La velocidad se controla mediante un mecanismo que disminuye el calibre de la vía al aumentar la resistencia al flujo. Tiene el riesgo de administración muy rápida.
 - No requiere bomba de infusión.
 - Se prefiere en pacientes estables.
 - Puede utilizarse para alimentación intermitente.
- Por bombas de infusión. Aseguran un flujo controlado y constante. Ayudan a alcanzar el volumen deseado en menos tiempo y aumen-

tan la tolerancia (previenen las interrupciones en el flujo).

- Necesarias en la alimentación directamente al intestino delgado.
- Regulan el flujo de la fórmula.
- Reducen el riesgo de retención gástrica y broncoaspiración.

Ejemplos de protocolos de infusión

Infusión continua

- Se administra continuamente durante 24 horas. La velocidad de infusión es variable y depende del volumen total de la fórmula. Ejemplo: para 1500 mL = $1500 \text{ mL} / 24 \text{ horas} = 62 \text{ mL/hora}$.
- Como recomendación general.
 - Para fórmulas poliméricas de referencia (1 kcal/ mL) iniciar con 50 mL/h y avanzar a la infusión meta. Para fórmulas densamente calóricas iniciar con 25 mL/h e incrementar igual que la fórmula de referencia.
 - Incrementar 25 mL cada 8 horas según la tolerancia.
 - Si el paciente tiene signos de intolerancia a la nutrición enteral disminuir la infusión 10 a 25 mL/h, o regresar a la tasa de infusión previa.

Infusión intermitente o discontinua

Administrar más de 500 mL, 3-5 veces al día, con bomba de infusión o por gravedad.

Infusión en bolos

- Infundir 125 mL cada 3 horas con 2 bolos.
- La fórmula deberá infundirse durante 20-30 minutos.
- Incrementar a 125 mL cada 3 horas, en 2 bolos. Continuar con incrementos de 125 mL hasta llegar al volumen meta.
- Los volúmenes meta van de 240-480 mL.

Infusión nocturna

- Consiste en administrar la nutrición durante la noche. Permite independencia del paciente durante el día.

Nutrición enteral domiciliaria

Es una herramienta muy valiosa que permite que el paciente logre mantener un estado de nutrición

Modo de administración	Definición	Ventajas	Desventajas
En bolo	200-400 mL durante 20-30 minutos 4-6 veces al día. Se infunden con jeringa o gravedad.	Mayor independencia del paciente. No necesita bomba	Diarrea, calambres, náuseas, edema, malestar. Exclusiva de las sondas que van al estómago
Intermitente o discontinua	5-8 tomas diarias de 250-500 mL administradas durante 30-60 minutos. Indicada en: pacientes estables Pacientes con bajo riesgo de broncoaspiración Pacientes ambulatorios	Independencia Se asemeja a la alimentación y digestión normales Asemeja ritmo de ingestión habitual Por gravedad o con bomba	Reflejo faríngeo intacto, riesgo de aspiración, náuseas, diarrea, vómito, calambres, distensión
continua	Velocidad continua y constante de 16 a 24 horas al día. Indicada en: pacientes críticamente enfermos Riesgo de reflujo gastroesofágico Antecedente de neumonía por aspiración Intolerancia a la administración intermitente o por bolos	Mejora la tolerancia Disminuye el residuo gástrico Disminuye la distensión del paciente Síndrome de dumping Menor aspiración Diarrea	Dependencia del paciente

adecuado fuera del hospital en un contexto familiar, con mayor probabilidad de práctica de actividad física, menor riesgo de contraer infecciones intrahospitalarias y menor costo. La información y adiestramiento correcto de los pacientes y de los cuidadores es decisivo para asegurar el éxito del tratamiento. Los parámetros que deberán vigilarse con cuidado son:

- Vigilancia del sitio de inserción y la ubicación de la sonda.
- Aspecto de la sonda: sin obstrucción ni cambios en la coloración o consistencia.
- Valoración de la tolerancia a la nutrición enteral.
 - Registro de síntomas gastrointestinales del paciente.
 - Medición de perímetro abdominal.
- Registro del estado de hidratación del paciente.
- Registro del apego nutricional en casa: ingestión oral, tipo de fórmula que se administra, volumen, infusión de la fórmula.
- Registro de consumo de medicamentos.
- Seguimiento del estado de nutrición al inicio una vez por semana, posteriormente una vez al mes, y finalmente cada tres meses.
- Parámetros bioquímicos según las particularidades de cada paciente.

Elección de las fórmulas de alimentación enteral

Las fórmulas enterales están indicadas en pacientes con necesidades especiales de alimentación, como apoyo nutricional para el tratamiento de determinados padecimientos, o para ayudar a restablecer, mejorar o mantener el estado nutricional. La mayor parte de las fórmulas de alimentación enteral contienen de 0.8 a 2 Kcal/mL. Generalmente están disponibles en preparaciones sin fibra y enriquecidas en fibra. Y suelen tener características en común:

- Homogéneas y de osmolaridad controlada.
- Satisfacen los requerimientos nutricios dependiendo del padecimiento.
- Son libres de lactosa y gluten.
- Solo algunas cuentan con la certificación de Kosher y Halal.

Los nutrimentos que contienen las fórmulas de alimentación enteral se dividen en:

Clasificación de fórmulas enterales

Por su densidad calórica:

- Normocalóricas: 1-1.2 kcal/mL.
- Hipercalóricas: 1-2-1.5 kcal/mL.
- Hipocalóricas. <1 kcal/mL.

Por la presentación de sus macronutrientes:

Fórmulas poliméricas (proteína intacta)

Son las que requieren una función gastrointestinal intacta, o casi intacta, pues los nutrientes no están hidrolizados. Contienen proteínas completas, lípidos en forma de triglicéridos de cadena larga y carbohidratos como: maltodextrina y fibra, aunque pueden encontrarse con la misma composición sin fibra. La mayor parte de las fórmulas diseñadas para nutrición oral-enteral pertenecen a esta categoría y tienen un contenido normal de macronutrientes y micronutrientes basados en la ingesta diaria recomendada. También pueden tener modificaciones en cuanto a la densidad energética de la fórmula o al contenido de algún nutriente específico que se adiciona o está contenido en mayor concentración porque están diseñadas para enfermedades específicas y para pacientes pediátricos y adultos.

Se prefieren cuando:

- El aparato gastrointestinal funciona.

Las altas en contenido de proteína o adicionadas con β -hidroxi- β metilbutirato (HMB) se prefieren en desnutrición, hipercatabolismo, prevención o tratamiento para úlceras de decúbito o sarcopenia.

- Las poliméricas concentradas, en pacientes con hipermetabolismo, restricción de líquidos, hospitalizados o con intolerancia a grandes volúmenes de la fórmula.

Fórmulas semielementales u oligoméricas (a base de péptidos)

Son las que se encuentran predigeridas, que se absorben con mayor facilidad que las fórmulas convencionales. Pueden ser nutricionalmente completas o incompletas. La mayor parte de las proteínas se encuentra en forma de péptidos (2 a 50 cadenas de aminoácidos) y de los lípidos en triglicéridos de cadena media. Están indicadas en individuos con digestión y absorción alteradas, después de largos periodos de ayuno o en pacientes con cuidados intensivos (Alitraq®). Se prefieren cuando hay una capacidad de digestión limitada, habilidad reducida de la absorción como en insuficiencia pancreática y en casos de deficiencia de sales biliares.

Fórmulas elementales o monoméricas (aminoácidos)

Están compuestas por aminoácidos como fuente de proteína. Pueden ser nutricionalmente completas o incompletas. Las principales indicaciones son en pacientes con enfermedades metabólicas congénitas, alergia a las proteínas, síndrome de intestino corto o intolerancia a las fórmulas semielementales

y poliméricas. Suelen tener mayor osmolaridad, mayor costo y sabor diferente (Alimentum®, Elecare®, Phenex®, Vivonex®).

Productos modulares

Estas fórmulas aportan uno o varios macronutrientes y micronutrientes específicos con la finalidad de adicionar o complementar la alimentación de una persona. Los productos modulares más utilizados son polvos a base de proteínas, de carbohidratos, módulos de lípidos, aceite de triglicéridos de cadena media, fibra o aminoácidos específicos (ProPhree®, Glutapak®, Abound®, Casec®).

La osmolaridad de las fórmulas enterales varía de 270-700 mOsm/kg. Se consideran hipertónicas a partir de los 600 mOsm/kg, se han señalado como poco toleradas y producir diarrea. La tolerancia tiene mucho más que ver con la severidad de la enfermedad y las comorbilidades.

En función de la indicación

- La nutrición elemental con elementos predigeridos, con o sin lactosa, está indicada en pacientes con lesiones graves del intestino delgado, netamente proximales, o de reposo del tubo digestivo.
- En la mayor parte de otras indicaciones digestivas la prescripción de productos semielementales o hasta una nutrición polimérica está justificada y es suficiente. Su menor osmolaridad, en comparación con la nutrición enteral elemental, es interesante.
- La adición de fibras no está indicada; incluso, está contraindicada en nutrición enteral por enfermedad digestiva. La ausencia de residuos es necesaria para “poner en reposo” el intestino.
- A los pacientes con insuficiencia respiratoria suele indicárseles una preparación baja en carbohidratos para minimizar la producción de dióxido de carbono. Este tipo de nutriciones requiere mayor disponibilidad de oxígeno y es importante evitar la sobrealimentación para disminuir las necesidades respiratorias.
- Los pacientes con insuficiencia renal necesitan una preparación modificada en proteínas, electrolitos y volumen.
- Los pacientes con enfermedades hepáticas necesitan preparaciones bajas en sodio y en volumen. Los pacientes con encefalopatía hepática deben tener una ingesta proteica baja. Hay poca evidencia de la utilidad de las nutriciones ricas en aminoácidos.

Requerimientos nutricionales (ver anexos)

- Al iniciar la nutrición enteral debe identificarse una meta nutricional de acuerdo con la evaluación inicial (objetivo de kilocalorías, proteína, hidratos de carbono, grasas, etc.).
- Se recomienda aportar ≥ 50 -65% de la meta durante la primera semana. La meta debe alcanzarse a los 10 días, aproximadamente.
- El cálculo de las necesidades de energía puede estimarse mediante: calorimetría directa o indirecta. Ecuaciones de predicción (eje: Harris y Benedict, Mifflin St-Jeor, etc.). 25-30 Kcal/kg.
- Si el paciente está muy desnutrido iniciar con menos de 10 kcal/kg al día para evitar el síndrome de realimentación.
- En sujetos sanos la ingesta de proteínas es de 0.15 g nitrógeno/kg al día (1 g de nitrógeno = 6.25 g de proteínas). Las recomendaciones de aporte de nitrógeno son de 0.2-0.44 g de nitrógeno por kilogramo al día, como mínimo para cubrir las pérdidas insensibles de nitrógeno.
- Pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², sarcopenia, quirúrgicos, multitraumatismos se recomiendan 1.2-2 g/kg de peso actual de proteína.
- Micronutrientes: son necesarios para la prevención o corrección de deficiencias reconocidas o para mantener un metabolismo normal y un estado antioxidante. Las preparaciones de nutrición enteral estándar están suplementadas con vitaminas y minerales para asegurar el aporte de esos micronutrientes.
- El requerimiento hídrico es de 30-35 mL/kg, pero esto debe ajustarse si existen pérdidas excesivas (ostomías, fístulas, etc.).

Monitoreo y complicaciones

- Complicaciones gastrointestinales.
 - La diarrea suele ser una de las más frecuentes, antes de tomar alguna decisión acerca de la suspensión de la nutrición se sugiere revisar su causa: tratamiento con antibióticos, fármacos osmóticamente activos, osmolaridad de la fórmula, velocidad de infusión de la fórmula, hipoalbuminemia y en el caso de dieta artesanal o preparada en casa (evaluar posible contaminación).
 - Debe disminuirse el riesgo de contaminación durante la preparación y manipulación de las fórmulas, la exposición

prolongada a la temperatura ambiente, la reutilización de contenedores y vías de administración o la adición de nutrimentos, aditivos y alimentos no estériles.

- La nutrición enteral con fibras puede, algunas veces, disminuir la diarrea secundaria a la nutrición enteral.

Tiempo de duración sugerido de una fórmula de nutrición enteral a temperatura ambiente

En polvo, reconstituida y artesanales	≤ 4 horas
Líquida en lata	8-12 horas
Líquida en botella	24 horas

- Complicaciones mecánicas:
 - Deberá establecerse y mantener un acceso seguro a la vía gastrointestinal. Es importante considerar posibles problemas de acceso: obstrucción de la sonda, necrosis por presión, infección de la gastrostomía, desplazamiento o migración de la sonda de alimentación.
- Complicaciones metabólicas:
 - El monitoreo frecuente de la glucosa, Na, K, Mg, Ca y fosfato séricos es decisivo en los primeros días después del inicio de la nutrición enteral. El estricto control de glucosa es recomendable.
 - Las complicaciones por síndrome de realimentación suceden, generalmente, en pacientes con desnutrición severa o crónica, anorexia nerviosa, alcoholismo crónico, ayunos prolongados y con largo tiempo sin recibir alimentación apropiada e índice de masa corporal muy bajo. Puede aparecer cuando se recibe nutrición enteral o parenteral; y pone en peligro la vida de las personas. En caso de riesgo debe iniciarse la alimentación de forma “cauta”, monitorear signos clínicos, el equilibrio de líquidos y electrolitos y complementar, en caso de ser necesario, con vitaminas. Los signos más frecuentes son: hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia.

Otras complicaciones:

- Para disminuir el riesgo de aspiración es necesario poner al paciente a 30° durante 30 minutos después de la administración de la nutrición enteral. No debe administrarse la nutrición enteral por la noche a pacientes con alto riesgo de broncoaspiración.

Complicaciones de la nutrición	
Tipo	Complicaciones
Al momento de la colocación	Daño nasal, inserción intracraneal, perforación de bolsas esofágicas-faríngeas, colocación bronquial, sangrado de várices esofágicas.
Colocación de gastrostomía percutánea endoscópica-yeyunostomía percutánea endoscópica	Sangrado, infección, perforación local o intestinal.
Después de la colocación	Malestar, erosiones, fístulas, estenosis.
Desplazamiento	Caída del tubo, administración bronquial de la nutrición.
Reflujo	Esofagitis, broncoaspiración.
Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, meteorismo, dolor abdominal, diarrea.
Metabólicas	Síndrome de realimentación, hiperglucemia, sobrecarga hídrica, alteraciones hidroelectrolíticas.

Fuente: Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. Gut 2003;52(Suppl VII):vii1-vii12.

Precauciones de empleo

- La tolerancia digestiva a la nutrición enteral por intubación nasogástrica no representa problema con la utilización de sondas de pequeño calibre. Es necesario prevenir, sistemáticamente, las complicaciones del reflujo gastroesofágico con una postura apropiada (posición semisentada o nutrición ambulatoria en el día).
- Los vómitos son raros y casi siempre debidos a una mala posición de la sonda o del paciente. Elevar de 30 a 45° la cabecera de la cama puede disminuir el riesgo, sobre todo de aspiración.
- El riesgo de aspiración se ha asociado con:
 - Sondas nasoenterales.
 - Ventilación mecánica endotraqueal.
 - Edad mayor de 70 años.
 - Función cognitiva deteriorada.
 - Posición del paciente inadecuada.
 - Cuidado inadecuado de enfermería.
 - Transporte fuera de la unidad de terapia intensiva.
 - Consumo de bolos intermitentes.

Intolerancia a la fórmula

- La intolerancia a la nutrición enteral se manifiesta, generalmente, por: diarrea, dolor abdominal, meteorismo, vómitos, entre otros síntomas digestivos.
- Las causas de intolerancia pueden deberse a:
 - La velocidad y localización de la nutrición enteral: alto débito, nutrición enteral pospilórica.
 - Tipo de alimentación: baja en fibras.
 - Relacionada con medicamentos: laxantes, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, antiarrítmicos, antihipertensivos, medicamentos que contienen fibras de magnesio o sorbitol, etc.
 - Ineficacia: alimentos contaminados, colonización bacteriana del intestino delgado, *Clostridium difficile*.
 - Déficit de lactasa: primaria o secundaria. Las fórmulas para nutrición enteral comerciales no contienen lactosa ni gluten.

Malabsorción de lípidos: disfunción pancreática, enfermedad hepática, enfermedad celíaca.

Nutrición parenteral

El principio de la nutrición parenteral consiste en aportar, por vía venosa, el conjunto de elementos glucídicos, lipídicos, proteínas, electrolitos, vitaminas, minerales y agua necesarios para el restablecimiento o el sostén de un equilibrio electrolítico, ácido básico y nutricional normal. Si la nutrición parenteral no se aplica de manera apropiada el riesgo puede superar el beneficio.

Por su aporte de energía se clasifican en:

- *Nutrición parenteral total o parenteral exclusiva*: aporta todas las necesidades de macro y micronutrientes de los pacientes sin utilizar ninguna otra ruta que no sea la venosa. Su contenido de glucosa y emulsión lipídica es alto y en combinación con aminoácidos y electrolitos origina una fórmula hiperosmolar que debe infundirse en una vena de alto calibre, por lo general la cava superior. Esta modalidad proporciona nutrición completa en volumen de líquidos razonable y puede estar concentrada.
- *Nutrición parenteral parcial o complementaria*: las necesidades de macro y micronutrientes de los pacientes son satisfechas de manera com-

plementaria por otras vías alternas que no solo son intravenosas.

- *Nutrición parenteral domiciliaria*: cuando la nutrición parenteral se aporta fuera del hospital, es la modalidad de elección en pacientes con insuficiencia intestinal crónica, obstrucción del tubo gastrointestinal de larga duración. Puede ser parenteral total o parcial.
- *Terapia de fluidos subcutánea*: aporta fluidos (hipodermoclis) en cantidades limitadas de glucosa y aminoácidos. Puede ser una opción cuando la vía intravenosa no está disponible. Solo está indicada en cuidados paliativos o etapas tardías del cuidado de la salud.
- *Nutrición parenteral intradialítica*: se refiere a la administración de nutrimentos durante los ciclos de diálisis utilizando el circuito venoso. No es una terapia de rutina pero puede indicarse como prevención del deterioro en pacientes con malnutrición.
- Los componentes generales de las fórmulas de nutrición parenteral son: hidratos de carbono (glucosa), lípidos, aminoácidos, electrólitos, vitaminas, minerales y elementos traza, según se requieran.
- Se definen según la composición relativa de macronutrientes, a su osmolaridad, pH y contenido calórico. Las soluciones pueden prepararse mezclando cada uno de sus componentes en una campana de extracción o en un lugar aséptico. En la actualidad se ha incrementado el uso de bolsas de nutrición parenteral prefabricadas y listas para colocar o mezclar (*Ready to mix bags*).

Según pueda o no ofrecerse un solo grupo de nutrientes (por ejemplo, solo emulsión de lípidos) o una combinación de varios de ellos (por ejemplo, aminoácidos, glucosa, lípidos, etc.) las soluciones de nutrición parenteral se clasifican en:

- *Bolsas “3-en-1” de nutrición parenteral*: son bolsas de nutrición divididas en tres cámaras (casi siempre prefabricadas) donde se combinan emulsiones de aminoácidos, glucosa, emulsión de lípidos, vitaminas y minerales. Estas cámaras contienen los macronutrientes en compartimentos separados y se mezclan inmediatamente antes de aplicarse por vía intravenosa al romper la separación existente entre las tres cámaras contenidas en la bolsa. Las bolsas 3 en 1 o de 3 cámaras están disponibles con y sin los electrólitos básicos. Antes del inicio de la infusión pueden inyectarse vitaminas y elementos traza. Las ventajas de estas bolsas son el menor riesgo de infección gracias a su

sistema cerrado y la menor manipulación en la preparación.

- *Bolsas “todo en uno”*: contienen una mezcla lista para utilizarse de acuerdo con las necesidades adaptadas de energía, volumen y sustratos que se soliciten. Se preparan al mezclar sus componentes individuales (casi siempre en el hospital o en farmacias o compañías especializadas) y se diseñan de manera más individual. Tienen menor estabilidad y requieren un apropiado almacén en refrigeración a 2-8 grados centígrados antes de colocarlas, aunque deben calentarse a temperatura ambiente antes de administrarse.
- *Bolsas de 2 cámaras o “2-en-1”* (libres de lípidos): son soluciones parenterales con contenido de aminoácidos y glucosa en conjunto con vitaminas, electrólitos y elementos traza. Se prefieren cuando no se desea dar lípidos al paciente.
- *Emulsiones lipídicas*: fuentes de ácidos grasos esenciales y calorías mediante una vía venosa separada o, por medio de una conexión en “Y2” en el catéter del sistema de infusión.

Los principales componentes de la nutrición parenteral son:

- *Soluciones de aminoácidos*: aminoácidos cristalinos a diferentes concentraciones disponibles con o sin electrólitos. Su aporte energético es de 4 kcal/g.
- *Glucosa (dextrosa)*: a diferentes concentraciones (5% peso por volumen) o incluso 70% (peso por volumen). La infusión con concentración de 12.5% p/v es el límite para evitar complicaciones con la administración periférica. Su aporte energético es de 3.4 kcal/g.
- *Emulsión de lípidos*: emulsiones comerciales que contienen una mezcla de triglicéridos de diferentes cadenas de ácidos grasos. Las concentraciones disponibles van de 10 en 10 hasta 30% de peso por volumen. El aporte energético depende de la concentración (1.1 kcal/ml, 2.2 kcal/mL según el porcentaje de peso-volumen, respectivamente). Contienen ácidos grasos esenciales (linolénico, linoleico) derivados de soya, pescado u oliva (fuentes de triglicéridos de cadena larga). El aceite de coco aporta triglicéridos de cadena media.
- *Agua*: esterilizada; nunca debe administrarse sola por su baja osmolaridad.
- *Soluciones electrolíticas*: las hay con diferentes concentraciones de cada electrolito o una mezcla de ellos. En el caso de la nutrición pa-

renteral se sugiere una recomendación estándar de acuerdo con las necesidades normales o las recomendaciones diarias de ingestión (IDR) porque los requerimientos individuales son difíciles de determinar.

- *Vitaminas y elementos traza*: es una combinación de agua con vitaminas solubles o liposolubles. Su adición en las bolsas todo en uno, o dos en uno es de vital importancia puesto que su deficiencia puede llevar a complicaciones metabólicas importantes.

Se recomienda implementar la nutrición parenteral en:

- Pacientes en riesgo de malnutrición en quienes por más de siete días no se logre un aporte suficiente de energía, tengan contraindicada la vía enteral y la vía oral no sea viable.
- Pacientes con evidencia de malnutrición calórico-proteínica, vía gastrointestinal no viable.
- Pacientes quirúrgicos complicados con íleo prolongado o isquemia intestinal.
- Fístula intestinal de alto gasto.

Elección de la vía de perfusión

Vía periférica

Fácil de colocar, bajo costo, morbilidad reducida, permite flujos elevados y la utilización de vías múltiples, pero duración de vida corta (cambios frecuentes de vena), osmolaridad limitada de los solutos perfundidos, difícil de colocar en los obesos o en caso de hemodinámica precaria, confort limitado.

Vía central

Más confortable, permite la utilización prolongada de soluciones de osmolaridad elevada, pero tiene morbilidad más alta, bajo flujo limitado por el calibre interno del catéter.

Elección del tipo de catéter

Catéteres de silicón suave (o de poliuretano)

Posibilidad de colocación fuera de un medio quirúrgico y de reparación de porciones externas, pero necesita una asepsia local rigurosa (baños, vestimentas, higiene cutánea) y alteración de la imagen corporal.

Port-a-cath

Reducción de las dificultades ligadas a la asepsia (baños autorizados), menor alteración de la imagen corporal, pero necesita un aprendizaje perfecto de

la técnica de punción, erosiones cutáneas y dolores relacionados con las punciones repetidas, requiere que la colocación y la reparación se efectúen en un medio quirúrgico, con un costo más elevado.

Modalidades de colocación del catéter

El catéter se implanta en el sistema venoso profundo, mediante punción directa del eje venoso desnudo o después de la denudación de una colateral.

Estudios previos a la colocación

Tiempos de coagulación, grupo y Rh, radiografía torácica, electrocardiograma, flebografía o Doppler venoso en caso de duda de la permeabilidad de los ejes venosos.

Preparación de la colocación

- Inyección de un ampolla de vitamina K1, intramuscular, la víspera.
- Rasurar el tórax.
- Antibiótico profiláctico: 250 mg de amikacina intramuscular más 1g de meticilina por la misma vía 1 hora antes de la colocación.
- Hoja de consentimiento informado.

Vía de abordaje

- El abordaje subclavicular es el más utilizado con un punto de entrada medio clavicular en el borde inferior de la primera costilla, abajo de la arteria subclavia.
- La vía yugular se utiliza menos (punto de entrada en la base del cuello en el triángulo del músculo esternocleidomastoideo).
- Las otras vías de acceso son: cefálica, basílica e ilíaca externa (riesgo séptico).
- La extremidad interna del catéter, controlado por radiografía o fluoroscopia, debe situarse en el cuarto a sexto espacio intercostal en la vena cava superior (si está situada muy alta hay riesgo de trombosis y de migración; si se sitúa muy abajo habrá riesgo de trastornos del ritmo).
- El catéter de silicón se fija a la piel con una sutura no reabsorbible. Los catéteres tipo Groshong (con válvula antirreflujo) tienen un manguito subcutáneo de 5 cm de orificio externo para impedir alguna movilización intempestiva del catéter.

Entre el punto de punción y el orificio externo se crea un trayecto subcutáneo con el propósito de re-

ducir el riesgo infeccioso y facilitar las manipulaciones (tunelización).

- Evaluación de las necesidades energéticas cotidianas:
- Idealmente evaluar por calorimetría indirecta.
- La mayoría de los adultos con nutrición parenteral total tienen demandas de entre 20 y 30 kcal/kg por día. Para personas con obesidad se recomienda que el cálculo se realice en el peso ajustado.
- Es factible, también, calcularse mediante ecuaciones de predicción como:
 - Harris y Benedict
 - Mifflin St-Jeor
 - Ireton-Jones
- La necesidad de aminoácidos se calcula entre 1 y 2 g/kg de peso por día.
- El aporte de glucosa en los adultos va de 3-6 g/kg/día y el de proteína de 0.8-1.2 g/kg/día.
- Las grasas suelen representar de 20 a 40% del total de calorías, los aminoácidos de 10 a 20% del total de calorías y la dextrosa de 45 a 60% del total de calorías.
- Otro método es la división de calorías en proteicas y no proteicas.

Aportes vitamínicos cotidianos recomendados en nutrición parenteral para adultos.

	Aportes recomendados para 24 horas
Retinol	3 300 UI
Colecalciferol	200 UI
Alfa-tocoferol	12 UI
Vitamina K	70-140 µg
Tiamina	3 mg
Riboflavina	3.6 mg
Piridoxina	4 mg
Nicotinamida	40 mg
Cianocobalamina	5 µg
Ácido ascórbico	100 mg
Ácido fólico	400 µg
Ácido pantoténico	10 mg

*Parent J. Enteral Nutr. 2009; 33:548-562

Aportes cotidianos recomendados de oligo-elementos en:

	Aportes recomendados para 24 horas
Zinc	2.5-5 mg
Cobre	0.3-0.5 mg
Manganeso	600-100 µg
Selenio	20-60 µg

Recomendaciones para la evaluación nutricional inicial

	Evaluación antropométrica	Evaluación bioquímica	Evaluación clínica	Evaluación dietética
Evaluación nutricia: información objetiva	Mediciones semanales: <ul style="list-style-type: none"> • Peso actual • Pliegue cutáneo tricipital • Circunferencia del brazo 	<i>Básicos</i> <ul style="list-style-type: none"> • Química sanguínea. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucosa sérica (4v/d) ▪ Creatinina ▪ BUN ▪ Albúmina • Biometría hemática <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocitos ▪ Eritrocitos ▪ Hemoglobina ▪ Hematócrito ▪ VCM ▪ HCM • Electrolitos séricos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Na ▪ K ▪ Ca ▪ Mg ▪ P • Pruebas de función hepática <ul style="list-style-type: none"> ▪ AST ▪ ALT 	<ul style="list-style-type: none"> • AHF • APP • Enfermedad inflamatoria intestinal • Cálculos renales • Enfermedad renal • Diagnóstico médico • Etiología del SIC. • Cirugía (tipo y longitud de la resección intestinal realizada) • Presencia-absencia de la válvula ileocecal. • Presencia-absencia de colon. • Fechas de las intervenciones quirúrgicas. • Tiempo de inicio de la patología. • Presencia o ausencia de estoma • Comorbilidades: 	<ul style="list-style-type: none"> • Vía o vías de aporte • Consumo y adecuación (% de adecuación) de energía y macronutrientes, micronutrientes (tiamina, piridoxina, vitamina B12, A, D, E, K, calcio, hierro, selenio, zinc) y fibra • Distribución del consumo energético (porcentajes de proteína, HCO y lípidos) • Evaluar g/kg de proteína, lípidos y HC • Consumo de bebidas hiperosmóticas • Si vía enteral, además: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vía acceso ▪ Tipo de fórmula ▪ Velocidad de infusión • Si vía parenteral, además:
	Indicadores: <ul style="list-style-type: none"> • % peso teórico • % peso habitual • IMC • Percentil del área muscular del brazo • Percentil del pliegue cutáneo tricipital • Percentil de la circunferencia del brazo Signos carenciales y de deshidratación (la masa magra y la masa grasa serán mejor apreciadas por impedancia).			

	Evaluación antropométrica	Evaluación bioquímica	Evaluación clínica	Evaluación dietética
Evaluación nutricia: información objetiva		<ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubinas (directa, indirecta y conjugada) • PT • INR • Gasometría <ul style="list-style-type: none"> • HCO₃ • Vitamina B₁₂ sérica y ácido metilmalónico (resección de íleon) • Vitamina A: proteína ligada a retinol en suero, carotenos en suero • Folato sérico y homocisteína • Calcitriol sérico (25-hidroxi vitamina D) • Hierro sérico <p><i>Complementarios</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Orina de 24 h <ul style="list-style-type: none"> • Mg • Excreción urinaria de nitrógeno ureico • Sodio • Fe sérico • Zn en suero o metalotioneína (MT) en eritrocitos • Se: actividad de la GSH (en eritrocitos o plaquetas) o concentración de selenoproteína P 	<ul style="list-style-type: none"> • Desequilibrio hidroelectrolítico • Sepsis • Tránsito esofagogastroduodenal (estudio radiológico) • Gastos (fístulas o estomas) • Signos vitales: <ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial • Frecuencia cardiaca • Frecuencia respiratoria • Temperatura • Balance hídrico: ingresos orales + ingresos intravenosos, egresos por diuresis, gasto del estoma. • Densidad mineral ósea (cada 1-2 años) • Medicamentos y suplementos: Tipo y dosis • Terapias alternativas: Tipo y dosis • Estado y localización del catéter (en caso de nutrición parenteral) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vía de acceso • Tipo de fórmula • Velocidad de infusión • Si vía parenteral, además: <ul style="list-style-type: none"> • Vía de acceso • Velocidad de infusión. • Volumen total • Relación Kcal no proteicas/gN2 • Uso de complementos: (dosis, tipo) • Administración de vitaminas IV

- Para el caso del flúor (0.57-1.45 mg), yodo (10-130 µg), hierro (1-1.95 mg), molibdeno (10-25 mg) y cobalto (0-1.47 µg) son los oligoelementos que en Europa, pero no para Estados Unidos, se añaden rutinariamente a los productos de nutrición parenteral. Siempre hay que confirmar con el fabricante.

Modalidades de perfusión

Los nutrientes pueden administrarse de manera continua en 24 horas en un enfermo encamado en permanencia o en estado hemodinámico precario, o en discontinuo (lo más frecuente es en la noche) durante 8 a 15 horas; así, se permite al paciente conservar una actividad. En este caso, los solutos son perfundidos a un gasto de 200-300 mL/h, con descansos de 30 minutos, con el fin de evitar una hipoglucemia reactiva. Después de desconectar se pasa un bolo de heparina para asegurar una buena permeabilidad del catéter.

La manipulación de las líneas nutritivas es una fuente de infección y debe reducirse al máximo. El enfermo debe recibir información suficiente para conectar y desconectar su catéter.

En el caso de una organización completa, en un centro reconocido, la nutrición parenteral a domicilio puede organizarse después de la capacitación del paciente en un medio hospitalario para que pueda manipular debidamente el catéter, utilizar la bomba de perfusión, acondicionar las mezclas a una vida media a 4°C, que no sobrepase 10 días, y la conducta a seguir en caso de complicaciones.

Nutrición parenteral en pacientes con insuficiencia intestinal e intestino corto

La insuficiencia intestinal crónica es la no funcionalidad del intestino delgado, ya sea por intestino corto, o por la malabsorción (por otras causas, ejemplo: enfermedades con atrofia vellositaria extensa).

La definición inicial de insuficiencia intestinal consiste en la reducción de la masa funcional intestinal por debajo del mínimo necesario para una adecuada digestión y absorción de los nutrientes. Tres variables (dos clínicas: longitud intestinal, posibilidad de destete durante los dos primeros años y una bioquímica: citrulina sérica) han demostrado delinear si la insuficiencia intestinal es transitoria o permanente.

Los pacientes con intestino corto representan 80% de los que necesitan nutrición parenteral domiciliaria.

Las tres variables mencionadas, para diferenciar una insuficiencia intestinal transitoria de una permanente dependen de:

1. Longitud restante de intestino, según la clasificación anatómica de intestino corto:
 - a. Tipo I: yeyunostomía terminal, sin colon en continuidad.
 - b. Tipo II: anastomosis yeyuno-colónica.
 - c. Tipo III: anastomosis yeyuno-ileal.
2. Para los tipos II y III se necesitan, al menos, 100 cm de intestino delgado para poder lograr un destete de la nutrición parenteral.
3. La probabilidad de destetar a un paciente de la nutrición parenteral domiciliaria es menor a 10% cuando el destete no se logró en los primeros dos años.

Las concentraciones séricas de citrulina plasmática, un aminoácido no esencial, inferiores a 200 mol/L, se asocian con insuficiencia intestinal permanente; luego de transcurridos dos años de haber restablecido la continuidad (periodo adaptativo). Este marcador no debe utilizarse en caso de insuficiencia renal.

Para el destete de la nutrición parenteral es importante cuantificar la absorción intestinal neta (*in-out*) que se hace midiendo tres días continuos las ingestas orales (*in*) y las pérdidas fecales (*out*).

La administración de nutrición parenteral domiciliaria a un paciente con insuficiencia intestinal crónica es un proceso en dos etapas: 1) En pacientes desnutridos la meta es alcanzar un IMC bajo-normal. Se implementa un régimen de nutrición parenteral domiciliaria en 6 ciclos a la semana, con un día de perfusión hidroelectrolítica si es necesario, cada ciclo no debe disminuir más de 1.3 veces la energía gastada. 2) Mantener una composición corporal cercana a lo normal. Debe disminuirse paso a paso, al mínimo de ciclos a la semana, si es necesario manteniendo (sobre todo en el intestino corto de tipo I) las perfusiones hidroelectrolíticas.

La nutrición parenteral domiciliaria debe administrarse a pacientes con requerimientos nutricionales que no puedan alcanzarse por vía oral.

Los pacientes con intestino corto (sin íleon tipo I y II) suelen requerir nutrición parenteral domiciliaria cuando tienen menos de 50 cm de intestino delgado. Necesitan una dieta rica en carbohidratos y baja en oxalato. El volumen de la comida puede agravar la diarrea.

La hipomagnesemia es frecuente y se trata con la corrección de la pérdida de sodio, complementación de magnesio oral o intravenoso y, ocasionalmente, con 1 alfa hidrocalciferol.

El débito de la ostomía puede disminuirse con medicamentos antiperistálticos (loperamida), o si el intestino es muy corto (menos de 100 cm) con medicamentos que disminuyen la secreción ácida gástrica.

Las consecuencias fisiológicas de la resección intestinal mayor son:

1. **Motilidad gástrica:** los pacientes con intestino corto tipos II y III tienen tiempo de vaciamiento gástrico y tránsito intestinal normales. Los pacientes con yeyunostomía tienen una aceleración de estos mecanismos. Este efecto puede estar asociado con la disminución de las concentraciones circulantes de péptido YY y de glucagón-like péptido 2 (GLP2).
2. **Secreción gastrointestinal:** las secreciones gastrointestinales diarias son de alrededor de 4 litros y en su mayor parte se absorben por el yeyuno. Cualquier líquido con una concentración de sodio menor de 90 mmol/L, debe ser evitado puesto que aumenta el flujo de sodio plasmático al espacio intraluminal.
3. **Funciones de absorción:** cuando se resecan 60-100 cm de íleon, la absorción de vitamina B₁₂ y grasas se afecta. La deficiencia de magnesio ocurre por quelación del magnesio con los ácidos grasos no absorbidos y por aumento en su excreción (secundaria a un hiperaldosteronismo). La hipomagnesemia disminuye la secreción y función de la paratohormona, que aumenta directamente la excreción renal de magnesio e indirectamente reduce la producción de 1.25 hidroxivitamina D que, normalmente, incrementa la absorción yeyunal de magnesio.
4. Los sujetos con intestino corto experimentan un proceso adaptativo (hiperfagia) que intenta restablecer la absorción intestinal de macro y micronutrientes.

Factores que influyen en el proceso del cuidado nutricional según el tipo de resección intestinal

La deficiencia de agua y sodio (más frecuente en pacientes con yeyunostomía) generalmente provoca sed, hipotensión e insuficiencia renal aguda. La creatinina sérica, potasio, magnesio, sodio sérico y urinario deben cuantificarse cada 1-2 días inicialmente, después 1-2 veces por semana, y a largo plazo en pacientes con nutrición parenteral domiciliaria cada 2 a 3 meses. El déficit de sodio y agua se manifiesta por pérdida ponderal, hipotensión ortostática, disminución de la diuresis. Si el déficit es severo habrá aumento de la creatinina sérica y de la urea. La medición del sodio urinario permite una noción fiable acerca de la pérdida de sodio, cuando es menor de 10 mmol/L.

Tipo	Factores que influyen en el proceso del cuidado nutricional
Íleon y colon intacto	Anastomosis yeyuno-ileal, resección yeyunal que deja ≥ 10 cm de íleon terminal restante y todo el colon intacto. Rara vez necesitan nutrición enteral o parenteral a largo plazo.
Pérdida de íleon y colon funcional conservado	Anastomosis yeyuno-cólico, toda o la mayor parte del íleon se extrae y, al menos, una parte del colon persiste. La desnutrición progresiva domina el cuadro clínico. Debido a la adaptación los requerimientos nutricionales pueden reducirse con el tiempo. Si el paciente tiene menos de 50 cm de intestino delgado puede requerir nutrición parenteral (grado B). Se necesita dieta baja en oxalato y alta en carbohidratos. El volumen de los alimentos puede aumentar la diarrea (grado A). No se ha demostrado adaptación intestinal estructural definida, aunque puede producirse con ralentización del vaciado gástrico y tránsito del intestino delgado.
Yeyunostomía	Se conserva parte del yeyuno pero el íleon y el colon se eliminan por completo, y el yeyuno forma el extremo del intestino. Las pérdidas de líquidos y electrolitos dominan el cuadro clínico. Aunque la adaptación intestinal se produce en los meses después de la creación de una ileostomía no hay evidencia que demuestre la adaptación estructural o funcional. No se logra la adaptación máxima; por lo tanto, los requerimientos de líquidos y nutrientes no se reducen con el tiempo.

Guía de longitud del intestino y necesidad, a largo plazo, de soporte hídrico-nutricional en pacientes con intestino corto		
Longitud del yeyuno (cm)	Yeyuno-colon	Yeyunostomía
0-50	Nutrición parenteral	Nutrición parenteral, perfusión salina
51-100	Nutrición oral	Nutrición parenteral, perfusión salina
101-150	Nada	Nutrición oral, solución salina-glucosada oral
151-200	Nada	Solución salina-glucosada oral

Fuente: Nightingale J, et al. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006; 55: iv1-iv12.

Síndrome de intestino corto en fase aguda

El tratamiento depende del área afectada, adaptación del intestino remanente, continuidad del intestino delgado con el colon, magnitud de la falla intestinal, enfermedad de base, comorbilidades, y de la funcionalidad de los órganos accesorios.

Evaluaciones

Signos y síntomas

- Generales: pérdida de peso involuntaria, dificultad para hablar, ataxia, confusión (acidosis láctica), debilidad, somnolencia, apatía, depresión e irritabilidad, baja temperatura corporal.
- Gastrointestinales: diarrea líquida profusa después de ingerir alimentos o bebidas, anemia, esteatorrea (en resección de íleon), vómito, dolor abdominal, flatulencia, retortijones.
- Estado de hidratación: sed, calambres, abrupta caída del peso corporal, hipotensión sistólica postural, volumen urinario bajo.
- De deficiencia de micronutrientes: confusión (magnesio, complejo B), hipotensión y oliguria (sodio). Síndrome de Wernicke-Korsakoff (tiamina), dermatitis, hiperqueratosis folicular, piel seca, seborrea nasolabial (vitamina A, ácidos grasos esenciales), reducción de la agudeza visual, fotofobia, xerosis (vitamina A), anemia perniciosa, lengua geográfica (vitamina B₁₂), enrojecimiento de la piel (niacina), estomatitis angular, ataxia, demencia, convulsiones, hiporreflexia, (complejo B), encías enrojecidas (vitamina C), moretones (vitaminas C, K), petequias (vitamina K), palidez (conjuntivas, piel), coiloniquia (Fe), cabello de fácil desprendimiento o escaso, disgeusia, hiporexia (zinc).

Tratamiento

- Iniciar nutrición parenteral en el posoperatorio temprano. La nutrición enteral debe iniciarse tan pronto como sea posible (destete).
- La fase aguda (1-3 meses) implica la estabilización de las grandes pérdidas de líquidos y electrolitos, mantener el equilibrio de líquidos y controlar el equilibrio ácido-base.
- Los pacientes con más de 180 cm de intestino delgado no suelen requerir nutrición parenteral; quienes tienen más de 90 cm de intestino delgado requerirán nutrición parenteral durante al menos de 1 año; y los que tienen menos de 60 cm de intestino delgado quizá requerirán nutrición parenteral permanente, dependiendo de la longitud restante del colon.
- Si el intestino delgado mide menos de 100 cm con yeyunostomía o ileostomía, la nutrición parenteral e hidratación intravenosa serán necesarias para la supervivencia.
- En la etapa inicial la mayoría de los pacientes requiere nutrición parenteral durante 7-10 días después de la cirugía para lograr la estabilidad hidroelectrolítica.
- La nutrición parenteral continua se utiliza durante la fase temprana posoperatoria, mientras que la nutrición parenteral cíclica predominará en las fases intermedias y tardías; puede administrarse tan pronto se inicie la nutrición enteral u oral.
- Para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales, aproximadamente 1-2% del total de calorías debe provenir de ácido linoleico y 0.5% de ácido α -linolénico.
- Durante la transición de la nutrición parenteral a la enteral, los objetivos primarios deben ser: mantenimiento del peso corporal estable y prevención de grandes fluctuaciones en el equilibrio de líquidos.

Algunas recomendaciones para el cálculo de energía:

- 20-35 kcal/kg/día con base en el peso corporal actual.
- Proteína, 20% de las calorías de la dieta o aportar 1-1.5 g/kg/día peso actual
- Deben aportarse 186 mg/kg/día o 25-30% del total de las proteínas a partir de aminoácidos esenciales.
- Tasa de infusión de dextrosa: 5-7 mg/kg/min.
- 100-120 g al día de dextrosa, mínimo para apoyar funciones corporales.

- Limitar el aporte a menos de 7 g/kg/día para evitar complicaciones metabólicas (hiperglucemia, hipertrigliceridemia).
- Limitar el aporte a 1 g/kg/día para evitar complicaciones (colestasis crónica, progresión de fibrosis hepática a cirrosis)
- 20-30% del gasto energético total.
- Para prevenir deficiencias de ácidos grasos esenciales debe aportarse 1-2% de las kcal totales a partir de ácido linoleico y 0.5% de ácido alfa-linolénico.
- En caso de síntomas de deficiencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke, beriberi, y alcalosis metabólica severa), aportar 100 mg por vía parenteral.
- En caso de síntomas de deficiencia de biotina (dermatitis escamosa, alopecia, letargo, hipotonía y acidosis láctica), administrar 0.3-1 mg/día de biotina parenteral.

Problemas en pacientes con intestino corto		
	Yeyuno-colon	Yeyunostomía
Manifestación	Gradual, diarrea y desnutrición	Pérdida líquida aguda
Pérdida de agua, sodio y magnesio	Poco común a largo plazo	Frecuente
Malabsorción de nutrientes	Frecuente*	Muy frecuente
Acidosis D-láctica	Ocasional	No
Cálculos renales (oxalato de calcio)	25%	No
Cálculos vesiculares (pigmento)	45%	45%
Adaptación	Adaptación funcional	No existe evidencia
Problemas sociales	Diarrea	Deshidratación por débito de ostomía, alta dependencia al tratamiento

*La acidosis D-láctica ocurre en dietas ricas en mono y oligosacáridos.

Fuente: Nightingale J, et al. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006; 55: iv1-iv12.

Pérdida de agua, magnesio, sal, vitaminas y minerales

- El colon tiene gran capacidad de absorber agua y sodio; por lo tanto, los pacientes con intestino corto raramente tienen déficit del equilibrio de sodio y agua.
- Si existe pérdida de sodio puede indicarse una solución oral salina-glucosada, igual que para

los pacientes con yeyunostomía. Pocas veces hay hipomagnesemia, pero si la tuvieran, el tratamiento es el mismo que para los pacientes con yeyunostomía.

- La mayoría de los pacientes necesita tratamiento a largo plazo de vitamina B₁₂. El déficit de selenio es común; el de zinc es raro, excepto en caso de diarreas abundantes. Puede necesitarse la prescripción de complementos con vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales.

Tratamiento de pacientes con hipomagnesemia

Corregir la deshidratación y pérdida de sodio.

- Preparación oral de magnesio (óxido de magnesio por las noches, cuando el tránsito intestinal es más lento; y evitar la competencia con otros medicamentos y alimentos).
- Reducir-evitar el exceso de lípidos en la dieta, pues se unen al magnesio e incrementan su pérdida.
- Prescribir análogos de vitamina D activa (calcitriol) por vía oral en dosis que se incrementarán gradualmente (cada 2-4 semanas) de 0.25 a 9 mg/d hasta conseguir concentraciones normales de magnesio. Es importante monitorear las concentraciones de calcio para evitar la hipercalcemia.
- Indicar magnesio intravenoso durante periodos prolongados, en infusión continua para disminuir las pérdidas renales.
- Administrar sulfato de magnesio en líquidos de rehidratación oral.
- Reponer el magnesio hasta que el magnesio urinario alcance las concentraciones normales.

Diarrea

La diarrea se trata de la misma manera que en los pacientes con yeyunostomía, con 2-8 mg de loperamida media hora antes de cada alimento; a veces puede indicarse fosfato de codeína (30-60 mg media hora antes de las comidas).

En caso de resección mayor o igual a 100 cm de íleon puede haber malabsorción de sales biliares con diarrea, no debe prescribirse la colestiramina (cuando la resección es mayor de 100 cm) porque agrava la malabsorción de ácidos grasos.

Es necesario evitar la descompensación hidroelectrolítica. Para esto debe vigilarse que la diuresis sea

superior a 800 mL/día, el sodio urinario mayor de 20 mmol/L, mantener el peso corporal.

El paciente deberá consumir soluciones de rehidratación oral de osmolaridad reducida, con ≥ 60 meq de sodio y relación sodio glucosa 1:1 a tolerancia o conforme a los kilogramos de peso perdidos por la deshidratación.

Hidratación

- Para reducir al mínimo las pérdidas de líquidos gastrointestinales se inicia con dietas hiposmolares. En caso de remanentes de yeyuno menores a 100 cm, debido a que la mucosa yeyunal es relativamente permeable, lo más recomendable son las fórmulas isotónicas.
- La ingesta de una solución de rehidratación oral de glucosa y electrolitos con una concentración de sodio de al menos 60 meq/L optimizará la absorción de agua y de sodio en el yeyuno proximal, y minimizará la secreción en el lumen intestinal.
- Los pacientes con menos de 100 cm de yeyuno residual tienen mayor riesgo de deshidratación, debido a las pérdidas aumentadas de sodio y líquidos por el estoma. En estos casos debe incrementarse el aporte de líquidos a más de 3 L al día.
- La válvula ileocecal y colon, con intestino delgado mínimo de 50 cm, mejora la absorción de fluidos y electrolitos.
- Los pacientes con producción de heces o gasto de estoma mayor de 1.5 L y menor de 800 mL de gasto urinario en 24 h tienen dificultades para mantener el equilibrio hidroelectrolítico sin soporte intravenoso.
- Evitar los líquidos hipertónicos (jugos de frutas, refrescos, bebidas deportivas) y líquidos hipotónicos (agua natural) pues promueven la pérdida de sodio y agua.
- Los líquidos deben consumirse lentamente y de forma continua a lo largo del día para evitar el síndrome de *dumping*.
- Con un estoma de alto gasto o pérdidas fecales altas (más de 1500 mL en 24 horas) restringir los líquidos orales a menos de 500 mL/d.

Confusión

- Causas médicas generales (hipoxia, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, sepsis, hipoglucemia, alcohol y otras drogas).
- Causas específicas de los pacientes con intestino corto.

- Déficit de magnesio (menos de 0.2 mmol/L), tiamina (psicosis de Wernicke-Korsakoff).
- Acidosis D-láctica: solo la padecen los pacientes con intestino corto que conservan el colon. Las bacterias cólicas degradan los carbohidratos en D-lactato, que se absorbe rápidamente y se elimina con dificultad. Acidosis metabólica con anion gap positivo, aumento en la concentración de D-lactato sérico y urinario. El tratamiento consiste en restringir la ingesta de mono y oligosacáridos y promover la ingesta de polisacáridos, suplementos con tiamina y antibióticos de amplio espectro.
- Hiperamonemia: puede ocurrir también en pacientes con yeyunostomía. La pequeña cantidad de intestino restante no puede producir la citrulina adecuada para eliminar el amonio vía el ciclo de la urea. La hiperamonemia puede corregirse con complementos de arginina (un intermediario del ciclo de la urea).

Cálculos renales

Los factores que favorecen la formación de cálculos renales son: malabsorción de grasas, aumento de sales biliares en el colon, disminución de la degradación bacteriana de oxalato, déficit de tiamina y piridoxina e hipocitraturia.

Para prevenir la formación de cálculos de oxalato cálcico es necesario evitar la deshidratación y tener una dieta pobre en oxalato. Una dieta baja en oxalato significa evitar: espinacas, remolacha, nueces, chocolate, te, trigo, y fresas. Otras medidas consisten en disminuir la ingesta de grasas en la dieta, reemplazar los triglicéridos por triglicéridos de cadena media, aumento de los aportes de calcio. La administración de colestiramina oral puede ayudar a disminuir el riesgo de cálculos renales.

Alimentos ricos en oxalato (más de 10 mg por porción)

Frutas	Arándano, carambolo, durazno, mora, cereza, higo, grosella, uvas, naranja, pera, ciruela, fresa, mandarina, kiwi, ciruela pasa, limón, lima, cáscara de naranja.
Verduras y hortalizas	Alcachofa, betabel, col roja cruda, apio, acelgas, escarola, cebollines, col, berenjena, endivia, puerro, mostaza verde, pimiento verde, espinacas, col rizada, calabacita, papas, perejil, tomates, jugo de tomate.
Leguminosas	Chícharos, habas.

Semillas	Almendras, cacahuates, mantequilla de cacahuete, nueces, mantequilla de nuez.
Lácteos	Chocolate, bebidas que contienen chocolate o cocoa, leche de soya, queso de soya, yogurt de soya, tofu.
Cereales	Amaranto, cereales ricos en fibra, trigo (alimentos que lo contengan: pan, galletas).
Otros	Productos de soya, aceitunas negras, chocolate, pimienta negra, perejil.
Bebidas	Cerveza oscura, te negro, café instantáneo, chocolate, bebidas con cocoa, jugo de frutas ricas en oxalato (ver arriba), bebidas de soya.

Fuente: Low Oxalate Diet Pittsburgh: University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences 2015 [cited 2015 April 4th]. Available from: <http://www.upmc.com/patients-visitors/education/nutrition/pages/low-oxalate-diet.aspx>.

Para el paciente con síndrome de intestino corto en fase crónica

- Los pacientes con más de 180 cm de intestino delgado no suelen requerir nutrición parenteral; los que tienen menos de 90 cm de intestino delgado y, en particular, con el colon generalmente requerirán nutrición parenteral durante 1 año; y los que tienen menos de 60 cm de intestino delgado quizá requerirán nutrición parenteral permanente, dependiendo de la longitud restante del colon.
- Si el intestino delgado mide menos de 100 cm con yeyunostomía o ileostomía, la nutrición parenteral e hidratación intravenosa serán necesarias para la supervivencia.
- La nutrición parenteral continua se utiliza durante la fase temprana posoperatoria, mientras que la nutrición parenteral cíclica predominará en las fases intermedias y tardías; puede administrarse tan pronto como se inicie la nutrición enteral u oral.
- Para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales, aproximadamente 1-2% del total de calorías debe provenir de ácido linoleico y 0.5% de ácido a-linolénico.
- La esteatosis hepática puede ocurrir por deficiencia de carnitina, ácidos grasos esenciales y colina, o exceso de hidratos de carbono a través de la nutrición parenteral.
- Algunas fuentes de ácidos grasos esenciales son:
 - Emulsión de lípidos tradicional, preparada a partir de aceite de soya que contiene

triglicéridos de cadena larga con una cantidad alta (60%) de ácidos grasos esenciales poliinsaturados (ácido linoleico u omega 6 y alfa-linolénico u omega 3).

- Omega 3 puro, a base de aceite de pescado (por ejemplo: Omegaven; Fresenius Kabi) es una nueva opción en la prevención de la enfermedad hepática asociada con insuficiencia intestinal.
- SMOFlipid 20% (Fresenius Kabi) es una emulsión de lípidos intravenosa que contiene aceite de soya (30%), triglicéridos de cadena media (30%), aceite de oliva (25%), y aceite de pescado (15%); proporciona energía, ácidos grasos esenciales y de cadena larga, omega 3 y alfa-tocoferol. Algunos resultados de ensayos clínicos pequeños muestran como beneficio el mantenimiento de la integridad hepática, en adultos con aporte de SMOFlipid.
- Puede haber riesgo de síndrome de realimentación en pacientes severamente desnutridos. Verificar las concentraciones de fósforo, magnesio, potasio y glucosa. En caso necesario, reponer y suplementar la tiamina. Iniciar con 10 kcal/kg/día e incrementar el aporte nutricional lentamente hasta llegar al 100% del requerimiento en 4 a 7 días.

Estrategias de alimentación y estilo de vida

En intestino corto durante el destete

- El paso de nutrición parenteral a dieta es uno de los aspectos más complejos y suele ser distinto para cada paciente. Esto porque el tubo gastrointestinal funcionando puede afectarse en su capacidad de absorción, es importante optimizar el estado de nutrición antes de iniciar el destete.
- Conforme mejora la función del gasto intestinal puede introducirse la alimentación enteral y la dieta, mientras que a la par se disminuye el volumen o los días con nutrición parenteral.
- La nutrición mixta puede maximizar la absorción y facilitar el destete.
- Es importante alimentar la hiperfagia para maximizar la absorción y vigilar la hidratación.
- Con resección yeyunal
 - Sugerir una dieta libre de lactosa y reducida en azúcares simples, solo en casos

comprobados de deficiencia de lactasa y sacarasa (común en casos de resección importante del yeyuno proximal). No hay evidencia de restringir su consumo en otros casos.

- Con yeyunostomía
 - Realizar múltiples comidas pequeñas a lo largo del día, de 4-6 comidas al día.
 - Los alimentos ricos en fibra soluble pueden retrasar el vaciado gástrico y el tiempo de tránsito intestinal, espesan el gasto de estoma, y promueven la adaptación intestinal.
 - Se recomienda el uso generoso de cloruro de sodio en los alimentos y beber soluciones de rehidratación oral entre las comidas (1 a 2 L/día) para mantener la hidratación.
- Con colon intacto
 - Realizar tres comidas pequeñas y dos colaciones a lo largo del día.
 - El consumo de HC puede mejorar la absorción energética debido a la fermentación bacteriana de los carbohidratos en ácidos grasos de cadena corta
 - Una dieta baja en oxalato, aunada a la complementación con calcio (800-1200 mg/ día) puede reducir la incidencia de nefrolitiasis. Los pacientes con colon intacto tienen mayor riesgo de nefrolitiasis, debido a que los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio en el lumen del intestino, dejando al oxalato libre para ser absorbido. Una vez absorbido, el oxalato se excreta por la orina causando cálculos de oxalato.
- Con el yeyuno intacto: suplementación de 2060 g al día de triglicéridos de cadena media; se absorben directamente de la mucosa al torrente sanguíneo y llegan al hígado.

Complementación

- En pacientes con intestino corto muchos complementos se absorben de forma incompleta, por esto deben indicarse dosis superiores a las ingestas dietéticas de referencia (DRI) para mantener las concentraciones séricas normales.
- Complementar con calcio 1,000-1,500 mg al día en pacientes con estoma y 400-600 mg al día en pacientes con continuidad de colon.
- Indicar complementos con hierro, magnesio y zinc si se detectan deficiencias.

- Aunque por lo general las dosis de vitamina D van de 1000-2000 UI por día, los pacientes con síndrome de intestino corto pueden requerir hasta 50,000 UI o más por día durante un periodo para reparar el déficit.
- En caso de hiperamonemia se recomienda el aporte de arginina, que al ser un intermediario del ciclo de la urea, ayuda a reducir las concentraciones séricas de amonio.
- En caso de diarrea, complementar el magnesio en forma de cloruro de magnesio de liberación lenta. El gluconato de magnesio o lactato de magnesio pueden reducir algunos de los síntomas gastrointestinales relacionados con la ingestión oral de magnesio.
 - En el día 21: igual que el del día 7.
 - En el día 28: igual que el del día 15 más hierro sérico, lípidos séricos, ácido úrico sanguíneo y urinario; cobre y zinc sanguíneo.
- Si el paciente puede regresar a su domicilio deberá revisarse tempranamente, después, dependiendo de la evolución cada mes a tres meses.
- Regularmente debe practicarse el reflujo del catéter y un cambio del adaptador. Esta vigilancia clínica y biológica permitirá, igualmente, adaptar los aportes. Cuando se inicia el destete, éste frecuentemente es progresivo y es necesario continuar con la vigilancia estrecha. El conjunto de suplementos intravenosos será aportado por vía oral.
- En caso de síndrome de intestino corto puede proponerse un tratamiento antisecretor gástrico (anti-H₂, inhibidores de la bomba de protones) y octreotida para disminuir el gasto hidroelectrolítico intestinal y, por ello, las pérdidas digestivas.

Pacientes con yeyunostomía

Los pacientes con yeyunostomía, a diferencia de quienes tienen anastomosis yeyuno-colónica, tienen más pérdidas de líquidos y electrolitos (cada litro de pérdida por la ostomía contiene, aproximadamente, 100 mmol de sodio y 15 mmol de potasio); con frecuencia padecen hipomagnesemia. Las pérdidas de potasio ocurren cuando se tienen menos de 50 cm de yeyuno, secundario a hiperaldosteronismo, o hipomagnesemia. El tratamiento, más que la suplementación de potasio será la corrección del magnesio.

Debe calcularse el débito de la ostomía en 24 horas, cuando se incrementa deben investigarse otras causas: sepsis intraabdominal, obstrucción parcial o intermitente del intestino delgado, enteritis (clostridium, salmonela, etc.), intestino restante dañado (enfermedad de Crohn, radiación), suspensión súbita de medicamentos antidiarreicos o prescripción de procinéticos.

Modalidades de vigilancia

- La vigilancia es, de principio clínica, y cotidiana: peso, gasto de las heces, diuresis, otras pérdidas.
- La vigilancia biológica inicial es cada siete días y comprende el estudio siguiente:
 - En el día siete: biometría hemática, plaquetas, urea, creatinina, fósforo, calcio, magnesio sanguíneos y urinarios, VSG, proteínas totales y electroforesis de las proteínas plasmáticas, proteína C-reactiva, pre-albúmina.
 - En el día 15: igual que el pasado más: transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, tiempos de Quick, TCA, glucemia, glucosuria y proteinuria.

Complicaciones

Relacionadas con el catéter

- Al momento de la colocación:
 - Fracaso en 5-10% de los casos según las series, en función de las variaciones anatómicas, de un defecto de llenado o de la experiencia del operador.
 - Hematoma local (lesión arterial), hemotórax, neumotórax, quilotórax (punción del canal torácico), embolia gaseosa, lesiones nerviosas.
- Con los catéteres periféricos: linfangitis, flebitis, edema local, trombosis (prevención por heparinización: 5000 UI/24 h), intolerancia local.

Es necesario implementar un tratamiento profiláctico con 1 mg al día de warfarina para disminuir 50% el riesgo de trombosis. En caso de trombosis venosa es necesario implementar un tratamiento anticoagulante eficaz, ya sea con HBPM o warfarina, durante 6 meses. Remover o no el catéter depende de la coexistencia de flujo venoso: si la perfusión es imposible, produce dolor o se difunde, y el catéter debe removerse.

- Con los catéteres centrales (raros): falsa ruta, perforación cardiaca o pleuro-pulmonar, trastornos del ritmo, ruptura y migración con posibilidad de embolia pulmonar, alergia o intolerancia local.

Infecciones en el catéter

- La infección en el catéter implica la existencia de un microorganismo a una concentración superior a 10^3 /mL (muestreo por reflujo) asociada con bacteremia [hemocultivos positivos al mismo germen con un reporte del catéter bajo hemocultivo superior de 10^3 (65% de los casos)].
- La frecuencia anual de infecciones en el catéter es de 0.13 a 0.36 según las series. Las bacterias que con más frecuencia causan infección son: *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*.
- El tratamiento de primera línea comprende:
 - Suspensión de la perfusión en caso de fiebre con una perfusión periférica de compensación, en particular si las pérdidas sobrepasan 3000 mL en 24 h.
 - Reflujo del catéter (sembrar en cultivo 10 mL de sangre provenientes del catéter después de haber desechado los primeros 3 mL), cambio del adaptador y cultivos, hemocultivos.
 - Antibiótico y antibiograma. La duración habitual del tratamiento es de 15 días.

Al cuarto día se practica un reflujo de control y a las 24 horas de la suspensión del tratamiento. La eficacia es de 93%.

- Cuando se trata de un *Port-a-cath* y si la infección del catéter resiste al tratamiento antibiótico, es permisible efectuar dos inyecciones con 24 horas de intervalo de estreptocinasa (2,500 UI en 2.5 mL de suero fisiológico, y 3 horas después para limpiar con suero fisiológico). En caso de ineficacia de esta técnica pueden inyectarse 3 a 5 mL de alcohol al 75%. En caso de falla: retirar el *port-a-cath*.
- Oclusiones y trombosis del catéter:
 - Las oclusiones son favorecidas por las perfusiones de lípidos; su frecuencia anual es de 0.18 a 0.30 por catéter.
 - Las trombosis venosas van de la simple oclusión del catéter hasta la trombosis de la vena cava superior. Deben confirmarse con radiografía de tórax, Doppler venoso de los vasos cervicales y humerales y, si es necesario, flebografía. El tratamiento asocia una ablación del catéter a una terapia con heparina eficaz. La trombosis puede prevenirse con inyecciones locales de heparina (5,000 UI/día después de la perfusión, excepto en caso de síndrome hemorrágico patente o de riesgo hemorrágico).

- Endocarditis bacteriana (0.02 episodios-paciente-año).

Complicaciones hepatobiliares

- Esteatosis, necrosis de hepatocitos, colestasis, fibrosis, hiperlipidemias, lodo vesicular, litiasis biliar, colecistitis alitiásica.
- Las anomalías del estudio hepático son frecuentes (15 a 40% de los casos) y pueden aparecer tempranamente, desde la tercera semana de nutrición parenteral. Regresan en 50% de los casos con la suspensión de la nutrición parenteral.

Resulta difícil definir los factores etiológicos propios de la nutrición parenteral, en particular en los sujetos politransfundidos, desnutridos, infectados o afectados de una enfermedad inflamatoria crónica del intestino.

Complicaciones óseas y acidosis láctica

Existe un riesgo por mala absorción de calcio y de vitamina D de larga duración. Muchos pacientes sufren acidosis metabólica por la pérdida de bicarbonatos en las heces o insuficiencia renal por deshidratación de repetición. La hipomagnesemia también puede influir. Es frecuente y el diagnóstico se establece con la cuantificación del calcio total corporal (densitometría ósea); se asocian: aporte intermitente de aminoácidos, toxicidad de aluminio o hipersensibilidad a la vitamina D. La osteoporosis se trata con bisfosfonatos.

Complicaciones metabólicas

- Hipertrigliceridemia con pancreatitis aguda.
- Hipercolesterolemia y sus complicaciones cardiovascular.

Complicaciones psicológicas

Antes de iniciar el programa de nutrición parenteral domiciliar es necesaria la evaluación psicológica. También pueden requerirse: un programa de psicoterapia de sostén y un tratamiento ansiolítico o antidepresivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braga CB, Vannucchi H, Freire CM, Marchini JS, Jordao AA, Jr., da Cunha SF. Serum vitamins in adult patients with short bowel syndrome receiving intermittent parenteral nutrition. JPEN 2011;35(4):493-8.
2. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1111-34.

3. Cederholm T, et al. ESPEN Guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36(1):4964. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>. Epub 2016 Sep 14.
4. Crenn P, et al. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut* 2004;53: 1279-1286.
5. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies, 2004, retrieved 2009-06-09.
6. Gree CJ, et al. A 15-year audit. Of home parenteral nutrition provision at the John Radcliffe Hospital, Oxford. *Q J Med* 2008;101: 365-369.
7. DeHaro K, Fonseca Y, Forsyth A, Toledo K. Fórmulas enterales En: *Nutrición enteral y parenteral*. Anaya Prado R, Arenas Márquez H, Arenas Moya D. 2ª ed. México: McGraw-Hill, 2012;160-165.
8. Donohoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland. 2010;8(5):270-9.
9. Jeejeebhoy KN. Enteral nutrition versus parenteral nutrition--the risks and benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;4(5):260-5.
10. Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *Journal de l'Association medicale canadienne*. 2002;166(10):1297-302.
11. Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN* 2014;38(1 Suppl):8S-13S.
12. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal Failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000; 46: 701-706.
13. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001 Oct;121:970-1001.
14. Krishnan S, Lonchyna V. Micronutrient Supplementation in Adult Nutrition Therapy: Practical Considerations. *JPEN* 2009 33: 548
15. Lerebours E, Guedon C, Dieu B et al. La nutrition entérale prolongée á domicile. *Rev Prat* 1991; 41: 710-714.
16. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):180-6.
17. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology*. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):260-74.
18. M Stroud, H Duncan, J Nightingale. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003;52(Suppl VII):vii1-vii12
19. Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007: chap 237.
20. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *JPEN* 2013;37(2):161-70.
21. Matarese LE, O'Keefe SJ, Kandil HM, Bond G, Costa G, Abu-Elmagd K. Short bowel syndrome: clinical guidelines for nutrition management. *Nutrition in clinical practice*. *JPEN* 2005;20(5):493-502.
22. Matuchansky C, Messing B, Jeejeebhoy KN, et al. Clinical parenteral nutrition. *Lancet*, 1992;340: 588-592.
23. Messing B, Joly F. Guidelines for Management of home parenteral support in adult chronic Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2006; 130: s43-s51.
24. Merrit R. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual 2nd Ed. ASPEN, 2005.
25. Matarese L. Síndrome de intestino corto: principios actuales de tratamiento. En libro: *Nutrición enteral y parenteral*. De: Anaya P, Arenas H, Arenas D. Mc Graw Hill; 2ª edición, 2012: 484-496.
26. Navarro-Gallo L. *Manual de Nutrición Clínica*. 1a ed. México, McGraw-Hill, 2011.
27. Nightingale J, Woodward JM, Small B, Nutrition Committee of the British Society of G. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4:iv1-12.
28. Ress Parish C. *The Clinician's Guide to Short Bowel Syndrome*. *Practical Gastroenterology*. 2005(31):39.
29. Rees P Arrish C. *Enteral Feeding: Dispelling Myths*. *Nutrition issues in Gastroenterology*. Series #9. *Practical Gastroenterology*, 2003.
30. Rodrigues CA, et al. Energy absorption as a measure of intestinal failure in the short bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 176-183.
31. Stratton RJ, Smith TR. Role of enteral and parenteral nutrition in the patient with gastrointestinal and liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:441-66.
32. Teixeira-De-Siqueira Le A. Utilización de la citrulina plasmática como marcador de la función intestinal: aplicaciones en trasplante de intestino y otras enfermedades digestivas. *Rev Colomb Cir*. 2009;24:258-68.
33. Thompson JS, Rochling FA, Weseman RA, Mercer DF. Current management of short bowel syndrome. *Current problems in surgery*. 2012;49(2):52-115.
34. Osuna I, Administración de la Nutrición Enteral. Técnicas de Infusión. [https:// eduardolobatonrd.wordpress.com/2014/08/26/administracion_nutricion_enteral/](https://eduardolobatonrd.wordpress.com/2014/08/26/administracion_nutricion_enteral/)
35. Pérez Lizaur, Marvan Laborde. *Manual de dietas normales y terapéuticas*. Los alimentos en la salud y la enfermedad. México: La Prensa Médica Mexicana, 2008.
36. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014;38(1 Suppl):23S-31S.
37. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: *gastroenterology*. *Clinical nutrition*. 2009;28(4):415-27.
38. Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol* 2003;17(6):997-1015.
39. Velázquez Gutiérrez JO. Accesos enterales de corto y largo plazo. En libro: *Nutrición enteral y parenteral*. En: Anaya P, Arenas H, Arenas D. 2a ed. México: Mc Graw-Hill, 2012; 167-177
40. Versleijen M et al. Arteriovenous Fistule as an Alternative to Central Venous Catheters for Delivery of Long-term Home Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 2009; 136: 1577-1584.
41. Wales PW, et al. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 (6): CD006321.
42. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. *JAND* 2013; 113 (9): 1200-8.
43. Winkler MF, et al. The meaning of food and eating among home parenteral nutrition-dependent adults with intestinal failure: a qualitative inquiry. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (11): 1676-83.

ANEXOS

Fórmulas de estimación de requerimiento energético y requerimiento hídrico

Harris Benedict	
Gasto energético hombres	$66.5 + [13.75 * \text{peso(kg)}] + [5.08 * \text{talla (cm)}] - [6.78 * \text{edad(años)}]$
Gasto energético mujeres	$655.1 + [9.56 * \text{peso(kg)}] + [1.85 * \text{talla (cm)}] - [4.68 * \text{edad(años)}]$

Factor actividad	
Reposo	1.0
Actividad en cama	1.2
Deambula	1.3

Mifflin St Jeor	
Gasto energético hombres	$5 + 10(\text{peso}) + 6.25 (\text{talla cm}) - 5 (\text{edad})$
Gasto energético mujeres	$-161 + 10 (\text{peso}) + 6.25 (\text{talla cm}) - 5 (\text{edad})$

Ireton Jones	
Gasto energético total	$629 - 11(\text{edad}) + 25 (\text{peso}) - 609$ (obesidad: 0 = sí; 1=no)
Gasto energético total con respirador	$1784 - 11(\text{edad}) + 5 (\text{peso}) + 244$ (0=fem; 1=masc) + 239 (c/trauma) + 804 (c/quemad)

Estimación calórica con el método empírico

Situación o condición	Kg de peso corporal
Estable	20-22 Kcal/kg
Pérdida de peso	20-25 Kcal/kg
Mantenimiento de peso	25-30 Kcal/kg
Ganancia de peso	30-35 Kcal/kg
Cirugía electiva	32 Kcal/kg
Politraumatismo	35-40 Kcal/kg
Sepsis	25-30 Kcal/kg

Requerimiento hídrico	
Adulto	20 a 40 mL/kg o 1 a 1.5 mL/Kcal

Vitaminas	Signos y síntomas de deficiencia de micronutrientos	Enfermedad característica	
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones de la inmunidad Metaplasia epitelial Hiperqueratosis folicular tipo I Ceguera nocturna Manchas de Bitot 	<ul style="list-style-type: none"> Xerosis conjuntival Xerosis corneal Queratomalacia Dermatosis en mosaico 	<ul style="list-style-type: none"> Xeroftalmia
Tiamina Vitamina B ₁	<ul style="list-style-type: none"> Astenia Anorexia Vómito Alteraciones cardíacas 	<ul style="list-style-type: none"> Neuromusculares (parestias, atrofia) Depresión Irritabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Beriberi Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Vitamina B ₂ Riboflavina	<ul style="list-style-type: none"> Dermatitis seborreica Lengua púrpura Fotofobia Lagrimo Vasos sanguíneos visibles 	<ul style="list-style-type: none"> Estomatitis angular Queilosis de los labios Glositis Dermatitis escrotal y vulvar 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia Dermatitis
Vitamina B ₃ Niacina	<ul style="list-style-type: none"> Piel áspera Eritema en cuello y dorso de las manos Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> Dermatitis Demencia Depresión Deficiencia secundaria a alcoholismo 	<ul style="list-style-type: none"> Pelagra
Piridoxina Vitamina B ₆	<ul style="list-style-type: none"> Convulsiones Dolor intenso de extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia 	<ul style="list-style-type: none"> Neuritis periférica
Ácido pantoténico	<ul style="list-style-type: none"> Fatiga Alergias Náusea Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor tipo quemante en los pies Hipoglucemia Sensibilidad aumentada a la insulina 	<ul style="list-style-type: none"> En padecimientos más serios se ha visto insuficiencia adrenal y encefalopatía hepática
Biotina	<ul style="list-style-type: none"> Colitis Glositis atrófica Anorexia Anemia leve Dermatitis seborreica 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de cabello, cejas y pestañas Depresión, irritabilidad y convulsiones Secundaria a consumo excesivo de clara de huevo cruda, alcoholismo y anticonvulsivos 	<ul style="list-style-type: none"> No existe
Ácido fólico Vitamina B ₉	<ul style="list-style-type: none"> Homocisteinemia Desmielinización Diarrea Estomatitis Taquicardia Conjuntivitis 	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad Anorexia Dolor de lengua Irritabilidad En niños: retardo en el crecimiento, bajo peso, alteraciones del tubo neural 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia macrocítica megaloblástica Alteraciones del tubo neural
Vitamina B ₁₂ Cianocobalamina	<ul style="list-style-type: none"> Leucopenia Trombocitopenia Ataxia Depresión Anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> Entumecimiento u hormigueo en brazos y piernas Pérdida del equilibrio Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia megaloblástica (perniciosa)
Ácido ascórbico Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> Fragilidad capilar Alteraciones hemorrágicas 	Hiperqueratosis folicular tipo II	<ul style="list-style-type: none"> Escorbuto
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> Espasmos musculares 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor óseo 	<ul style="list-style-type: none"> Raquitismo Osteomalacia
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> Irritabilidad Retención de líquidos Anemia hemolítica Alteraciones oculares Dificultad para mantener el equilibrio 	<ul style="list-style-type: none"> Daño en el sistema nervioso Cansancio, apatía Incapacidad para concentrarse Alteraciones en la marcha Respuesta inmunitaria disminuida Distrofia muscular 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia hemolítica

Vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia en la coagulación Epistaxis Gingivorragia Hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> Melena Menorragia Equimosis 	<ul style="list-style-type: none"> Trastornos en la coagulación
Elementos traza	Signos y síntomas de deficiencia		Enfermedad Característica
Hierro	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad con disminución de la función muscular y alteraciones en la conducta cognoscitiva 	<ul style="list-style-type: none"> Palidez general Coiloniquia Mucosas pálidas 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia ferropénica Hemocromatosis
Fósforo	<ul style="list-style-type: none"> Decaimiento Debilidad Temblores y disartria 	<ul style="list-style-type: none"> Anorexia Enfermedades respiratorias Alteraciones intestinales y renales 	<ul style="list-style-type: none"> Su deficiencia puede ser causa de osteoporosis
Calcio	<ul style="list-style-type: none"> Espasmos musculares 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones óseas 	<ul style="list-style-type: none"> Osteomalacia Raquitismo Osteoporosis Tetania
Magnesio	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones nerviosas Irritabilidad e inestabilidad emocional Aumento y disminución de los reflejos Descoordinación muscular Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Trastornos premenstruales Anorexia Náuseas y vómitos Confusión Temblores Deficiencia de memoria Delirio 	<ul style="list-style-type: none"> No existen
Cobre	<ul style="list-style-type: none"> Cansancio Anemia Leucopenia Neutropenia Osteoporosis 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragias puntiformes en la piel Aneurismas arteriales Cirrosis Lesiones prolongadas 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Wilson
Selenio	<ul style="list-style-type: none"> Dolor y debilidad muscular Cardiomiopatía 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de masa muscular 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Keshan
Yodo	<ul style="list-style-type: none"> Bocio Cretinismo Sordomudez Alteraciones en el crecimiento fetal Alteraciones en el desarrollo cerebral Ganancia de peso 	<ul style="list-style-type: none"> Hipotiroidismo Fatiga extrema Retardo mental Depresión Disminución del metabolismo basal Hipotermia 	<ul style="list-style-type: none"> Bocio Cretinismo Hipertiroidismo Hipotiroidismo
Flúor	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones en el esmalte dental 	<ul style="list-style-type: none"> Caries 	<ul style="list-style-type: none"> Caries Fluorosis dental y esquelética

Capítulo 21

Tratamientos médicos

JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS, SAID TUFIK ABDO RODRÍGUEZ
JORGE MIGUEL ABDO RODRÍGUEZ

Enseguida se describirán los medicamentos indicados para el tratamiento de pacientes con afecciones gastroenterológicas y citados en los capítulos precedentes de esta obra. Las propiedades principales, efectos secundarios, contraindicaciones, precauciones para su consumo e interacciones medicamentosas se explican de manera breve, no así las dosis y duración del tratamiento, que se mencionaron en los capítulos precedentes.

Mencionar el costo diario de un tratamiento medicamentoso no tiene gran significado porque la decisión de prescribirlo solo debe fundamentarse en su eficacia. La elección entre dos medicamentos similares solo debe tomarse con base en los dos factores que definen la relación costo-eficacia.

Medicamentos que estimulan la motilidad gastrointestinal

En pacientes con dismotilidad gastrointestinal asociada con trastornos del eje cerebro-intestino pueden indicarse diversos fármacos con acción procinética. Su mecanismo de acción consiste en incrementar la presión del esfínter esofágico inferior y mejorar la

motilidad, con lo que disminuye el reflujo gastroesofágico. Su utilidad se asocia con el bloqueo de la acidez porque su administración única no ha proporcionado porcentajes adecuados de disminución del reflujo.

En pacientes con dismotilidad asociada o traslape de síntomas y con dispepsia funcional han mostrado utilidad terapéutica. Se encuentran contraindicados en pacientes con oclusión intestinal.

Cisaprida

Estimulante de la motilidad esofagogastrointestinal que aumenta la presión del esfínter esofágico inferior por estimulación de la liberación de acetilcolina a partir de las terminaciones nerviosas en el plexo mientérico. Carece de efectos estimulantes en los receptores muscarínicos, nicotínicos (sin aumento de la secreción gástrica basal o estimulada por la pentagastrina) y anticolinesterásicos.

Efectos indeseables

Cólicos abdominales pasajeros.

- Borborigmos.
- Diarrea que requiere reducir la dosis.
- Cefaleas ligeras y pasajeras.

- Sensación de cabeza vacía.
- Algunos casos aislados de convulsiones no imputables formalmente al producto.
- Raros trastornos del ritmo que han motivado alarmas en torno a su indicación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos.

Precauciones antes de su prescripción e interacciones medicamentosas

Insuficiencia renal o hepática: reducir la dosis a la mitad.

- Embarazo y lactancia: no es de indicación principal (ausencia de efectos teratogénos con paso de bajas cantidades a la leche humana).
- Se desaconseja asociarla con anticolinérgicos (efectos digestivos opuestos).
- En caso de prescripción indispensable vigilar su asociación con: antivitaminas K (potenciación que puede requerir una reducción de la dosis), alcohol y benzodiazepinas (efecto sedativo incrementado).

Cleboprida

Procinético perteneciente a la familia de las benzamidas, diseñado para incrementar su actividad en el aparato gastrointestinal. Es una ortopramida de segunda generación con elevada selectividad y actividad fisiológica antidopaminérgica y proserotoninérgica.

Las ortopramidas tienen un perfil antidopaminérgico central al bloquear los receptores dopaminérgicos D2. La cleboprida es la más potente de las moléculas estudiadas.

La cleboprida tiene selectividad por los receptores dopaminérgicos del sistema mesolímbico relacionados con actividad tranquilizante; por eso se relaciona con un efecto central mayor en comparación con la metoclopramida. Tiene actividad antiemética y menor actividad de bloqueo de receptores dopaminérgicos del sistema nigroestriatal, por lo que sus efectos adversos extrapiramidales son menores que con la metoclopramida. Al bloquear los receptores dopaminérgicos presinápticos muestra un perfil ansiolítico parecido al de las benzodiazepinas, sin que el grado de sedación y somnolencia alcance los niveles clásicos de los ansiolíticos. Su combinación con simeticona favorece el control de la distensión.

Efectos indeseables

Trastornos endocrinos. Muy raros: hiperprolactinemia.

- Trastornos del sistema nervioso. Raros: trastornos extrapiramidales, distonías, discinesia, discinesia tardía, sedación, temblor, somnolencia.
- Trastornos del aparato reproductor y en la mama. Excepcionales: galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil, amenorrea.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

- Los efectos colaterales de la cleboprida son leves.
- En la mayoría de los casos no causan abandono del tratamiento.
- Informes recientes relacionan a la cleboprida con casos aislados de “síndrome de piernas inquietas” y discinesia tardía, reversibles al suspender el tratamiento.
- Tiene efecto extrapiramidal solo cuando la dosis normal de tratamiento se altera.
- Es segura desde el punto de vista electrofisiológico.
- No produce alargamiento del intervalo QT como la cisaprida. Rango terapéutico (DL50/ED50) de más de 350 veces.

Itoprida

Benzamida sustituida (derivada del ácido benzoico) con propiedades procinéticas particulares porque cuenta con un doble mecanismo de acción: antagonista de los receptores dopaminérgicos tipo D2 y acción inhibitoria selectiva en la enzima acetilcolinesterasa. Por la sinergia de estas dos acciones está indicada para el tratamiento y alivio de los síntomas derivados de los trastornos directamente relacionados con la dismotilidad gastrointestinal y padecimientos asociados, como la enfermedad ácido péptica.

Por su mecanismo de acción induce la motilidad gastrointestinal sin afectar la neurotransmisión a otros niveles y sin interacciones medicamentosas. Carece de efecto en los canales de potasio dependientes de voltaje, coordina la musculatura circular y longitudinal, e igualmente induce peristaltismo y segmentación. Es el procinético con mejor perfil de seguridad actual.

Está indicada en el tratamiento de pacientes con gastroparesia, dispepsia funcional, en casos seleccionados de enfermedad por reflujo gastroesofágico y en su sobreposición con dispepsia.

Efectos indeseables

Posibles y graves por excepción. Ocasionalmente pueden observarse: ginecomastia, cefalea, infección

respiratoria superior, dolor abdominal y estreñimiento.

Mosaprida

Gastrocinético que regula la motilidad digestiva y acelera el tiempo de evacuación gástrica por medio de un efecto agonista selectivo y específico en los receptores serotoninérgicos 5HT₄. En el plexo mientérico aumenta la liberación de acetilcolina: un neurotransmisor colinérgico que funge una acción reguladora en el músculo liso del aparato digestivo. Se administra por la vía oral y se absorbe de manera rápida, alcanza una concentración máxima a los 90 minutos, con posterior biotransformación metabólica hepática y eliminación.

Efectos indeseables

En el sistema digestivo puede haber ablandecimiento de las heces acompañado de diarreas y dolor abdominal.

- Síntomas generales relacionados con astenia, vértigo y mareo.
- Desde el punto de vista humoral puede haber un aumento en las enzimas hepáticas TGO, TGP, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Puesto que no se ha demostrado su inocuidad durante el embarazo y lactancia solo se recomienda cuando el beneficio terapéutico sea superior al riesgo posible.

- Interacciona con fármacos anticolinérgicos y derivados atropínicos al disminuir los efectos gastrocinéticos propulsivos de la mosaprida.
- Los opiodes generan una depresión en el tono y peristaltismo del músculo liso digestivo.

Cinitaprida

Gastrocinético estimulante del peristaltismo esofagogástrico que funciona como regulador de la motilidad gastrointestinal. Su efecto farmacológico favorece el vaciamiento gástrico. Es un medicamento efectivo para el control de las náuseas y antiemético. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior al disminuir la aparición de reflujo gastroesofágico y los trastornos funcionales del aparato digestivo.

Efectos indeseables

En el sistema nervioso se asocia con mareos, cefaleas, astenia, somnolencia e incluso alteraciones en las pruebas psicométricas. La indicación en dosis superiores a las terapéuticas puede generar reacciones extrapiramidales.

- En pacientes añosos, el uso prologado puede causar discinesia tardía.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

No debe consumirse junto con alcohol o fármacos neurodepresores.

Debe tenerse precaución al indicarla a pacientes que requieran un estado especial de alerta para manipular maquinaria pesada o vehículos.

Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Levosulpirida

Procinético digestivo con actividad en distintos sitios del aparato gastrointestinal. Su mecanismo de acción es específico en los receptores de dopamina, en donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior al facilitar el vaciamiento gástrico. Ayuda a disminuir el peristaltismo y normalizar el tránsito intestinal. Es un medicamento que se difunde fácilmente por los tejidos y cuenta con un pico plasmático alrededor de las 3 horas, posterior a su administración por vía oral.

Efectos indeseables

Rubor y urticaria.

- Hiperprolactinemia y ganancia de peso.
- Xerostomía, sialorrea, náusea, estreñimiento o diarrea.
- Reacciones extrapiramidales, sedación o confusión, vértigo, mareos y agitación. La visión borrosa también se ha asociado como una reacción adversa.
- Alteraciones en la menstruación, disfunción sexual, ginecomastia, alteraciones en la libido y galactorrea.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La levosulpirida puede provocar un estado de somnolencia, letargo y discinesia por lo que los pacien-

tes deben ser advertidos de esta probabilidad ante de iniciar el tratamiento, para tomar medidas cautelares.

- Sus efectos de motilidad gastrointestinal pueden inhibirse con anticolinérgicos, narcóticos y analgésicos.
- Debe evitarse el consumo simultáneo de alcohol.
- Su administración prolongada puede generar alteraciones en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Estas alteraciones se revierten al suspender el tratamiento.

Antieméticos y estimulantes de la motilidad esofagogastroduodenal

Domperidona

Potente antiemetizante de la familia de las butirofenonas que estimulan la motilidad esofagogastroduodenal y aceleran el vaciamiento gástrico; tiene la ventaja de traspasar muy poco la barrera hematoencefálica.

Efectos indeseables

Excepcionales: trastornos extrapiramidales (1 caso en 1 millón), ginecomastia y amenorrea (solo a dosis mayores y en tratamiento prolongado).

Contraindicaciones

Discinesias tardías debidas a los neurolépticos.

- Hemorragia, obstrucción o perforación gastrointestinal.

Metoclopramida

Antiemético potente de la familia de las benzamidas que aumenta la presión del esfínter esofágico inferior y acelera el vaciamiento gástrico, tiene propiedades neurolépticas muy débiles, sin efectos anticolinérgicos.

Efectos indeseables

Raros (a altas dosis): somnolencia, trastornos extrapiramidales (discinesias tardías) de difícil control a pesar de suspender la ingesta y endocrinos (hiperprolactinemia, ginecomastia, galactorrea, amenorrea), recrudescencia de las crisis en los epilépticos.

- Excepcionales: cefalea, diarrea, insomnio, síndrome depresivo.
- Insuficiencia renal severa. En estos paciente lo indicado es reducir la dosis y evitar los los epilépticos, parkinsonianos.
- Asociaciones desaconsejadas: anticolinérgicos (efectos digestivos opuestos) y neurolépticos (efectos centrales aditivos).

Contraindicaciones

- Discinesias tardías debidas a los neurolépticos.
- Hemorragia, obstrucción o perforación intestinal.

Antieméticos

Metopimazina

Antiemético potente, de la familia de las fenotiazinas, con propiedades neurolépticas y anticolinérgicas débiles, casi siempre es bien tolerado.

Efectos indeseables

Raros (a altas dosis): somnolencia, trastornos extrapiramidales (discinesias) y endocrinos (hiperprolactinemia, ginecomastia, galactorrea), boca seca, estreñimiento, trastornos de la acomodación, retención urinaria, hipotensión ortostática por vía intravenosa.

- Reacciones cutáneas alérgicas, excepcionales.

Contraindicaciones

Riesgo de glaucoma por cierre del ángulo y de retención urinaria por un obstáculo uretroprostático.

- Hipersensibilidad conocida a la metopimazina (muy rara).
- Embarazo (prudencia).

Alizaprida

Antiemético potente, de la familia de las benzamidas, con muy baja acción neuroléptica desprovista de propiedades anticolinérgicas.

Efectos indeseables

Excepcionales: trastornos extrapiramidales.

Interacciones medicamentosas

Neurolépticos.

Contraindicaciones

Discinesias tardías debidas a los neurolepticos.

- Embarazo y lactancia.

Ondansetrón

Antiemético, antagonista selectivo de los receptores 5HT₃ de la serotonina, sin efectos en otros receptores de la serotonina o de otras aminas biógenas. No provoca trastornos extrapiramidales. Es más potente que la metoclopramida, considerada hasta entonces el producto más activo (ausencia de vómitos durante los tratamientos con cisplatino en 75% de los pacientes tratados con ondansetrón en comparación con 42% de pacientes que reciben metoclopramida).

Efectos indeseables

Cefaleas moderadas (19%) que desaparecen espontáneamente o después de la administración de paracetamol, sensación de calor en la cabeza y epigastrio.

- Estreñimiento (7%).

Contraindicaciones

Alergia a alguno de los constituyentes.

Dimenhidrinato

Derivado de la etanolamina, con función de antihistamínico, bloqueador H₁, antiemético y antivertiginoso. El mecanismo de acción implicado en sus efectos antieméticos, anticinetóticos y antivertiginosos no se conoce con exactitud; sin embargo, se ha descrito que el complejo equimolecular de difenhidramina con 8-cloroteofilina tiene propiedades al bloquear los receptores H₁ e impedir la propagación de impulsos aferentes hemetógenos en los núcleos vestibulares y anticolinérgicos periféricos, con efectos sedantes que inhiben la hipersecreción e hipermotilidad gástrica. Esta disminución en la estimulación vestibular central aunada con la depresión de la función laberíntica y la zona bulbar quimiorreceptora desencadenante: se relaciona con las propiedades antieméticas, anticinetóticas y antivertiginosas. Tiene una rápida absorción en la vía digestiva, con efectos evidentes a los 15 a 60 minutos posteriores a su administración.

Efectos indeseables

Somnolencia y sedación (frecuentes).

- Visión borrosa, cefalea, insomnio, erupción cutánea y fotosensibilidad (en menor medida).

- Anemia hemolítica (muy frecuente).

- En niños y ancianos puede dar una reacción paradójica caracterizada por inquietud, excitación, nerviosismo e irritabilidad.

Contraindicaciones

Su indicación debe ser cuidadosa en pacientes con asma aguda, por sus efectos antimuscarínicos (espesamiento de secreciones).

- Puede precipitar o agravar la retención urinaria en pacientes con obstrucción del cuello vesical o hipertrofia prostática.
- Puede producir un aumento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, apendicitis o signos de toxicidad por sobredosificación de fármacos.
- No debe administrarse si se ha bebido alcohol; tampoco es recomendable consumirlo junto con otros depresores del sistema nervioso central. Si causa somnolencia debe advertirse a los pacientes para tomar los cuidados necesarios.
- La administración con inhibidores de la monoaminoxidasa puede prolongar e intensificar los efectos antimuscarínicos.
- Enmascara los efectos de la ototoxicidad de la amikacina y otros aminoglucósidos.

Difenidol

Es un agente antivertiginoso, sintético, con efectos anticinetóticos y antieméticos. Actúa a nivel vestibular y laberíntico en la zona quimiorreceptora gatillo del sistema nervioso central. Su administración es por vía oral y cuenta con un pico plasmático de 1 a 3 horas posteriores a su administración, con una eliminación por orina y heces a los 3 a 4 días posteriores. Cuenta con ligera actividad antimuscarínica.

Efectos indeseables

Alteraciones auditivas, confusión, xerostomía.

- Alucinaciones visuales y auditivas, en un porcentaje insignificante.
- Hipotensión arterial, eosinofilia, leucocitosis y neutrofilia.

Contraindicaciones

No está indicado para inhibir los vómitos del embarazo.

- En consumo simultáneo con anticolinérgicos y derivados de la atropina y escopolamina potencia el efecto del difenidol.

- En pacientes con glaucoma.

Antagonistas del receptor de neurocinina

Antagonistas de receptor NK1 por bloqueo del área central postrema. Se indican en combinación con antagonistas de la 5-HT₃ y corticosteroides para náuseas y vómitos agudos y tardíos por esquemas de quimioterapia que produzcan hiperémesis.

Efectos indeseables

Fatiga, mareo y diarrea.

- Reacciones de hipersensibilidad.
- No pueden ser asociados a fármacos metabolizados por CYP3A4 o que lo inhiban (warfarina).

Colinomiméticos

Betaneol

Es un medicamento parasimpaticomimético del tipo éster de colina que actúa como un agonista selectivo de los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático, específicamente a nivel del receptor muscarínico M₃ y sinapsis de plexo mientérico, sin que tenga efecto sobre los receptores nicotínicos. A diferencia del neurotransmisor acetilcolina, el betaneol no es hidrolizado por la enzima colinesterasa y, por lo tanto, sus efectos tienen un periodo más largo de duración. Está indicado en el tratamiento de pacientes con reflujo gastroesofágico y gastroparesia.

Efectos indeseables

Síndrome colinérgico grave.

Neostigmina (carbamato)

Parasimpaticomimético, específicamente un inhibidor reversible de la enzima colinesterasa. Por su interferencia en el metabolismo de la acetilcolina la neostigmina actúa como un agonista indirecto tanto de receptores muscarínicos como nicotínicos. Al inhibir la acetilcolinesterasa con incremento del vaciamiento gástrico e intestinal está indicado en el manejo del síndrome de Ogilvie (pseudoobstrucción colónica).

Efectos indeseables

Sialorrea, náusea, y bradicardia. La neostigmina puede actuar sobre el músculo liso del tracto gastrointes-

tinal y de los pulmones, por lo que puede producir vómitos y broncoconstricción, respectivamente.

Antibiótico

Eritromicina

Macrólido que estimula receptores de motilina del músculo liso gastrointestinal favoreciendo el complejo mayor migratorio (etapa III). Indicado en gastroparesia, hemorragia aguda y vaciamiento gástrico antes de endoscopia.

Efectos indeseables

Diarrea, molestia abdominal, náuseas, vómitos y flatulencia.

Bloqueadores H₂ de la histamina

En 1972 Black y sus colaboradores descubrieron el receptor H₂ de la célula parietal y producen cimetidina, lo que cambió la historia de la enfermedad ulceropéptica. Su descubrimiento los llevó a recibir el Premio Nobel. La evolución terapéutica llevó a la ranitidina, nizatidina y famotidina mejorando la potencia.

Reducen la secreción gástrica por bloqueo de los receptores histamínicos de tipo H₂ de la célula parietal. Su uso se restringe a tratamientos a corto plazo, como sintomáticos o en pacientes con imposibilidad para tomar inhibidores de la bomba de protones. Inducen taquifilaxia a corto plazo.

Efectos indeseables (muy raros)

Cefaleas, estreñimiento o diarrea, náuseas, mialgias.

- Excepcionales: erupciones cutáneas, vértigos, astenia o excitación, hipersudoración, bradicardia sinusal, elevación transitoria de las transaminasas, hepatitis, síndromes confusionales (sobre todo en los sujetos de edad avanzada y con insuficiencia renal o hepática severa).
- Muy excepcionales: leucopenia, trombopenia, agranulocitosis, pancitopenia. Efectos hipotéticos a largo plazo de una reducción importante de la acidez gástrica.
- Ginecomastia, galactorrea e impotencia se observan esencialmente con la cimetidina.

Contraindicaciones

Embarazo en el primer trimestre (por prudencia) y lactancia.

- Hipersensibilidad conocida a los diferentes productos.

Ranitidina y nizatidina

Útiles en el manejo de la esofagitis no erosiva.

- Porcentaje adecuado de cicatrización en esofagitis erosiva Grado I de Savary a dosis habituales administrados 2 veces al día.
- Pueden emplearse dosis dobles con disminución del perfil de seguridad.
- Poco útiles en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo y en esofagitis severa, se recomienda cambiarlos por inhibidores de la bomba de ácido.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Disminuir la dosis en un tercio de los casos de insuficiencia hepatocelular severa y reducirla en caso de insuficiencia renal severa:

- Depuración de creatinina > 50 mL//min: dosis habitual.
- Depuración de creatinina < 50 mL//min: 150 mg cada 24 horas.
- Depuración de creatinina < 20 mL/min:
 - 150 mg cada 48 horas

Estudios recientes relacionan Ranitidina con riesgo de cáncer (N-nitrosodimetilamina (NDMA) por lo prácticamente se ha abandonado su uso.

Famotidina

Reducir la dosis en 50% de los casos de insuficiencia renal con depuración de la creatinina \leq 30 mL/min. Se utiliza solo en pacientes con alergia a los IBP o con síntomas leves de enfermedad ácido péptica.

Cimetidina

Reducción de dosis en las mismas proporciones que para la ranitidina. Asociaciones a vigilar:

- Ketoconazol (disminución de su absorción digestiva).
- Fenobarbital para la cimetidina (incompatibilidad fisicoquímica).
- Antiácidos tópicos: espaciar 1 a 2 horas la toma oral.

Para la cimetidina, interferencia con el metabolismo de la vitamina K, de las benzodiacepinas, de la ciclosporina, de los betabloqueadores, de la lidocaína, de la nicardipina, de la nifedipina, de la teofilina, de las sulfamidas hipoglucemiantes.

Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de hidrógeno-potasio-ATP-asa (IBP) son medicamentos de primera elección en el tratamiento de los pacientes con enfermedad ácido péptica, en cualquiera de sus variantes clínicas, mostrando porcentajes de mejoría superior a los bloqueadores H₂ a dosis habituales, sin efectos de tolerancia en terapias de mantenimiento. En 1979 se sintetizó el omeprazol, primer inhibidor de la bomba de ácido con aplicación clínica. Los fármacos utilizados de este grupo son omeprazol, pantoprazol, pantoprazol magnésico, ilaprazol, rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol magnésico, dexlanzaprazol y dexrabeprazol que en breve estará en el mercado mexicano.

Algunas consideraciones más antes de su indicación:

- No deben prescribirse en combinación con bloqueadores H₂, excepto en pacientes con “escape” nocturno de ácido en los que la administración de un bloqueador H₂ (ranitidina o famotidina) por la noche, asociado con la dosis matutina de inhibidor de la bomba de protones, proporcionan efectos satisfactorios en el control de la acidez, excepto cuando se indica doble dosis de inhibidor o es de liberación dual, como el dexlanzaprazol. Su costo es alto, pero bien indicados justifican su precio al disminuir el tiempo de tratamiento.
- A dosis plena no son para indicación sintomática por su costo y porque existen otros productos que pueden prescribirse, por lo que deben darse después de un diagnóstico endoscópico en pacientes con síntomas de alarma, como prueba terapéutica en pacientes jóvenes o con reflujo de corta evolución y en pacientes con datos clínicos que lo justifiquen.
- Son de primera elección en el paciente con hemorragia de tubo digestivo alto asociada con terapia endoscópica.
- El omeprazol no está indicado en pacientes embarazadas por ser un fármaco categoría C. Se recomiendan los bloqueadores H₂ y, en caso necesario, lanzoprazol o pantoprazol, calificados como fármacos categoría B. En pacientes pediátricos recientemente se aprobó la indicación de omeprazol.
- En el tratamiento de las manifestaciones atípicas extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en la erradicación de *Helicobacter pylori* debe indicarse doble dosis de inhibidores de la bomba de ácido por un mínimo de tres meses.

- Dexrabeprazol es el más reciente de los inhibidores de bomba de protones; en dosis de 10 mg al día es eficaz para pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastropatía crónica.

Propiedades

Antisecretores mayores de estructura benzimidazol que disminuyen la secreción de ácido gástrico, independientemente de la forma de estimulación, por inhibición de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de ácido son profármacos que al entrar en contacto con el ácido se transforman en un derivado de sulfonamida, que es el verdadero inhibidor de la bomba de ácido mediante la formación de un puente disulfuro. La velocidad con que ocurren estos pasos determina la rapidez de acción del inhibidor.

Se absorben en el duodeno, sin transportadores, llegan al canalículo secretor de la célula parietal y penetran a la bomba de ácido activa. Se “protonizan” por acción del ácido al adquirir carga eléctrica positiva, lo que le impide atravesar las membranas lipídicas que permanecen en el canalículo.

Su tiempo de acción muy prolongado (más de 24 horas) permite prescribirlos en una sola toma cotidiana y su eficacia es superior a la de los bloqueadores H₂ de la histamina.

Efectos indeseables

Efectos hipotéticos a largo plazo en la carcinogénesis, por una reducción importante de la acidez gástrica, que no se han comprobado.

- Aumento de la secreción de gastrina pudiendo favorecer la aparición de tumores carcinoides gástricos, riesgo no demostrado en el hombre.

Contraindicaciones

El omeprazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo y en la lactancia.

- En niños existe indicación solo para omeprazol (inocuidad no demostrada).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Están en curso los estudios para evaluar su tolerancia en el tratamiento de sostén preventivo de las recaídas de úlceras gastroduodenales y de la esofagitis por reflujo.

- Es pertinente vigilar la asociación con: fenitoína y benzodiazepinas, ketoconazol, clopidogrel (interacción con el citocromo P450) para omeprazol y esomeprazol.

Antagonistas de la bomba de ácido / bloqueadores de ácido competitivos de potasio

Son antagonistas de la bomba porque bloquean de manera competitiva la bomba Na-K-ATPasa al unirse de manera reversible a los iones de potasio (K⁺) e inhibir la secreción de ácido gástrico. Se estima que su potencia es, aproximadamente, 350 veces más alta que la de los inhibidores de la bomba de protones convencionales. A pesar de haberse desarrollado en la década de 1980, los primeros compuestos mostraron hepatotoxicidad. Hasta el momento, existen tres fármacos aprobados para el mercado asiático: Raveprazan, en Corea del sur e India, tegoprazan, en Corea del Sur, y vonoprazan en Japón. Revaprazan y vonoprazan aún no se encuentran disponibles en Estados Unidos, Europa y México. En nuestro país se cuenta solo con tegoprazan a dosis de 50 mg BVO indicado en enfermedad por reflujo gastroesofágico severa y resistente, así como en pacientes que requieran erradicación de *Helicobacter pylori* en regiones con alta resistencia a antibióticos.

Prostaglandinas

Misoprostol (análogo de la PGE₁)

Efecto antisecretor menos potente que el de los antihistamínicos H₂, pero sin aumento de reacción de la gastrinemia; efecto citoprotector de la mucosa gástrica.

Efectos indeseables

Muy frecuentes: diarrea casi siempre moderada y transitoria (5 a 22%) pero que obliga a la suspensión del tratamiento en alrededor de 1% de los casos.

- Más raros (5 a 18%): náuseas transitorias y más raramente aún vómitos, dolores abdominales, cefaleas, vértigos.
- Contracciones uterinas pudiendo provocar un aborto.

- Reacciones alérgicas en muy raras ocasiones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los diferentes constituyentes.

- Insuficiencia renal o hepática.
- Embarazo y lactancia (ver las precauciones de empleo).
- Mujeres sexualmente activas sin anticoncepción eficaz.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Embarazo: prescribir solo cuando hay anticoncepción eficaz en las mujeres con vida sexual activa (aumento de la frecuencia de abortos espontáneos cuando se da a altas dosis en animales).

- Indicar con prudencia en pacientes que pueden experimentar complicaciones en caso de hipotensión.
- Antiácidos tópicos: espaciar de 1 a 2 horas la toma oral.

Tópicos antiulcerosos

Sucralfato

Sulfato de sacarosa básico de aluminio anhídrido, desprovisto de actividad antisecretora o antiácida, activo en las úlceras del tubo digestivo superior al formar una sustancia viscosa y adhesiva (polianión de sucralfato) fijado electivamente por una unión electromagnética a las proteínas que constituyen el exudado del cráter y de los bordes de la úlcera; protege en contrade la agresión acidopéptica. Puede tener acción citoprotectora.

Efectos indeseables

Raros (2%): estreñimiento ligado a coexistencia de aluminio.

- Muy raros (menos de 0.5%): boca seca, náuseas, vómitos, vértigos, exantemas cutáneos.
- Posibilidad de disminución del fósforo por captura de fosfatos alimenticios por aluminio liberado en el tubo digestivo (en caso de tratamiento prolongado).

Precauciones en su indicación e interacciones medicamentosas

Administrar separado de las comidas (30 minutos antes o 2 horas después).

- Evitar toda administración prolongada en pacientes con insuficiencia renal crónica (riesgo de acumulación de aluminio con encefalopatía después de varios meses) o hipofosfatemia (raquitismo distrófico vitaminorresistente, hiperparatiroidismo: riesgo de disminución del fósforo a largo plazo por captura de los fosfatos alimenticios por aluminio).
- Necesita un intervalo aproximado de dos horas entre las tomas orales de otros medicamentos, sobre todo la vitamina K, digoxina y fenitoína. Puede afectar, también, la absorción de tetraciclina, cimetidina, warfarina, teofilina y quinidina.

Geles antirreflujo gastroesofágico

Ácido algínico

La formulación de antiácido, alginato y carbonato, al entrar en contacto con el medio ácido del estómago (pH menor de 3.5, usualmente) genera gas intraluminal. Las burbujas de CO₂ formadas dentro del gel lo convierten en una espuma flotante que lo levanta, formando un sobrenadante en la superficie del contenido gástrico. Utilizados en el tratamiento de la pirosis y de las esofagitis estadios 1 y 2 por el reflujo gastroesofágico.

Precauciones de empleo e interacción medicamentosa

Hidróxido de aluminio: posibilidad de disminución del fósforo a dosis altas y prolongadas, así como disminución de la reabsorción digestiva de los medicamentos asociados, intervalo de dos horas entre la toma oral. Precauciones ligadas a coexistencia de aluminio (pacientes en diálisis crónica).

Antiácidos

Hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, magaldrato bicarbonato de sodio, magaldrato-dimeticona.

Antiácidos de contacto que disminuyen el grado de acidez de la secreción gástrica por su poder neutralizante y tamponador, desprovisto de efectos alcali-

nizantes sistemáticos, transparentes a los rayos X. El efecto antiácido es breve, del orden de 30 a 60 minutos; pueden provocar, con la suspensión del tratamiento, un aumento de la producción de gastrina (efecto rebote).

- **Aluminio:** posibilidad de encefalopatía aluminica a dosis elevadas o prolongadas en los insuficientes renales en hemodiálisis. Vigilancia de la aluminemia (normalmente menos de 40 mg/mL) y de la concentración de diálisis (normalmente menos de 15 µg/mL) en estos casos.
- **Hidróxido de aluminio:** posibilidad de disminución del fósforo por captura de fosfatos alimentarios y precipitación del fosfato de aluminio insoluble en caso de consumo prolongado (riesgo nulo con el fosfato de aluminio).
- **Fosfato de aluminio:** provoca estreñimiento, sobre todo en individuos adultos mayores o encamados.
- **Sales de magnesio:** efectos laxantes por acción osmótica y secretora (algunas veces responsable de diarrea) casis siempre anulada por la asociación con las sales de aluminio, excepto en caso de utilización de grandes dosis.

Contraindicaciones

Insuficiencia renal severa.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

En razón del poder de tampón de los alimentos es inútil la administración de los antiácidos de contacto al momento de la comida.

- Tomar de manera óptima 90 minutos después del inicio de cada comida y al acostarse, con tomas suplementarias, si es necesario, en función de los dolores (4 a 7 tomas por día).
- Necesita de un intervalo de alrededor de dos horas entre la toma de fosfato de aluminio y la de ciertos medicamentos, sobre todo: antihistamínicos H₂, betabloqueadores, hierro, clopromacina, diflunisal, digoxina, furosemida, fluoroquinolonas, isoniacida, ketoconazol, lincomicina, nitrofurantoína, indometacina, fósforo, salicilatos.

Bismuto

El subsalicilato de bismuto es un compuesto altamente insoluble de bismuto trivalente (10%) y áci-

do salicílico (90%). El subsalicilato de bismuto se prescribe para tratar la diarrea del viajero, pirosis y dispepsia, en adultos y niños mayores de 12 años. Se ubica en el grupo de agentes antidiarreicos. Funciona al disminuir el flujo de líquidos y electrólitos hacia las heces, reduce la inflamación dentro de los intestinos y puede eliminar a los microorganismos que causan la diarrea. También se prescribe en combinación con metronidazol y tetraciclina como segunda línea de tratamiento de úlceras gastrointestinales producidas por el *Helicobacter pylori*.

Efectos indeseables

Oscurecimiento de las heces o de la lengua.

- Riesgo de encefalopatía (ataxia, cefalea, mareos, convulsiones) en uso prolongado.

Enlentecedores del tránsito intestinal

Loperamida

Antidiarreico opiáceo, sin efectos en el sistema nervioso central a dosis terapéuticas, se elimina en las heces (90%) y orina (10%). Su prescripción a largo plazo es posible.

Efectos indeseables

Posibilidad de estreñimiento rebelde, incluso de síndrome suboclusivo, en caso de dosis demasiado elevadas.

Contraindicaciones

Síndrome disentérico y diarreas hídricas abundantes.

- Colitis pseudomembranosa.
- Pseudobstrucción intestinal.

Probióticos

Microbiota bacteriana:

- **Firmicutes** (grampositivos)
 - *Lactobacillus*
 - *Clostridia*
 - *Mollicutes*
- **Bacteroidetes** (gramnegativos)
 - Bacteroides

- Porphyronomas

Levadura

- *Saccharomyces boulardii*
- *Saccharomyces cerevisiae*

Propiedades

Microorganismos vivos no patógenos, susceptibles de tener una acción probiótica al actuar en la microbiota nativa y patógena y, por su efecto propio en la pared colónica y los metabolitos intraluminales. En los grupos bacterianos que habitan en el intestino los más abundantes son los firmicutes (51 a 76%) y bacteroidetes (16 a 42%) seguidos por las actinobacterias (2 a 20%).

Los ensayos controlados en la profilaxis y tratamiento de las diarreas asociadas con patógenos y posantibióticos son concluyentes. Útiles en la disbiosis secundaria a disminución de bacterias benéficas, expansión de patobiontes o pérdida de diversidad. Algunas cepas se utilizan actualmente combinadas con antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori* y disminución de efectos adversos por el tratamiento.

Contraindicaciones

Intolerancia severa a la lactosa (para el que las contiene).

Deben indicarse con precaución en pacientes con inmunocompromiso severo.

Antisépticos y antibióticos intestinales

Nitrofuranos intestinales

Propiedades

Antibacterianos de la familia de los nitrofuranos cuya absorción digestiva es prácticamente nula, tienen acción bacteriostática contra *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Shigella* (resistencia de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *E. coli* enteropatógenas).

Antibióticos intestinales

Neomicina

Antibiótico de la familia de los aminoglucósidos, poco reabsorbido por vía oral (menos del 2%), con acción bactericida intraluminal, activo contra enterobacterias, estafilococo; inactivo para *Pseudomonas*, *Moraxella* y numerosos anaerobios.

Efectos indeseables

Diarreas, náuseas, vómitos, malabsorción (tratamientos prolongados).

- Ototoxicidad y nefrotoxicidad raras (riesgo incrementado en caso de insuficiencia renal severa, deshidratación mayor, de alteración grave de la mucosa digestiva, de anastomosis porto-cava, de asociación con los enlentecedores del tránsito).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los aminoglucósidos (rara).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Embarazo: toxicidad cocleovestibular potencial para el feto.

- No asociar con los enlentecedores del tránsito intestinal (reabsorción aumentada).

Vancomicina

Glucopéptido cuya actividad se ejerce por inhibición de la biosíntesis de la pared bacteriana. Activo contra *Clostridium difficile*. No se absorbe por vía oral.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vancomicina.

Efectos indeseables

Después de su administración por vía oral la vancomicina puede ser notablemente absorbida en caso de lesiones digestivas; el riesgo de efectos indeseables por la vía intravenosa no puede descartarse. Por ello deben tomarse precauciones en pacientes con insuficiencia renal.

Colimicina

Antibiótico de la familia de las polimixinas, poco absorbido por vía oral (0.5%), con acción bactericida intraluminal en las enterobacterias, ineficaz para bacterias grampositivas, los cocos gramnegativos, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, bacterias anaerobias. Resistencia cruzada con la polimicina B.

Efectos indeseables

Diarreas, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas alérgicas raras.

- Neurotoxicidad y nefrotoxicidad poco probables (riesgo acrecentado en caso de alteración de la mucosa digestiva o de insuficiencia renal severa: evitar).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las polimixinas (rara).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

- Evitar en caso de déficit congénito de sacarasa.
- No asociar con los enlentecedores del tránsito intestinal (absorción aumentada).
- Ingerir lejos de las comidas (puesto que se inactiva cuando se consume cerca de los alimentos).

Rifaximina

Es una molécula antibiótica bactericida, con un amplio espectro de acción en bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias o anaerobias. Inhibe la síntesis del ARN bacteriano al unirse a la ARN-polimerasa, dependiente de ADN. Aunque las células humanas también tienen esta enzima en la mitocondria, parece que las rifaximinas son incapaces de atravesar sus membranas, por eso tienen poca citotoxicidad en los seres humanos. La característica de rifaximina en su forma polimorfa alfa (a) y su escasa absorción en la vía gastrointestinal (inferior a 1%) favorecen la concentración del fármaco en la luz intestinal y, sobre todo, en las heces en forma activa. La elevada concentración de la rifaximina en el aparato gastrointestinal da lugar a una eficaz actividad antibacteriana que erradica las posibles especies patógenas que ahí se encuentran, con lo que se normaliza la función intestinal y se eliminan los síntomas que aparecen cuando ésta se altera. Se indica en el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable, diarreas agudas, disbiosis intestinal, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano y encefalopatía hepática. Su utilidad en la encefalopatía hepática se deriva de ese efecto bactericida, pues al disminuir la carga bacteriana en el intestino disminuye también la producción de amoníaco y, por lo tanto, los síntomas neurológicos de la encefalopatía hepática.

Efectos indeseables

La rifaximina pertenece al grupo de la rifampicina y es un antibiótico muy bien tolerado por su nula

absorción gastrointestinal, que elimina el riesgo de aparición de posibles efectos secundarios. En general, los efectos adversos asociados con su uso en los ensayos clínicos son de poca gravedad y raramente sistémicos, habiéndose descrito, sobre todo: alteraciones gastrointestinales, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, tenesmo rectal, urgencia de defecación y pirexia; así como cefaleas en porcentajes de 2%. Con menor frecuencia también se han descrito: mareos, insomnio, reacciones de tipo alérgico (erupciones cutáneas, urticaria, edema angioneurótico, prurito), alteraciones sanguíneas y del sistema linfático, reacciones locales, infecciones, alteraciones metabólicas, musculoesqueléticas y del tejido conectivo informadas en notificaciones espontáneas, por lo que es difícil estimar la frecuencia y establecer una relación causal para este tipo de reacciones.

Salicilatos intestinales

Mesalazina o ácido-5-aminosalicílico

- Mesalazina por vía rectal.
- Mesalazina por vía oral.

La mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) es la parte activa de la molécula de sulfasalazina: tiene acción local en las mucosas ileales y cólicas por mecanismos múltiples e no conocidos del todo. Por vía rectal, la resorción sanguínea es, en promedio, débil, la eliminación rápida (36 horas). La tasa de recirculación hepática es del 7% de la dosis absorbida. Por vía oral los microgránulos de etilcelulosa liberan mesalazina a todo lo largo del tubo digestivo, a una tasa que crece con el pH. La mayor parte es, por lo tanto, liberada en el íleon y en el colon. Las concentraciones sanguíneas de equilibrio de 5-ASA y de acetil-5-ASA son, en promedio, débil o muy débil; la excreción urinaria es reflejo de la absorción total, de 30 a 35%.

Efectos indeseables

- *Por vía rectal:* reacciones de intolerancia local (dificultades a guardar en el enema e introducir el supositorio, prurito local, tenesmo), trastornos digestivos (náuseas, dolores abdominales, meteorismo), excepcionalmente alopecia reversible.
- *Por vía oral:* cefaleas, náuseas, vómitos (generalmente transitorios, al inicio del tratamiento), por excepción: diarrea, pancreatitis aguda edematosa, hepatitis, fiebre, miocarditis, neuropatía intersticial.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los salicilatos.

- Embarazo, lactancia, mujeres sin anticoncepción eficaz (para la forma oral).
- La contraindicación está ligada a la ausencia de datos clínicos humanos. No es lógico que por la vía local de concentraciones circulantes de 5-ASA y de acetil-5-ASA inferiores a las dosis eficaces de salazosulfapiridina, que está autorizada.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Una intolerancia conocida a la sulfasalazina no contraindica el empleo de la mesalazina en ausencia de hipersensibilidad conocida a los salicilatos: ésta testifica el efecto probable en ese caso de una intolerancia a la sulfamida.

- **Por vía oral:** utilizar con prudencia en caso de insuficiencia hepática o renal.

Sulfasalazina o salazosulfapiridina

Molécula que une por un puente azoado a una molécula de ácido 5-aminosalicílico (parte activa) y una molécula de una sulfamida (sulfapiridina) que no se absorbe en el intestino delgado. Después de la ingestión, la sulfasalazina es escindida por las bacterias de la flora cólica dominante en ácido 5-aminosalicílico (reabsorbido en 30%, eliminado en la orina y las heces) y en sulfapiridina (reabsorbida casi totalmente, acetilada a nivel hepático, eliminada por la orina). Existen acetiladores lentos y rápidos.

Efectos indeseables (muy frecuentes)

Dosis dependientes: anorexia, náuseas, vómitos, gastralgias (raros con la forma cubierta), cefaleas, malestar general (30 a 50% por encima de los 4 gramos por día), carencia de ácido fólico, metahemoglobinemia, coloración oscura de la orina. Estos efectos son más frecuentes en los acetiladores lentos.

- **Reacciones alérgicas:** erupciones cutáneas (5%), fiebre, eosinofilia, anemia hemolítica inmunoalérgica, más raramente choque anafiláctico, hepatitis mixta inmunoalérgica, síndrome de Lyell, infiltrado pulmonar con eosinofilia, tos y disnea pudiendo evolucionar rumbo a la fibrosis pulmonar extensa.
- **Trastornos hematológicos:** anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, más raramente agranulocitosis (más de 20 casos conocidos).

Oligospermia lentamente reversible con su suspensión. Síndromes lúpicos, taquicardia, pancreatitis edematosa, ataxia, confusión mental, proteinuria, cristaluria, oligoanuria.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los salicilatos, a las sulfamidas, o a ambos.

- Déficit en G6PD.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Estudio de laboratorio previo, luego control periódico de la biometría hemática y de la orina (sedimento urinario, proteinuria, diuresis) asegurando aportes hídricos importantes.

- Reducir la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática severa.
- Utilizar a dosis progresiva en los acetiladores lentos que habrá que identificar y en las poliartritis reumatoide.
- Interrumpir definitivamente el tratamiento en caso de agranulocitosis, de hemólisis franca, de hepatitis, de complicación pulmonar, de reacción alérgica.
- Embarazo: aunque es teratógeno en el animal no suspender el tratamiento pero reducir la dosis (riesgo de brote evolutivo en caso de suspensión del tratamiento).
- Asociaciones a vigilar: antivitaminas K, sulfamidas hipoglucemiantes (riesgo de potencialización), digoxina (reducción de la digoxinemia).

Olsalazina

Molécula constituida de dos moléculas de 5-ASA unidas por un puente azoico que no es absorbido en el intestino delgado. Como la sulfasalazina, el puente azoico es roto por la flora cólica, por lo que se liberan dos moléculas de 5-ASA.

Con respecto a la mesalazina cubierta las concentraciones séricas y urinarias de 5-ASA y de acetil-5-ASA son más bajas, su excreción fecal y su concentración en la mucosa del colon distal es más elevada. La absorción cólica de 5-ASA derivada de la olsalazina es de 15 a 20%.

Efectos indeseables

Hasta nuestros días no ha sido reportado ningún efecto indeseable grave: en teoría uno puede espe-

rar los mismos efectos secundarios que con la mesalazina cubierta, bajo reserva de que, a la misma dosis, las concentraciones séricas de 5-ASA y de acetil 5-ASA son menores.

Por el contrario, la olsalazina tiene un efecto secretor constante sobre el intestino delgado.

Una diarrea obliga, de este modo, a suspender el tratamiento (en general 2 g/día) en 5 a 7% de los casos. Las heces blandas ceden generalmente al tomar los medicamentos con las comidas o inmediatamente después, el aumento progresivo de las dosis, y su fraccionamiento, e incluso a su disminución (la dosis de 1 g/día es bien tolerada).

Corticosteroides

Vía rectal

Enemas de cortisona

Espumas rectales de cortisona

- Acetato de hidrocortisona.
- Metasulfobenzoato de prednisolona.

Supositorios de cortisona

Corticoesteroides de acción antiinflamatoria intensa sobre la mucosa rectocólica y buena eficacia, sobre todo en los brotes agudos de rectocolitis hemorrágica (75% de mejoría) y en la prevención de las recaídas de esta afección (tres instilaciones o supositorios por semana). Los supositorios están reservados para las rectitis aisladas.

Efectos indeseables

Posibilidad de absorción digestiva del producto, con signos de hipercorticismos en caso de tratamiento prolongado, excepto con el metasulfobenzoato de prednisolona, cuya absorción rectocólica es muy baja.

Contraindicaciones

- Generales: estados infecciosos o micóticos no controlados, virosis evolutivas (herpes, zona, hepatitis virales).
- Locales: abscesos, fístulas extensas.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Los enemas de corticoides absorbibles deben aplicarse con prudencia en caso de trastornos hidroelec-

trolíticos (hipocalemia o retención hidrosódica), de osteopenia, de catabolismo proteínico intenso y en la mujer embarazada.

Dermocorticoides

- Nivel I (actividad muy importante)
- Nivel II (actividad importante)
- Nivel III (actividad suficientemente importante)
- Nivel IV (actividad moderada)

Corticosteroides de acción local, con efectos antiinflamatorios, antialérgicos y antipruriginosos: su actividad (decreciente del nivel I al nivel IV según la clasificación europea) depende del principio activo y de su concentración final en la piel, que depende de la concentración de la preparación y de la naturaleza del excipiente. Absorción percutánea baja, que puede aumentarse en caso de aplicación extensa, con vendaje oclusivo o de utilización en el lactante y en el niño pequeño.

Efectos indeseables (proporcionales al nivel de actividad y la duración del tratamiento)

Cutáneos: dermatitis facial rosaceiforme, atrofia cutánea, congestión, estrías lineares purpúricas, riesgo de agravación del acné vulgar y de rosácea, más raramente despigmentación, hipertrichosis, retardo de la cicatrización, eccema de contacto al excipiente.

- Riesgo de absorción intempestiva con efectos sistémicos idénticos a los de una corticoterapia general.
- Rebote a la suspensión en caso de tratamiento prolongado.
- Riesgo teórico de infección cutánea secundaria (bacteriana, micótica o viral).

Contraindicaciones

Infecciones cutáneas bacterianas, virales, micóticas o parasitarias.

- Acné rosáceo, lesión ulcerada, hipersensibilidad a uno de los constituyentes.
- Lactantes (para los dermocorticoides de niveles I y II).

Precauciones de empleo

Tratar previa o simultáneamente toda infección local asociada.

- Suspensión del tratamiento: interrumpir el tratamiento de una duración superior a una semana de forma progresiva (espaciando las

aplicaciones 1 día cada 2, luego 3 o 4 y utilizando en el intervalo el excipiente puro si existe).

- Aplicar pomadas en las lesiones secas o escamosas; las lociones en las zonas pilosas, las cremas y geles en las lesiones agudas, secretantes y entre los pliegues.

Corticoides orales y parenterales

Prednisona, prednisolona

Corticoides inyectables de acción rápida

- Betametasona.
- Metilprednisolona: solumedrol.

Derivados corticónicos o corticoides de síntesis, difieren de las hormonas naturales por sus efectos glucocorticoides reforzados (efectos antiinflamatorio, antialérgico, inmunodepresor) y por los efectos mineralocorticoides muy disminuidos (retención hidrosódica, excreción del potasio).

Efectos indeseables

Proporcionales a la dosis y a la duración del tratamiento (constantes por arriba de 10 mg al día de prednisona o equivalente).

- Infecciones virales, bacterianas o parasitarias.
- *Trastornos metabólicos*: retención hidrosódica excepcional, alcalosis, hipocaliemia, efecto orexígeno y diabetogéno en los sujetos predispuestos, aumento del catabolismo proteínico (amiotrofia y debilidad muscular, osteoporosis, osteonecrosis aséptica de la cabeza femoral, fracturas patológicas, retardo en el crecimiento, retardo de cicatrización de las heridas).
- *Trastornos endocrinos*: síndrome cushinoide, atrofia corticosuprarrenal secundaria (máxima con la betametasona), amenorrea.
- *Trastornos psíquicos*.
- *Trastornos diversos*: acné, hipertrichosis, atrofia y hemorragias cutáneas, estrías, pancreatitis aguda, litiasis urinaria cálcica.

Contraindicaciones

Ninguna para un tratamiento breve o de indicación vital.

- Infecciones no controladas. Complicaciones por un tratamiento anterior.
- Prudencia en caso de úlcera gastroduodenal.

Forma de empleo (para tratamientos prolongados)

Con el propósito de reducir la inercia hipofisopararrenal los corticónicos deben administrarse en una toma única, por la mañana, al doble de la dosis cotidiana, 1 día cada 2 para algunos y disminuir la dosis por pausa. El retiro debe controlarse con cortisolemia y, eventualmente, relevar con hidrocortisona si el tratamiento fue prolongado.

Dieta y tratamientos asociados

Dieta rica en proteínas, calcio, potasio, pobre en glúcidos y en lípidos; agregar potasio, calcio (1 g/día), vitamina D (400-800 UI/día) en caso de administración prolongada. Antiácidos a distancia en caso de epigastralgias.

- Vigilancia: tolerancia clínica, tensión arterial, peso, caliemia, creatinemia, glucosuria.
- En caso de estrés (intervención quirúrgica, traumatismo, infección): aumentar la dosis habitual si la corticoterapia fue prescrita por un largo plazo.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociaciones contraindicadas: vacunas con virus vivos.

Asociaciones que deben vigilarse: anticoagulantes, antidiabéticos, antihipertensivos, ciclosporina, digitálicos.

Agentes biológicos para la enfermedad inflamatoria intestinal

La terapia biológica (a veces llamada inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica) es una nueva familia de agentes que pueden indicarse para el tratamiento de pacientes con cáncer y enfermedades inmunológicas. Utilizan el sistema inmunitario del cuerpo, directa o indirectamente, para combatir el padecimiento o para disminuir los efectos secundarios que pueden causar algunos tratamientos.

Los más utilizados son los interferones, interleucinas, factores estimulantes (G-CSF, eritropoyetina) y anticuerpos monoclonales.

Las terapias biológicas son las más eficaces para el tratamiento de los casos graves y persistentes y permiten a los pacientes recuperar, en buena medida,

su calidad de vida, minimizando los síntomas y disminuyendo las hospitalizaciones. Estos medicamentos, incluso, reducen los casos que deben desembocar en una intervención quirúrgica. Las nuevas terapias biológicas para la enfermedad inflamatoria intestinal grave buscan más precisión y mayor personalización. Las estrategias anti-TNF han demostrado efectividad en el tratamiento de casos graves. Golimumab es una IgG1 anti-TNF que se une a un epítope único del TNF. Golimumab se une con alta afinidad al TNF α soluble y al TNF α unido a la membrana celular.

En estudios preclínicos, golimumab fue más eficiente que otros anticuerpos anti-TNF α en inhibir:

- La citotoxicidad mediada por TNF α .
- La activación de las células endoteliales mediada por TNF α .

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une, específicamente, a la integrina $\alpha 4\beta 7$

- Inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular adhesina de la mucosa 1 (MadCAM-1)
- Tiene la capacidad de transmitir inmunosupresión selectiva del intestino.

La integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa en un subtipo de linfocitos T colaboradores de memoria que migran, preferentemente, al tubo gastrointestinal y causan la inflamación, característica de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

El precursor murino de vedolizumab alivió la inflamación gastrointestinal en un modelo de colitis ulcerosa en monos, descrito en 1980. El vedolizumab no eleva la concentración de glóbulos blancos en sangre periférica.

Indicaciones

Los fármacos antiintegrina están indicados en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o pérdida de respuesta a un bloqueador del TNF o un inmunomodulador, o que no lo toleran; también en pacientes con respuesta inadecuada, intolerante o que demuestren dependencia a los glucocorticoides. Es una opción para pacientes con anticuerpos positivos JC, ya que no cruza la barrera hematoencefálica.

Precauciones y consideraciones

Se requieren estudios de laboratorio y gabinete previos a su administración.

- Pueden exacerbar cuadros infecciosos latentes.
- La terapia de inducción con premedicación disminuye los riesgos de alergia.

- Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en riesgo de infecciones oportunistas son los tratados con inmunomoduladores, sobre todo terapia combinada o con malnutrición.
- Deben considerarse las comorbilidades y el antecedente de infecciones severas.
- La edad es un factor de riesgo independiente de infección oportunista en enfermedad inflamatoria intestinal.
- Los inmunomoduladores indicados para enfermedad inflamatoria intestinal asociados con un riesgo incrementado de infecciones, incluyen: corticosteroides, tiopurinas, metotrexato, inhibidores de calcineurinas, agentes anti TNF y otros biológicos.
- Una dosis diaria total de corticosteroides equivalente a más de 20 mg de prednisolona durante más de 14 días se asocia con incremento del riesgo de infecciones.
- En pacientes tratados con anti TNF debe estar alerta ante el riesgo de linfoma no Hodgkin y psoriasis.

Anestésicos de contacto rectal

Gel de xilocaína

Anestésico local de absorción muy débil.

Efectos indeseables

- Reacciones alérgicas excepcionales.

Laxantes

Laxantes lubricantes

- Aceite de parafina o aceite de vaselina.
- Aceite mineral (aceite de parafina o aceite de vaselina), acalórica y no reabsorbida por el intestino; tiene efecto laxante mecánico (con un retraso de acción de 8 a 72 horas) que lubrica el contenido cólico y ablanda las heces.

Efectos indeseables

- Exudado anal muy frecuente, reducido por la absorción con la asociación con mucílagos o petrolatos (aceites minerales de alta viscosidad).

- Raros: parafinoma (neumopatía por inhalación en caso de falsas rutas o de regurgitaciones inconscientes, sobre todo en pacientes de edad avanzada encamados).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Posible disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) en caso de uso prolongado.

- Riesgo teórico de carencias en estas vitaminas y de potencialización de las antivitaminas K (sobre todo en caso de uso prolongado en los sujetos con carencias previas).

Mucílagos y fibras de alimentación

Mucílagos

- *Carraghenato*
- *Psyllium*
- *Ispaghule*

Fibras alimentarias

Son polisacáridos poco digeribles, con poder higroscópico elevado, que actúan después de un retraso de varios días por efecto mecánico que aumenta e hidrata el bolo fecal, lo que acelera el tránsito lento. A la inversa “espesamiento” de las heces líquidas.

Efectos indeseables

Posibilidad de distensión intestinal (al inicio del tratamiento, lo que se reduce con dosis progresivas) y de accidentes obstructivos en caso de obstrucción orgánica en el tubo digestivo (favorecido por la toma de mucílagos secos, sin agua).

- Beber siempre con cada toma y no ingerir después de la cena.

Contraindicaciones

Afecciones estenosantes del tubo digestivo.

- Divertículos esofágicos, megaesófago, megacolon.

Laxantes osmóticos hipoamonemiantes

- Lactulosa
- Lactitol
- Magnesio: sulfato de magnesio, hidróxido de magnesio + parafina

Son disacáridos de síntesis no absorbibles (lactulosa, lactiol) que reducen la absorción intestinal del

amoníaco y laxantes osmóticos, más o menos fermentados en el colon según la dosis. El magnesio actúa por una doble acción osmótica y secretora, sin fermentación.

Efectos indeseables

- Meteorismo transitorio o no, más raramente prurito y dolores del ano.
- Sobredosificación: diarrea que cede con la disminución de la dosis.

Contraindicaciones

- Dieta exenta de galactosa (lactulosa, lactiol).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La adaptación de la flora bacteriana cólica a la administración crónica de los disacáridos puede disminuir su eficacia laxante. Para evitar este inconveniente y obtener un efecto osmótico máximo convendrá prescribirlos en una toma alejada de las comidas, o en 2 o 3 tomas semanales.

Laxantes estimulantes

- Docusato de sodio
- Bisacodyl
- Fenolftaleína
- Laxantes antraquinónicos
- Otros laxantes antraquinónicos

Son laxantes “estimulantes”, poco absorbidos en el intestino delgado, aumentan la motilidad cólica y, sobre todo, la secreción cólica de agua y de electrolitos. Elevación moderada de la depuración de la alfa-1-antitripsina.

Efectos indeseables

Comunes a todos los laxantes estimulantes.

- Muy frecuentes: dolores abdominales y diarrea (en los colópatas o a altas dosis sobre todo), ardores anales, rectitis
- En caso de uso prolongado, con frecuencia oculto, enfermedad de los laxantes

Particulares a ciertos productos:

- Fenolftaleína: reacciones cutáneas alérgicas (con casos de síndrome de stevens-johnson), síndromes lúpicos con artralgias.
- Antraquinonas: melanosis cólica.

Contraindicaciones

Rectocolitis hemorrágica (CUCI) y enfermedad de Crohn cólica.

- Síndromes abdominales dolorosos de causa desconocida.
- Insuficiencias renales severas (por el magnesio hidratado).
- Embarazo, lactancia, niños menores de 15 años.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Nunca indicar estos laxantes de forma prolongada o, mejor, no prescribirlos.

- Interrumpir el tratamiento en caso de diarrea, dolores abdominales, fatiga u otros signos que evoquen una hipocaliemia o en caso de erupción cutánea.
- Asociaciones que imponen vigilancia de la calciemia: medicamentos hipocalémiantes (anfotericina B vía IV, corticoides, diuréticos, otros laxantes estimulantes, perfusiones insulino-glucosadas), digitálicos.

Laxantes por vía rectal

- Manitol
- Bicarbonato de sodio + bitartrato de potasio
- Sorbitol
- Glicerina: supositorios adulto
- Sales biliares: supositorios adulto

Desencadenan el reflejo de la defecación en 5 a 20 minutos.

Contraindicaciones

Lesiones locales: brotes hemorroidarios, fisuras anales, anitis, rectitis.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Riesgo de proctitis en caso de uso continuo.

- Desaconsejados en la rectocolitis hemorrágica y en la enfermedad de Crohn de localización rectal.

Preparación colónica

Enema hipertónico

Normacol enema: frasco 130 mL (adultos): enema la víspera en la noche y el día del examen.

- El enema hipertónico provoca la evacuación del rectosigmoides en 5 a 10 minutos después de su administración; se indica para la preparación del rectosigmoides a las exploraciones (colonoscopia, enema baritado).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

- Evitar en la rectocolitis hemorrágica y la enfermedad de Crohn anorrectal, los brotes hemorroidarios y las fisuras anales.

Polietilenglicol 4000

Solución que al ingerirla provoca una diarrea que asegura el vaciamiento cólico en 3 a 6 horas. Está constituida por polietilenglicol 4000 (no absorbido y no metabolizado), asociado con electrolitos en cantidad suficiente para que el equilibrio hidroelectrolítico entre las entradas y las salidas sea nulo.

Efectos indeseables

Necesidad de ingerir una cantidad importante de solución, posibilidad de náuseas, vómitos, distensión abdominal.

Contraindicaciones

- Oclusión intestinal

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La prescripción debe ser con supervisión médica en pacientes de edad avanzada y en mal estado general.

- En pacientes con estreñimiento asociar una dieta sin residuo durante los 2 a 3 días precedentes al examen.

Forma de empleo

- Diluir un sobre por litro de agua.

- Después de una comida ligera, beber 2 litros en 1 hora 8 a 10 horas antes del examen, luego renovar el procedimiento 4 a 5 horas antes del examen.
- En caso de intolerancia, instilar por sonda en el estómago.

Purgantes antraquinonas y salinos

X-Prep: sobre de polvo a diluir en 270 mg de senósidos por vía oral 12 horas antes del examen: 1 sobre para 60 kg (en medio vaso de agua).

- Purgantes que aseguran el vaciamiento cólico en un tiempo de 6 a 12 horas.

Efectos indeseables y precauciones de empleo

Posibilidad de distensión, náuseas, más raramente vómitos.

- A evitar en las afecciones cólicas severas (rec-tocolitis hemorrágica, enfermedad de Crohn) y en pacientes de la tercera edad o deshidratados.

Contraindicaciones

Afecciones estenosantes del tubo digestivo.

Modo de empleo

Dieta sin residuos durante dos días.

- Solución laxante a las 18 h.
- Bisacodyl al acostarse.
- Enema evacuador tres horas antes del examen.

Carbón

Absorbe los gases, líquidos y toxinas por acción física, colorea las heces de negro.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Posibilidad de reducción de la absorción digestiva de los digitálicos y de otros agentes (intervalo de dos horas entre las tomas orales).

Octreotida

Sandostatina: ampula de 1 mL = 50, 100 y 500 mg.

Es un análogo sintético de la somatostatina, péptido inhibidor de la secreción hipofisiaria de STH,

secreciones endocrinas pancreáticas (insulina, glucagon, polipéptido pancreático) y gastrointestinales (gastrina, serotonina, colecistocinina, motilina, enteroglucagon, péptido intestinal vasoactivo o VIP), exocrinas gastrointestinales y pancreáticas y la secreción biliar: se distingue de la somatostatina por su acción más prolongada.

Efectos indeseables

Dolor local moderado y transitorio en el sitio de la inyección (se reduce calentando el ampula a temperatura ambiente, inyectándolo en más de 20 segundos y variando los sitios de inyección).

- Trastornos digestivos moderados y transitorios: anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, distensión abdominal, diarrea, esteatorrea (permanente).
- Elevación moderada y transitoria de las transaminasas que remiten al suspender el tratamiento.
- Perturbación de la glucorregulación, sobre todo en los diabéticos cuyas necesidades de insulina se reducen.
- Litiasis vesicular después de un tratamiento prolongado.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la octreotida, embarazo y lactancia.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Diabetes: vigilar el equilibrio glucémico y reducir, eventualmente, las dosis de insulina (de 30 a 50%).

- Síndrome carcinoide: eliminar previamente un tumor intestinal obstructivo.
- Insuficiencia renal o hepática: vigilancia y adaptación de la dosis si es necesario.
- Tratamiento prolongado: ecografía vesicular previa y luego semestralmente.
- Esteatorrea: administrar extractos pancreáticos si ésta es franca y de larga duración.
- Asociaciones a vigilar: ciclosporina y cimetidina (pues su absorción digestiva se reduce por el octreotida), insulina (reducir las dosis de insulina).

Análogos de la vasopresina

Terlipresina

Análogo sintético de la vasopresina, mejor tolerado que ésta; reduce la presión portal por vasoconstricción en el territorio porta.

Efectos indeseables

Raros: bradicardia y aumento de la presión arterial con frecuencia moderados, raramente crisis hipertensiva en pacientes hipertensos. Insuficiencia coronaria en los sujetos de riesgo. Riesgo de necrosis focal en caso de inyección extravascular.

Sobredosis: tratar las crisis hipertensivas con un vasodilatador alfa-bloqueador.

Contraindicaciones

Absolutas: embarazo (efecto embriotóxico y fetotóxico), estado de choque séptico.

Relativas: insuficiencia coronaria, antecedente de infarto del miocardio. Hipertensión arterial no controlada, trastornos del ritmo. Insuficiencia vascular cerebral o periférica. Asma, insuficiencia respiratoria o renal, edad mayor de 70 años.

Precauciones de empleo

Administrar por vía venosa estricta, con vigilancia de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, de la diuresis y del ionograma.

- El tratamiento no debe sobrepasar cinco días.
- Indicar con gran prudencia en pacientes de riesgo, hipertensos o con insuficiencia coronaria.
- Incompatibilidad mayor con los solutos alcalinos o que contengan azúcares reductoras.

Betabloqueadores no cardioselectivos

Propranolol y carvedilol

Betabloqueadores no cardioselectivos que se distinguen por una actividad alfabloqueadora posináptica que compensa algunos efectos betabloqueadores en los vasos.

Efectos indeseables

Por lo general benignos: trastornos digestivos, astenia inicial, insomnio, impotencia, síndrome de Raynaud.

- Posibilidad de bradicardia asintomática, grave, caída tensional, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, crisis de asma, hipoglucemia.

Contraindicaciones

Insuficiencia cardíaca, bradicardia importante (menos de 50 por minuto), bloqueos auriculoventriculares no apareados, asma, lactancia. Prudencia y vigilancia de la glucemia en el diabético.

Precauciones de empleo

Nunca interrumpir de manera brusca el tratamiento.

- Asociaciones desaconsejadas: medicamentos responsables de taquicardia ventricular rápida (amiodarona, antiarrítmicos de la clase de bepridil, fenoxedil, lidoflazina, vincamina, prenilamina), inhibidores de la mono-aminoxidasa no selectivos, perhexilina, vasoconstrictores derivados del espolón de centeno, verapamil, cimetidina, inductores enzimáticos hepáticas.
- Antiácidos: necesidad de un intervalo de dos horas entre las tomas orales.

Colestiramina

Resina básica cambiadora de iones, no absorbible por la mucosa digestiva, que fija los ácidos biliares en la forma de un complejo insoluble, lo que inhibe su ciclo enterohepático y aumenta su eliminación fecal.

Efectos indeseables

Estreñimiento muy frecuente, minimizado con una dosis progresiva.

- Posibilidad teórica de malabsorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de hipoprotrombinemia en los tratamientos prolongados, esteatorrea en caso de dosis superior a 24 g al día o de reducción previa del almacén de sales biliares.

Contraindicaciones

Obstrucción completa de las vías biliares, estreñimiento crónico severo.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociaciones desaconsejadas: ácidos biliares.

- Necesidad de un intervalo de alrededor de dos horas entre las tomas orales, sobre todo con las antivitaminas K, digitálicos, hormonas tiroideas y cualquier otro medicamento, por prudencia.

Antimetabolitos: antifólicos

Metotrexato

Citostático del grupo de los antifolatos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos.

Efectos indeseables

Toxicidad hematológica: trombopenia luego leucopenia (séptimo al décimo día), incluso pancitopenia.

- Náuseas y vómitos (30 a 60%), diarrea (primer a tercer día), ulceraciones bucales o gastrointestinales (tercer al quinto día), estomatitis, aftas bucales, erupciones cutáneas, hipertermia.
- Toxicidad crónica renal, hepática, pulmonar: amenorrea, azoospermia.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

- Insuficiencia renal y hepática severa.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Vigilancia clínica y biológica estricta, estudio previo de las funciones renales y hepáticas con hemograma completo, luego vigilancia regular con una biometría hemática semanal, por lo menos. En caso de altas dosis, diuresis alcalina y administración inmediatamente después de ácido folínico para reducir los efectos tóxicos.

- Asociaciones contraindicadas: antiinflamatorios no esteroideos de tipo pirazolonas y salicilatos (toxicidad debida a la desfijación proteínica); trimetoprim-sulfametoxazol.
- Asociaciones desaconsejadas: otros antiinflamatorios no esteroideos.

Inmunodepresores

Mercaptopurina Azatioprina

La azatioprina se metaboliza rápidamente en la sangre en 6-mercaptopurina y un derivado imidazol. La 6-mercaptopurina es un inmunodepresor de acción citotóxica de la familia de los análogos de las bases púricas que principalmente actúa en los linfocitos T, pero también en el conjunto de las células hemato-poyéticas. Degradación por la xantina-oxidasa.

Efectos indeseables

- Toxicidad hematológica: leucopenia reversible, más raramente trombocitopenia o anemia. Excepcionalmente aplasias medulares, en caso de déficit de xantina-oxidasa.
- Raros: hepatitis colestásica o citolítica, peliosis, pancreatitis aguda, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, alopecia, mialgias.
- Aumento de la frecuencia de tumores malignos linforreticulares y epiteliales en los trasplantados y en las enfermedades autoinmunitarias.
- Muy raros linfomas en las enfermedades inflamatorias intestinales.
- Puede favorecer las infecciones virales.
- Sin efecto sobre la fertilidad masculina y femenina, sin efecto teratógeno, pero el riesgo sobre la segunda generación es desconocido.

Contraindicaciones

- Exposición al sol (tumores de la piel).
- Intolerancia anterior cierta.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Vigilar con frecuencia al principio el hemograma y la gama-GT, luego de manera espaciada; disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento en caso de leucopenia (de manera de mantener los leucocitos por arriba de 3400 por mL).

- Disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal.

- Tomar los comprimidos durante las comidas (mejor tolerancia digestiva).
- Sin asociación con las hiperuricemias tipo allopurinol o tiopurina.

Ciclosporina A

Polipéptido que de manera selectiva y reversible inhibe la producción de linfocitos T amplificadores (CD4) de interleucinas o linfocinas, sin disminuir la hematopoyesis ni modificar las funciones de los fagocitos.

Efectos indeseables (dosis-dependiente)

Reacciones anafilácticas con la forma inyectable (excipiente).

- Nefrotoxicidad: insuficiencia renal aguda precoz y reversible o insuficiencia renal crónica progresiva.
- Hipertensión arterial.
- Hepatotxicidad: hepatitis colestásicas raras y reversibles con la suspensión del tratamiento.
- Hirsutismo (30%), hipertrofia gingival, trastornos digestivos, parestesias, temblores, crisis convulsivas, hiperkaliemia, hiperuricemia.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La perfusión intravenosa debe ser lenta, en 2 a 6 horas o de manera continua en 24 horas, después de su dilución en un soluto salado o glucosado isotónico en la proporción de 1/20 a 1/100.

Vigilancia especializada y dosificación regular de la creatinina, bilirrubina, transaminasas y concentraciones plasmáticas o sanguíneas de ciclosporina para adaptar la dosis; las concentraciones eficaces son las de: 40 a 120 ng/mL en el plasma y de 100 a 300 ng/mL en la sangre. Interacciones medicamentosas numerosas

- Aumento de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina:
 - Con precaución de empleo: doxicilina, pristinamicina, diuréticos tiazídicos y furosemida, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, josamicina.
 - A tomar en cuenta: corticoides, anticonceptivos orales, diltiazem, nicardipina, verapamil.

- Disminución de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina: con precaución de empleo: trimetoprim IV, inductores enzimáticos hepáticos.
- Adición de efectos nefrotóxicos: melfalan, trimetoprim, aminoglicosidos, anfotericina B.
- Inmunosupresión excesiva y riesgo de linfoma: globulinas antilinfocitarias.
- Riesgo de infección generalizada grave: vacunas vivas atenuadas.

Antiespasmódicos

Formas orales y rectales.

- Trimebutina
- Bromuro de pinaverio
- Bromuro de otilonio
- Fenoverina
- Mebeveridina
- Floroglucinol

Los antiespasmódicos actúan de manera directa en las fibras musculares lisas del tubo digestivo, de las vías urinarias y del útero. Además de este efecto antiespasmódico musculotropo, la trimebutina tiene un efecto anestésico local. Se recomienda su uso combinado con antiespumantes, como la dimeticona.

Efectos indeseables

Los efectos adversos son, en general, infrecuentes, leves y transitorios afectan, fundamentalmente, al aparato digestivo. Los más frecuentes son:

- Alteraciones gastrointestinales: excepcionalmente (<1%), náuseas, pirosis, diarrea, efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento).
- Con el bromuro de pinaverio: epigastralgiyas y posibilidad de ulceraciones esofágicas por adherencia de los comprimidos a la mucosa si son tomados sin respetar el modo de empleo.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Con el bromuro de pinaverio: tragar los comprimidos en posición de pie o sentado, sin masticarlos ni chuparlos y siempre con un vaso de agua, con el fin de evitar toda adherencia a la mucosa esofágica (riesgo de ulceración local).

- Embarazo: evitar el bromuro de pinaverio y el bromuro de otilonio en la mujer embarazada (por precaución).
- Florogluquinol: efecto antiespasmódico anulado por los analgésicos morfínicos mayores. Incompatibilidad fisicoquímica con la noramidopirina.
- Trimebutina: incompatibilidad fisicoquímica con bencilpenicilina, pentobarbital sódico, dehidroestreptomicina.

Miorrelajante antiespasmódico

Baclofeno

Miorrelajante análogo del ácido gammaaminobutírico que actúa, sobre todo, en la médula presináptica: deprime los reflejos polisinápticos y monosinápticos. La absorción digestiva es rápida y completa, con unión a las proteínas plasmáticas en 30%, pasa la barrera hematoencefálica, vida media de eliminación de 3 a 4 horas, eliminación sobre todo en su forma intacta por la orina (75% en 72 h) y las heces.

Efectos indeseables (raros)

Somnolencia diurna o vértigo, por lo general transitorio, hipotonía muscular (reducir la dosis), reacción alérgica cutánea.

- Trastornos psíquicos: alucinaciones, euforia, confusión mental, depresión (sobre todo en los sujetos de edad avanzada o los que presentan una lesión cerebral).
- Posibilidad de aumento de la frecuencia de las crisis en los epilépticos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al baclofeno.

- Miastenia.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Indicar con prudencia en pacientes con epilepsia, trastornos psiquiátricos, depresión, antecedente ulceroso, en tratamiento con antihipertensivos y en los conductores de vehículos y máquinas (somnolencia).

- Aumentar la dosis paulatinamente de 5 mg cada 3 días hasta la dosis eficaz.

- Reducir la dosis en caso de insuficiencia renal (5 mg/día).
- Inocuidad no establecida en el curso del embarazo y de lactancia.
- Asociaciones desaconsejadas: alcohol.

Antiespasmódicos anticolinérgicos

N- butilhioscina bromuro

Bromuro de propantelina

Antiespasmódicos que actúan en las fibras musculares lisas, digestivas y en las secreciones externas de control colinérgico.

Ciertas especialidades agregan al anticolinérgico un agente psicotropeo.

Efectos indeseables

Sequedad de boca, espesamiento de las secreciones bronquiales, trastornos de acomodación, disminución de la secreción lagrimal y salival, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, palpitación, irritabilidad y confusión mental en las personas de edad.

- Posibilidad de trastornos cutáneos debidos al bromuro, dependencia a las benzodiazepinas.

Contraindicaciones y precauciones de empleo

Signos funcionales prostáticos, glaucoma por cierre del ángulo.

- Hipertrofia prostática, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia coronaria, trastornos del ritmo, hipertiroidismo, bronquitis crónica, estreñimiento atónico, dilatación cólica.
- Embarazo: utilizar los anticolinérgicos puros.
- Lactancia: evitar.

Hierro (sales ferrosas)

Formas orales e inyectables

Constituyente indispensable de los pigmentos respiratorios (donde la hemoglobina representa 66% del almacén de hierro en el organismo), la carencia de hierro provoca una anemia hipocrómica hiposiderémica.

- Necesidad cotidiana: 10 mg en el hombre.

- Absorción intestinal débil (10 a 15%) se refiere sólo al hierro ferroso, aumentado por el ácido ascórbico.

Efectos indeseables

Estreñimiento y coloración oscura de las heces, diarrea en caso de saturación de las necesidades o de déficit de absorción.

- Por vía parenteral: posibilidad de choque anafiláctico (raro), pigmentación indeleble en el punto de inyección intramuscular (utilizar una aguja diferente para aspirar el soluto y para la inyección). Sobredosis: diarrea, náuseas, vómitos.

Contraindicaciones

Hemocromatosis, sobredosis.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Buscar la causa de cualquier anemia carencial.

- Proseguir el tratamiento hasta la corrección de la anemia (hemoglobina y VGM normales en 1 o 2 meses) y reconstitución de las reservas de hierro (normalización de la ferritinemia, lo que puede tardar de 3 a 12 meses).
- Disminuir la dosis de 30 a 50% y evitar la asociación con la vitamina C en caso de diarrea o de signos de sobredosis.
- Antiácidos y tetraciclinas: necesidad de un intervalo de 2 a 3 horas entre las tomas orales para evitar una quelación intestinal del hierro.

Folatos

Ácido fólico

Ácido folínico

Es una vitamina del grupo B que interviene como coenzima en la síntesis de los ácidos nucleicos y de las purinas, indispensable para la maduración de los eritrocitos: la carencia en folatos es la más frecuente de las carencias vitamínicas en los países desarrollados y provoca una anemia megaloblástica acompañada de fatiga, insomnio, irritabilidad, parestesias, ataxia, espasticidad, trastornos psíquicos. Necesidades cotidianas (no siempre cubiertas, netamente en los sujetos de edad y en la mujer embarazada): 400 mg en el adulto. Concentración sérica normal: 9 a 25 nmol/L.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociaciones a vigilar: barbitúricos y fenitoína.

Las dosis elevadas se reservan a las quimioterapias.

Vitamina B₁₂

Vitamina hidrosoluble aportada, esencialmente, por las proteínas de origen animal, juega un papel de coenzima indispensable de numerosas enzimas, en la síntesis de ADN en los tejidos de renovación rápida y en el metabolismo de las neuronas: la carencia de vitamina B₁₂ provoca un anemia megaloblástica y trastornos neurológicos.

Absorción en el íleon terminal solamente si hay el factor intrínseco secretado en el fondo gástrico, unión a las transcobalaminas plasmáticas, almacenamiento hepático, eliminación biliar con el ciclo enterohepático.

Necesidades cotidianas (aseguradas por una alimentación no vegetariana): 3 mg en el adulto y el adolescente. Concentración sérica normal: 120 a 170 pmol/L (menos de 35 pmol/L en las carencias manifiestas).

Efectos indeseables

Reacciones alérgicas con la posibilidad de choque anafiláctico.

- Dolores en el sitio de la inyección intramuscular.
- Coloración roja de la orina.
- Posibilidad de acné en los tratamientos prolongados y de carencia con la reparación de la anemia.
- Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas
- Tumores malignos: la vitamina B₁₂ está contraindicada en razón de sus efectos sobre el crecimiento de los tejidos con niveles elevados de multiplicación celular.

Antibióticos sistémicos

Penicilinas del grupo G

Antibiótico bactericida que actúan como todos los betalactámicos: se fijan en las enzimas de membra-

na citoplasmática bacteriana, lo que bloquea su síntesis. La inactivación por vía oral impone la administración parenteral.

Efectos indeseables

Reacciones alérgicas.

- Raros: neutropenia (1%), anemia hemolítica (muy rara), alargamiento del tiempo de sangrado. Colitis hemorrágica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a las penicilinas.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociación sinérgica con aminoglucósidos, ácido clavulánico y ácido fusídico.

- Vía IV directa: no sobrepasar los 5 MUI por inyección, sino perfusión continua. Dosis máximas en caso de insuficiencia renal severa: 30 MUI/día si la depuración de creatinina es < 80 mL/min, 15 MUI/día si < 50 mL/min, 10 MUI/día si es menor de 10 mL/min.

Benzatina-benzilpenicilina

Penicilina de liberación prolongada que libera la penicilina G por hidrólisis, lo que asegura las concentraciones eficaces en los estreptococos A y los treponemas con inyecciones espaciadas.

Efectos indeseables y contraindicaciones

Ver benzilpenicilina de sodio.

Aminopenicilinas

Amoxicilina

Penicilinas del grupo A que tienen, con respecto a la penicilina G, un espectro de acción alargado a los enterococos y a ciertos bacilos gramnegativos, que difunde bien en gran parte de los tejidos y líquidos biológicos.

Efectos indeseables

Reacciones alérgicas (0.01 a 0.045%) algunas veces cruzadas con las cefalosporinas.

- Trastornos digestivos, diarrea, colitis pseudomembranosa o hemorrágica.
- Raros: aumento moderado y transitorio de las transaminasas, neutropenia, anemia hemolítica, alargamiento del tiempo de sangrado.

tica, alargamiento del TS, nefritis intersticial aguda.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociación sinérgica con los aminoglucósidos, el ácido clavulánico.

- Reducir la dosis en caso de insuficiencia renal severa.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a las penicilinas.

- Mononucleosis infecciosa.
- Asociación con los hipouricemiantes tipo allopurinol y tiopurinol.

Amoxicilina y ácido clavulánico

El ácido clavulánico, inhibidor de las penicilinasas, permite restituir la actividad bactericida de la amoxicilina de las cepas resistentes por la producción de penicilinasas.

Efectos indeseables

Reacciones alérgicas.

- Trastornos digestivos (más frecuente que con la amoxicilina sola): diarrea y vómitos, candidiasis, dolores abdominales, colitis pseudomembranosa o hemorrágica.
- Raros: aumento moderado y transitorio de las transaminasas, neutropenia, anemia hemolítica, alargamiento del segmento ST, nefritis intersticial aguda.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociaciones sinérgicas con los aminoglucósidos.

- Reducir la dosis en caso de insuficiencia renal severa.
- No sobrepasar una dosis máxima de ácido clavulánico de 750 mg por vía oral o de 1200 mg/día por vía intravenosa.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a las penicilinas.
- Mononucleosis infecciosa.
- Asociación con los hipouricemiantes tipo allopurinol y tiopurinol.

Cefalosporinas de tercera generación

Ceftriaxona, cefixima, cefotaxima, ceftazidima

Antibióticos de amplio espectro, activos para gran parte de los cocos grampositivos y gramnegativos, las enterobacterias y otras bacterias gramnegativas. Los anaerobios estrictos son inconstantemente sensibles. *Streptococcus faecalis*, *Acinetobacter*, estafilococos dorados meticilino-resistentes, *Campylobacter* y *Clostridium difficile* son resistentes.

Efectos indeseables

Manifestaciones alérgicas.

- Diarrea, colitis pseudomembranosa.
- Eosinofilia, leucopenia y neutropenia transitorias.
- Elevación transitoria de las transaminasas.
- Nefrotoxicidad en caso de asociación con un aminoglucósido y un diurético potente.
- Encefalopatía ante altas dosis en los pacientes con insuficiencia renal (adaptar las dosis).

Incompatibilidad

Nunca mezclar con otro antibiótico en la misma jeringa o en la misma bolsa de perfusión.

Contraindicaciones

Los tres primeros meses del embarazo y en la lactancia.

Macrólidos

Espiramicina

Activa para la mayoría de los cocos grampositivos y gramnegativos, en *Chlamydia trachomatis*, treponemas, *Campylobacter*. Inactiva en las enterobacterias.

Efectos indeseables

Reacciones alérgicas.

- Parestesias transitorias.
- Flebitis, rara.

Contraindicaciones

Alergia a la espiramicina.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Interacciones con la teofilina, la ciclosporina, los alcaloides del cornezuelo de centeno son teóricamente posibles.

Eritromicina

Mismo espectro que la espiramicina. Se indica, también, por su efecto agonista en los receptores de la motilina en el aparato gastrointestinal.

Efectos indeseables

Reacciones alérgicas.

- A altas dosis, aumento transitorio de las transaminasas, hepatitis colestásica.
- Náuseas, vómitos, gastralgias, diarrea.

Contraindicaciones

Alergia a la eritromicina.

- Asociación a los alcaloides del cornezuelo de centeno, a la terfenadina.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Carbamazepina, teofilina, triazolam, cornezuelo de centeno, terfenadina: asociación desaconsejada.

- Ciclosporina, warfarina, bromocriptina: ajustar dosis.

Fluoroquinolonas

Ciprofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, levofloxacina, moxifloxacina

Antibiotomiméticos bactericidas de la familia de las fluoroquinolonas inhibidores de la ADN girasa bacteriana. Tienen una acción sistémica y un amplio espectro: su actividad *in vitro* es, aproximadamente, 100 veces superior a la de las quinolonas de primera generación. Actividad antibacteriana (ausencia de resistencia plasmídica). Amplio espectro, principalmente sobre bacilos gramnegativos (como las enterobacterias). Resistencia habitual de los anaerobios (preservan la flora bacteriana cólica dominante).

Efectos indeseables (raros)

Trastornos digestivos: náuseas, gastralgias, vómitos.

- Fotosensibilización, erupciones cutáneas, cefaleas, vértigos, artralgias, elevación de las transaminasas y de la creatinina, leucopenia.
- Tendinitis del tendón de Aquiles.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las quinolonas, déficit de G6PD, epilepsia.

- Embarazo y lactancia, niños menores de 15 años.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Evitar la exposición solar o a los rayos ultravioletas (fotosensibilización).

- Disminuir la dosis a la mitad en caso de insuficiencia renal con una depuración de creatinina inferior a 20 mL/min.
- Disminuir la dosis a la mitad en caso de insuficiencia hepatocelular severa.
- Asociación a evitar o a vigilar: teofilina (potencialización).
- Asociación a vigilar: antivitaminas K (potencialización no excluida).
- Antiácidos: necesidad de un intervalo de 2 horas entre las tomas orales.

Tetraciclinas de segunda generación

Doxiciclina, minociclina

Propiedades

Antibióticos bacteriostáticos que tienen una difusión intracelular y extracelular (excepto en el líquido cefalorraquídeo, el sistema nervioso central y las articulaciones), poco o no metabolizadas (excepto la doxiciclina), eliminadas en su mayor parte bajo la forma activa por la bilis y la orina. Frecuente resistencia plasmídica adquirida.

Efectos indeseables, precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Discromías o hipoplasias dentarias definitivas en el feto y el niño pequeño.

- Dermatitis fototóxicas frecuentes (excepto con la minociclina): lucitis, fotooncolisis.

- Trastornos digestivos frecuentes: náuseas, gastralgias, vómitos, diarreas, estomatitis, ulceraciones esofágicas (tabletas tomadas sin agua).
- Trastornos vestibulares, pigmentaciones cutáneas regionales y cicatrices de acné de color café-azulado con la minociclina (preferir las otras tetraciclinas).
- Asociaciones desaconsejadas: zinc (quelación del zinc), isotretinoína, psoralenos.
- Asociaciones a vigilar: antivitaminas K, diuréticos.
- Aluminio, calcio, hierro, magnesio: administrar 2 horas después de las ciclinas.
- Inductores enzimáticos: con la doxiciclina (administrar la doxiciclina en dos tomas cotidianas o aumentar su dosis si se le ha asociado a un inductor enzimático).
- Contraindicaciones
- Niños menores de 8 años, embarazo (segundo y tercer trimestres) y lactancia.
- Insuficiencia renal (excepto la doxiciclina) o insuficiencia hepática.
- Exposición al sol o a los rayos ultravioleta, hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas (muy rara).

Tiamfenicol y cloranfenicol

Antibióticos que actúan a nivel de la subunidad ribosomal 50S, de amplio espectro y que atraviesan la barrera hematomeníngea, pero de indicaciones limitadas (alergia probada o resistencia a los otros productos disponibles), el tiamfenicol debiendo de remplazar el cloranfenicol.

Efectos indeseables

Citopenia dependiente de dosis temprana y reversible con la suspensión del tratamiento, predominando sobre la eritropoyesis.

- Trastornos digestivos (menos del 10% de los casos):
- náuseas, vómitos, diarrea.
- Reacciones alérgicas raras.
- Con el cloranfenicol: riesgo de aplasias medulares retardadas (15 días a 6 meses) mortales en 60% de los casos (un caso en cada 20,000 tratamientos): riesgo de síndrome gris neonatal mortal y excepcionalmente (a dosis elevadas y prolongadas) posibilidad de neuritis óptica con ceguera, parestesias y trastornos psíquicos.

Contraindicaciones

Antecedentes de aplasia medular, anemia, leucopenia, trombocitopenia.

- Antecedentes de hipersensibilidad al cloranfenicol o al tiamfenicol (rara). Embarazo, lactancia, lactante menor de 6 meses (para el cloranfenicol).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

- Previamente, biometría hemática completa con cuantificación de reticulocitos y luego semanalmente.
- Evitar toda administración prolongada o repetida, hasta para la vía local.
- Evitar el tiamfenicol en caso de insuficiencia renal, de embarazo, de lactancia, en el prematuro o el recién nacido.
- Asociaciones desaconsejadas: alcohol, antivitaminas K, fenitoína.
- Asociaciones a vigilar: ciclofosfamida, sulfamidas, hipoglucemiantes orales.

Cotrimoxazol

Asociaciones que tienen una actividad 20 a 100 veces más poderosa que la sulfamidas empleadas en monoterapia y un espectro de acción más amplio que aquel de sus dos componentes, actúan a nivel de la síntesis de purinas (inhibición de la dihidrofolato reductasa por el trimetoprim, inhibición de la dihidrofolato sintetasa por la sulfamida), la combinación de dos productos confiere a la asociación un poder bactericida.

Efectos indeseables

Náuseas, vómitos, epigastralgias, exantema cutáneo y urticaria son los más frecuentes.

- Raramente: necrólisis epidérmica, depresión medular, anemia hemolítica, reacción alérgica grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a las sulfamidas o al trimetoprim.

- Embarazo, lactancia, prematuro, recién nacido.
- Insuficiencia renal o hepática severa.
- Anemia megaloblástica por carencia en ácido fólico.

- Discrasias sanguíneas, déficit en G6PD, porfirias.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Vigilancia hematológica en tratamientos prolongados.

- Reducción de la dosis al 50% si la depuración de creatinina está comprendida entre 15 a 25 mL/min, abstención si esta es inferior a 15 mL/min (excepto hemodializados).
- Asociaciones desaconsejadas: ácido paraaminobenzoico, acidificantes urinarios, metenamina, fenitoína, psoralenos, sulfamidas hipoglucemiantes.
- Asociaciones a vigilar: antivitaminas K.

Antifúngicos

Poliénicos orales

Anfotericina B, nistatina

Agentes de estructura poliénica fungistáticos *in vivo* sobre la *Candida albicans* que actúan alterando la membrana fúngica. Prácticamente no reabsorbidos por el tubo digestivo, desprovistos de toxicidad por vía oral, no provocan resistencias, incluso después de tratamientos prolongados.

Efectos indeseables (excepcionales)

Náuseas, vómitos.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Suspensión bebible: para una eficacia máxima utilizar las suspensiones bebibles en aplicaciones locales o en lavados bucales por algunos minutos efectuándolos 3 a 4 veces por día fuera de las comidas, luego tragar las suspensiones para tratar un foco asociado de candidosis intestinal.

Antifúngicos sistémicos

Ketoconazol, fluconazol, miconazol

Antifúngicos de la clase de los azoados: activos sobre las candidosis digestivas, urinarias y sistémicas y sobre el *Criptococcus*.

Efectos indeseables

Anafilaxia.

- Exantema cutáneo, urticaria, prurito.
- Trastornos digestivos: náuseas, vómitos, diarrea.
- Colestasis, citolisis y algunas veces hepatitis aguda (ketoconazol, sobre todo).
- Afectaciones renales y hematológicas, raras (sida).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La biodisponibilidad del ketoconazol se aumenta por las comidas, disminuye por el aumento del pH gástrico (antiseoretos gástricos, antiácidos).

- Interacciones medicamentosas: warfarina, sulfamidas hipoglucemiantes, rifampicina, fenitoína, ciclosporina, terfinadina (ketoconazol), griseofulvina y otros medicamentos hepatotóxicos (ketoconazol).

Anfotericina B inyectable

Sin indicaciones específicas en patología digestiva.

Antivirales sistémicos

Aciclovir

Antiviral, relativamente bien tolerado, que inhibe selectivamente la ADN polimerasa viral después de la activación por la timidina-cinasa, activo sobre los virus del herpes, de la varicela y del zona. Nefrotoxicidad potencial por vía intravenosa.

Efectos indeseables (raros)

Dolores e inflamaciones locales en el sitio de la inyección. Aumento de la creatinemia en caso de inyección intravenosa muy rápida.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Modo de empleo: diluir el frasco en 10 mL de agua para preparaciones inyectables, luego diluir este soluto en 50 mL de agua para preparaciones inyectables y profundir en 1 hora mínimo.

- Vigilar las funciones renales y hematopoyética.
- Asegurar una hidratación suficiente, netamente en caso de insuficiencia renal.
- Adaptar la dosis, en caso de insuficiencia renal, a la depuración de la creatinina.

Foscarnet

Antiviral pirofosfatado puesto a la disposición de servicios hospitalarios antes de la obtención de un AMM, para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus en caso de fracaso o de intolerancia al ganciclovir, en el cuadro de protocolos de ensayos definidos.

Efectos indeseables

Nefrotoxicidad: elevación reversible de la creatinemia superior o igual a 50% de su valor inicial con, algunas veces, insuficiencia renal aguda severa, oligoanuria, pudiendo, en algunos casos, necesitar una hemodiálisis.

- Alteraciones electrolíticas (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}) por quelación, hipokaliemia.
- Convulsiones.
- Ulceraciones genitales (raras).
- Náuseas, vómitos, diarrea, cefaleas, vértigos, exantema.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Controlar la creatinemia y ajustar la dosis: mantener una hidratación adecuada.

- Medicamentos que inhiben la secreción tubular renal.
- Medicamentos nefrotóxicos, hipocalcemiante.

Incompatibilidades mayores

Soluciones de glucosa a 30%, anfotericina B, aciclovir sódico, ganciclovir, isotionato de pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina y soluciones que contengan calcio.

Ganciclovir sódico

Análogo de la deoxiguanina demasiado tóxico, transformado en la célula en ganciclovir trifosfato activo que actúa bloqueando la síntesis del ADN vi-

ral (inhibición de la ADN polimerasa e incorporación del ADN viral), inhibe *in vitro* la replicación de los virus del grupo *Herpes virus* como el citomegalovirus; inactivo sobre el VIH.

Efectos indeseables (muy frecuentes)

Toxicidad hematológica dependiente de dosis, reversible: neutropenia <1000/mL (40%), trombocitopenia < 50,000/mL (20%), anemia (4%).

- Trastornos neuropsiquiátricos: convulsiones (3%), trastornos de la atención (3%), trastornos del comportamiento (3%).
- Trastornos digestivos: anorexia, náuseas (6%), vómitos (6%).
- Reacciones alérgicas: fiebre (6%), exantemas cutáneos (7%).
- Elevación de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, de la creatinina, del ácido úrico, más raramente (1%).
- Sobredosis: asegurar una hidratación correcta y una eliminación por diálisis.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al ganciclovir o al aciclovir.
- Leucopenia con polinucleares $\leq 500/\text{mm}^3$.
- Hombres y mujeres sin contracepción eficaz durante el tratamiento y los 3 meses siguientes (mutágeno y teratógeno), embarazo y lactancia.

Antiparasitarios

Antihelmínticos

Oxamniquina

Nitroquinoleína sustituida, que tiene una acción schistosomicida únicamente sobre el *Schistosoma mansoni* y *Schistosoma intercalatum*, pero no sobre el *Schistosoma haematobium*.

Efectos indeseables

- Vértigos, somnolencia, cefaleas.
- Crisis convulsivas.
- Coloración anaranjada oscura de la orina.
- Elevación de las transaminasas.
- Contraindicaciones
- Embarazo y lactancia (riesgos no evaluados).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La existencia de antecedentes convulsivos requiere de hospitalización.

- Administrar después de la cena.

Praziquantel

Pirazinoisoquinoleína bien tolerada, activa sobre todas las especies de *Schistosoma* patógenos para el hombre. Muy eficaz en las teniasis.

Efectos indeseables

Dolores abdominales (10 a 15%), náuseas y vómitos (2 a 6%).

- Vértigos (8%).

Contraindicaciones

Cisticercosis ocular.

- Embarazo al primer trimestre (por precaución).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Concentraciones séricas reducidas en caso de asociación a la dexametasona.

Tiabendazol

Antihelmíntico muy activo sobre las anguílulas (*Strongyloides stercoralis*) y algunos nemátodos intestinales (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Capillaria philippinensis*).

Efectos indeseables

Muy frecuentes: vértigos, náuseas, vómitos, diarrea, somnolencia.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Asociar con antieméticos, antihistamínicos (y corticoides) y utilizar en periodo de reposo.

- La resistencia a algunas cepas puede obligar a renovar el tratamiento.

Albendazol

Derivado de los benzimidazoles activo sobre los oxiuros, *Ascaris*, *Ancylostoma*, tricocéfalos y, en un grado menor, a las anguílulas (70% de las curas) y sobre la *Giardia lamblia*.

Efectos indeseables (raros)

Trastornos gastrointestinales benignos.

Contraindicaciones

Embarazo (embriotóxico y teratógeno en el animal).

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Prudencia en caso de insuficiencia hepática severa.

- Dar un segundo tratamiento después de 3 semanas.

Flubendazol

Derivado benzimidazólico que presenta una gran actividad sobre los oxiuros, tricocéfalos, *Ascaris*, *Ancylostoma*.

Efectos indeseables (muy raros)

Trastornos digestivos benignos.

Amebicidas de contacto**Hidroxiquinoleína yodada**

Derivado del hidroxí-8-quinoleína que tiene una acción amebicida de contacto sobre las formas vegetativas de *Entamoeba histolytica* y una acción “antiséptica” intestinal sobre las bacterias no invasivas.

Efectos indeseables (raros)

Hipotiroidismo con bocio, hipertiroidismo, erupciones acneiformes.

- Trastornos neurológicos en caso de tratamientos prolongados continuos, sobre todo a dosis elevadas: mielitis subaguda, neuropatías periféricas, afectación del nervio óptico.

Contraindicaciones

Acrodermitis enteropática.

- Hipertiroidismo, intolerancia al yodo, embarazo, lactante.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

No prolongar el tratamiento más de 1 mes.

- No sobrepasar las dosis usuales.
- En razón de los riesgos, no asociar varias hidroxiquinoleínas.

Hidroxiquinoleínas metiladas

Derivado del hidroxí-8-quinoleína que tiene una acción amebicida de contacto sobre las formas vegetativas de *Entamoeba histolytica* y acción antibacteriana sobre numerosos gérmenes intestinales no invasivos. El Intetrix® tiene también una acción antifúngica sobre la *Candida albicans*.

Efectos indeseables

En caso de tratamientos prolongados continuos, sobre todo a dosis elevada, riesgo de mielitis subaguda, neuropatías periféricas y daño al nervio óptico.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

No prolongar el tratamiento por más de 1 mes.

- No sobrepasar las dosis usuales.
- No asociar a otros medicamentos que contengan hidroxiquinoleínas.

Nitroimidazoles

Derivados nitroimidazoles de síntesis que tienen un modo de acción particular (reducción intracelular de los productos citotóxicos) que explica su espectro de actividad original (bacterias anaerobias y protozoarios que sólo poseen esta capacidad de reducción). Excelente difusión tisular.

Efectos indeseables

Trastornos digestivos (5 a 10%); modificaciones del gusto (metálico).

- Leucopenia moderada reversible, neuropatías periféricas sensitivas a dosis prolongadas o altas.
- Efecto antabús.

Contraindicaciones

Embarazo en el primer trimestre y lactancia.

- Alergia a los imidazoles.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Amibiasis: la asociación con amebicidas de contacto es obligatoria.

- Vigilancia de la biometría hemática y examen neurológico durante tratamientos prolongados más de 10 días o a dosis altas: suspender el tratamiento en caso de aparición de vértigos, ataxia, polineuritis, confusión mental o convulsiones.
- Reducir las dosis en caso de insuficiencia renal severa.
- Asociaciones desaconsejadas: disulfirame (trastornos psiquiátricos), alcohol.
- Asociaciones a vigilar: antivitaminas K, 5-fluorouracilo.

Ivermectina

La ivermectina es un potente antiparasitario miembro de las avermectinas activo contra extoparásitos como arácnidos: escabiasis y demodectosis, así como insectos del tipo *pediculus humanus*, tunga penetrans y larvas de mosca. De los nemátodos se encuentran *Ascaris lumbricoide*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris thichiura*, *Strongyloides stercoralis*, filariasis u oncocercosis, larva migrans y como tratamiento de elección en gnathostomiasis.

Su mecanismo de acción está relacionado con la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) de las terminales nerviosas en el parásito una vez que el mismo ingiere el fármaco. Por lo mismo, este medicamento no tiene actividad en los huevecillos, solo es efectivo en las etapas larvaria o ninja y adulta. La acción de GABA en las terminales nerviosas fortalece su unión a los receptores post-sinápticos bloqueando la transmisión química por medio de la sinapsis nerviosa que utiliza canales aniónicos dependientes de glutamato o canales de cloro dependientes de GABA. Se da una inhibición provocada sobre los neurotransmisores en el nivel de la placa neuromuscular interrumpiendo el estímulo excitatorio en las sinapsis intraneurales de los nemátodos y en la unidad neuromuscular de los artrópodos.

Los alimentos grasos incrementan su biodisponibilidad 2.5 veces. Es un fármaco de rápida absorción por vía oral, alcanzando un pico máximo a las 4 horas. Sufre un reciclaje enterohepático y cuenta con una vida media de 36 horas. La ivermectina no afecta a los humanos debido a que el GABA y sus receptores están

confinados a sistema nervioso central y difícilmente atraviesa la barrera hematoencefálica gracias a la glicoproteína-G, una bomba de eflujo que impide su paso. Tiene un metabolismo parcial a nivel hepático dado por citocromo P-450 isoenzima 3A4. Tanto el fármaco como sus metabolitos se excretan principalmente por las heces a lo largo de 12 días posteriores al tratamiento y menos de 1% se elimina por la orina.

La ivermectina también presenta un efecto antiinflamatorio inhibiendo la producción de citoquinas inflamatorias mediadas por lipopolisacáridos, siendo un tratamiento tópico para lesiones inflamatorias de la rosácea (papulopostular). En forma reciente se ha discutido su posible utilidad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 sin estudios concluyentes.

Efectos indeseables

No se recomienda su uso durante el embarazo.

- Se puede observar en pacientes con microfilarias alteraciones cutáneas, oftálmicas o sistémicas debido a la reacción alérgica que ocurre tras la muerte de las microfilarias (la aparición de reacción de Mazzotti).
- Las reacciones adversas de la ivermectina son raras.
- Se ha reportado astenia y fatiga, dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náuseas y vómito en menos del 1% de los casos.
- Se ha observado elevación de ALAT y ASAT en el 2% de los pacientes tratados, sin embargo no se ha establecido la relación directa.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

La seguridad y eficacia en niños menores a 15 kg no ha sido establecida, esto debido a que puede cruzar la barrera hematoencefálica inmadura.

- No se recomienda en pacientes con alteraciones de la BHE como quienes cursen con meningitis y tripanosomiasis africana.
- La ivermectina puede interactuar con medicamentos que actúen con el transportador glicoproteína-P. Este puede ser inhibido permitiendo la entrada de ivermectina a SNC. Se debe tener precaución con fármacos como:
 - Amiodarona, lidocaína, quinidina, itraconazol, ketoconazol, diltiazem, felodipino, nicardipina, nitrendipino, nifedipino, verapamilo, hidrocortisona, progesterona, testosterona, eritromicina, RU486, tamoxifeno y terfenadin.

Antimetabolitos: antipirimídicos

Fluorouracilo o 5-fluorouracilo

Citostático de la familia de los análogos de las pirimidinas que inhibe la síntesis del ADN y perturba la síntesis de proteínas.

Efectos indeseables

Frecuentes: estomatitis, diarrea, ulceraciones y hemorragias digestivas, náuseas y vómitos (30 a 60%), anorexia, leucopenia, trombocitopenia, amenorrea, azoospermia, coloración oscura del trayecto venoso.

- Muy raros: hemorragias, angina de pecho.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Vigilancia regular del hemograma, de las funciones renales y hepáticas.

- Disminución de la dosis en caso de insuficiencia hepática grave y en caso de leucopenia o de trombocitopenia.
- Suspensión del tratamiento en caso de diarrea, estomatitis, hemorragias, ulceraciones digestivas, leucopenia inferior a 2000 leucocitos/mL o de trombocitopenia inferior o igual a 80,000 plaquetas/mL, y en caso de mala tolerancia cardíaca.
- La asociación de ácido folínico a dosis discutida aumenta la actividad del fluorouracilo (ensayo de fase II en los cánceres colorrectales metastáticos).

Levamisol

Antihelmíntico e inmunomodulador.

Efectos indeseables

Náuseas, vómitos, raros.

- A altas dosis, en tratamiento prolongado, leucopenia, agranulocitosis, exantema cutáneo, nefrotoxicidad.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Precauciones de empleo

Vigilancia hematológica y renal.

Gammaglobulinas humanas polivalentes

Inmunoglobulinas humanas que contienen esencialmente IgG (vida media 21 días).

Efectos indeseables

Signos de intolerancia muy raros: malestar, sudoración, cefaleas, náuseas, ansiedad que impone la suspensión inmediata (riesgo de choque anafiláctico).

Contraindicaciones

Déficits primitivos de IgA.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Posibilidad de ineficacia de las vacunas con virus vivos.

- Tratamiento que necesita una vigilancia médica, en medio hospitalario.
- Inyectar previamente un corticoide por vía venosa, perfundir con ayuda de un túbulo con filtro, a dosis progresivas: 10 gotas/min durante 15 minutos, luego 15 gotas/min durante 15 minutos, luego 20 gotas/min (sin sobrepasar 30 gotas/min como máximo).

Dosis

Tratamiento sustitutivo (100 a 400 mg/kg cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel plasmático de IgG superior o igual a 2 g/L).

Sulindac

Antiinflamatorio no esteroideo de la familia de los indenos cuyo efecto antálgico, antiinflamatorio, antipirético se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa o prostaglandina sintetasa. Su acción es superior a la de la aspirina, pero inferior a otros antiinflamatorios no esteroideos. Tiene actividad antineoplásica en los adenomas rectocólicos de la poliposis adenomatosa familiar.

Efectos indeseables

Digestivos (25%) (gastralgias, náuseas), raramente úlceras gástricas y hemorragias digestivas, pancreatitis.

- Neurosensoriales (1 a 2%) (cefaleas, vértigos).
- Alérgicos (reacciones cutáneas benignas, síndrome de Lyell).
- Trastornos hematológicos (leucopenia, trombocitopenia, disminución de las concentraciones de protrombina, anemia aplásica, agranulocitosis), parestesias, trastornos psíquicos.

Contraindicaciones

Úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia hepatocelular o renal severa.

- Hipersensibilidad conocida al sulindac, a la aspirina o a otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Embarazo y lactancia, niños.

Precauciones de empleo e interacciones medicamentosas

Prescribirlo con prudencia en pacientes con antecedentes de úlceras, de insuficiencias cardíaca, hepática o renal.

- La indicación del sulindac no debe asociarse con: antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes, litio, metotrexato, salicilatos, sulfamidas hipoglucemiantes, ticlopidina.
- El sulindac tampoco está indicado en pacientes con dispositivo intrauterino (posibilidad de fracaso de la anticoncepción).
- Asociaciones a vigilar: antihipertensivos, clometacina, corticoides, diuréticos.

Cromoglicato disódico

Antialérgico de la familia de las cromonas, con acción local en la mucosa del tubo digestivo ((inhibe la liberación de los mediadores de la anafilaxia por los mastocitos). Absorción muy débil (0.5%), sin metabolización. Eliminación de la fracción débil reabsorbida por vía biliar y urinaria.

Efectos indeseables (muy raros)

Náuseas, diarrea, erupciones cutáneas, artralgias, exacerbación de los síntomas alérgicos en dosis altas.

Precauciones de empleo

En el primer trimestre del embarazo y durante la lactancia. Por cuestiones de prudencia no debiera prescribirse.

Hormonales

Estroprogestágenos

Noretisterona

Mecanismo de acción mal conocido en la prevención de las hemorragias digestivas relacionadas con malformaciones vasculares. Las hipótesis son una acción por efecto directo sobre la coagulación, o inducción de una estasis en la microcirculación mesentérica y mejoría del endotelio vascular.

Efectos indeseables

Raros, cuando se inician se requiere suspenderla. Pueden sobrevenir: hipertensión arterial, accidente cardiovascular o tromboembólico, ictericia colestásica, cefaleas importantes, vértigos, trastornos visuales o neurológicos, hiperlipidemia, diabetes, adenoma hepático.

- Muy frecuentes: náuseas, cefaleas, aumento de peso, tensión mamaria, ginecomastia, disminución de la libido.

Contraindicaciones

- Antecedentes de trombosis vascular, hipertensión arterial, cardiopatía trombosada o descompensada, insuficiencia coronaria, afección hepática, insuficiencia renal crónica, conectivitis, hiperlipidemia, diabetes.

Interacciones medicamentosas

Asociaciones desaconsejadas: rifampicina, barbitúricos, primidona, fenitoína, carbamazepina, griseofulvina.

Antiestrógeno

Tamoxifeno

Antiestrógeno que actúa por interacción con los receptores de los estrógenos. Absorción digestiva rápida, metabolización hepática importante, eliminación biliar lenta, vida media de 7 días, para el tamoxifeno y de 9 días para su metabolito activo: el estado de equilibrio se alcanza a las 3-6 semanas.

Efectos indeseables

Náuseas, bochornos, prurito vulvar, metrorragias.

- Trombocitopenia moderada, espontáneamente resolutive.

- Raros: hipercalcemia (en caso de metástasis óseas), dolores en torno del tumor, retención hidrosódica, accidentes tromboembólicos, trastornos visuales.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.

Precauciones e interacciones medicamentosas

Vigilancia de las funciones hepáticas.

- Asociaciones a vigilar: antivitaminicos K (disminución de su metabolismo que puede requerir reducir la dosis).

Electrólitos séricos

Aporte de potasio

Cloruro de potasio

Potasio inyectable: 10 o 26.8 mmol/10 mL. Perfu-sión intravenosa lenta < 75 mmol/L, < 20 mmol/h.

- 1 gramo de K = 25 mmol de K⁺; 1 gramo de KCl = 13 mmol de K⁺.
- Los comprimidos de cloruro de potasio de liberación rápida (pueden ser responsables de úlceras o de perforaciones digestivas, no son comercializados en varios países).

Aporte de magnesio

Mag 2 solución inyectable: ampulas 85 mg.

Aporte de fósforo

Formas orales: efervescentes.

- Formas inyectables.

Efectos indeseables

Intolerancia digestiva frecuente: náuseas, vómitos, gastralgias Es posible minimizarlos con la administración al momento de la comida).

Interacciones medicamentosas

Antiácidos: necesidad de un intervalo de dos horas entre las tomas orales para evitar una reducción en la absorción digestiva del fósforo.

Aporte de calcio

Formas orales.

- Formas inyectables: gluconato de calcio, ampulas de 45 y 90 mg de calcio.

Propiedades

1 gramo de calcio = 25 mmol o 50 mEq de Ca⁺⁺.

- 1 gramo de cloruro de calcio = 6.8 mmol o 13.6 mEq de Ca⁺⁺.

Contraindicaciones

Tratamiento digitálico (nunca utilizar la vía parenteral).

Complementos vitamínicos

Vitamina D

Ergocalciferol o vitamina D²

Se acumula en el organismo, de ahí el peligro de sobredosis. Favorece la absorción intestinal del calcio y su fijación en el tejido osteoide. Hidrolizado en el hígado, luego en el riñón en dihidroxicolecalciferol.

Contraindicaciones y precauciones de empleo

Hipercalcemia, hipercalciuria y litiasis cálcica.

- Hipersensibilidad a la vitamina D.
- Suspender el tratamiento en caso de síntomas de sobredosificación vitamínica.

Derivados hidrolizados de la vitamina D

Se acumulan menos en el organismo. El Dedrogyl® y el Un-alfa son hidrolizados respectivamente en el riñón y el hígado en 1.25 di-hidroxicolecalciferol.

Contraindicaciones y precauciones de empleo

Ver ergocalciferol.

Polivitaminas

Formas orales e inyectables

- Asociaciones polivitaminadas equilibradas, que cubren las necesidades cotidianas del organismo, excepto de la vitamina D.
- Asociaciones contraindicadas.
- Levodopa en ausencia de un inhibidor de la descarboxilasa periférica (antagonismo potencial).

Oligoelementos inyectables asociados

Soluciones que permiten un aporte de oligoelementos por vía venosa.

Precauciones de empleo

Verificar las concentraciones plasmáticas de hierro, de cobre, zinc y manganeso.

Bibliografía

1. Brunton LL, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's Eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13 ed. Madrid: McGraw-Hill, 2018.
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principios de Medicina Interna 18a ed. USA: McGrawHill Interamericana; 2012.
3. Thapar N, Sanders IR. Diarrhoea in children: an interphase between developing and developed countries. *Lancet* 2004; 263:641-653.
4. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997;17(1): 22-37.
5. Sachs G, Shin JM, Briving C, et al. The pharmacology of the gastric acid pump:the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.
6. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotté P, et al. Tena-toprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:655-662.
7. Alonso S, Pera M, Pares D, Pascual M, Gil MJ, Courtier R, et al. Outpatient treatment of patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Colorectal Dis* 2010; 12: e278-282.
8. Maguire LH, Song M, Strate LE, Giovannucci EL, Chan AT. Higher serum levels of vitamin D are associated with a reduced risk of diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1631-5.
9. Kruis W, Meier E, Schumacher M, Mickisch O, Greinwald R, Mueller R, et al. Randomised clinical trial: mesalazina (Salofalk granulate) for uncomplicated diverticular disease of the colon—a placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 680-90.
10. Katzung BG, Vanderah TW. Farmacología básica y clínica. 15a ed. México: McGraw-Hill, 2022.
11. PLM, 2019. PLM 2019. Diccionario De Especialidades Farmacéuticas DEF. 65th ed. PLM.
12. Villalobos Pérez., J., 2020. Gastroenterología. 7th ed. Mexico: Mendez Editores.
13. PR Vademecum. 2020. PR Vademécum - Buscador De Medicamentos Y Drogas. <<https://mx.prvademecum.com/>>
14. Pérez-Torres E, Abdo-Francis J, Bernal-Sahagún F. Gastroenterología. 1a ed. México: McGraw-Hill, 2012.

Capítulo 22

Tratamientos quirúrgicos

JOSÉ ANTONIO CARRASCO ROJAS,[†] ALEJANDRO CARRASCO RUIZ,
EDWIN A. AYALA MORENO, EDUARDO MONTALVO JAVÉ

En los últimos 25 años la cirugía del aparato digestivo evolucionó notablemente, con el advenimiento de técnicas de endoscopia invasiva, radiología intervencionista y el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y su tratamiento. La frecuencia y tipo de intervenciones quirúrgicas practicadas son por demás diferentes. La aparición de la cirugía de invasión mínima transformó la evolución de la cirugía. En la actualidad, prácticamente todas las técnicas quirúrgicas para el aparato digestivo pueden aplicarse por cirugía de invasión mínima.

En este capítulo se resumen los aspectos esenciales de la técnica, sus complicaciones y secuelas. Las complicaciones médicas (respiratorias, venosas y cardiovasculares) son comunes a cualquier intervención. Se incluye el programa ERAS como estrategia para reducir las complicaciones de la cirugía del aparato digestivo. Existen nuevas técnicas educativas para practicar la cirugía y mejorar su eficacia.

Esófago

El esófago es una víscera, de ubicación principalmente mediastinal, con una pequeña porción abdominal infradiafragmática, de relevante importancia por las afecciones que ahí tienen lugar.

Tratamiento del reflujo gastroesofágico, con o sin hernia hiatal por deslizamiento

El reflujo gastroesofágico es un padecimiento frecuente; si bien al inicio el tratamiento es médico, muchos pacientes necesitarán ser operados. La cirugía antirreflujo está indicada en pacientes con: síntomas típicos y respuesta al tratamiento, síntomas inadecuados y tratamiento médico correcto, con enfermedad por reflujo complicado o con síntomas extraesofágicos relacionados con el reflujo. Las técnicas para reparar el reflujo gastroesofágico tienen

como objetivo restaurar la presión del esfínter esofágico inferior y posicionar la unión esofagogástrica en el abdomen, con el cierre de pilares del hiato esofágico.

Técnica

Funduplicatura de Nissen: consiste en la envoltura del esófago inferior con el fondo gástrico en 360°, con dos puntos de material no absorbible, por cirugía de invasión mínima. Es el patrón de referencia quirúrgico para tratar el reflujo gastroesofágico. **Figura 21.1**

La funduplicatura con la envoltura del esófago por el fondo gástrico de 270° grados se denomina de Toupet, también con buenos desenlaces. **Figura 21.2**

Operación de Dor, o funduplicatura anterior, se recurre a ella con menor frecuencia cuando no es posible la funduplicatura posterior. **Figura 21.3**

Operación de Collis en caso de esófago corto; puede ejecutarse una plastia del fondo gástrico. Con la cirugía de mínima invasión puede descenderse el esófago; su práctica es realmente excepcional.

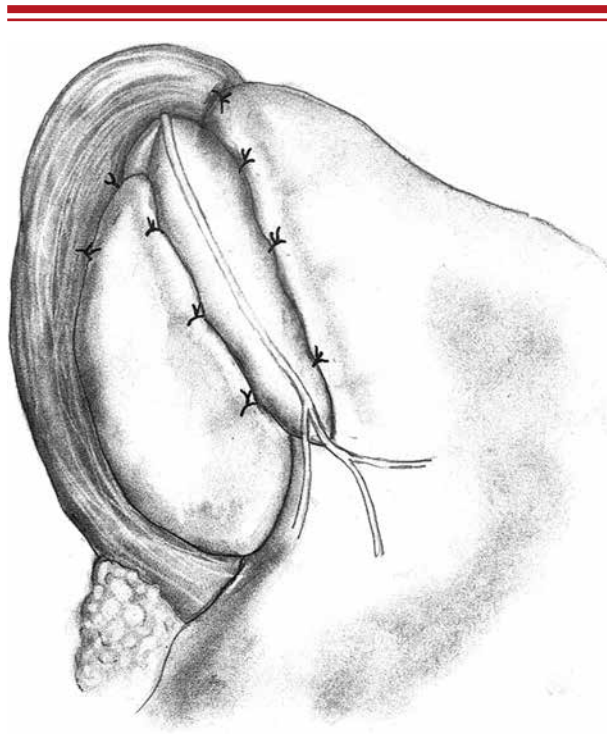


Figura 21.2. Funduplicatura de Toupet.

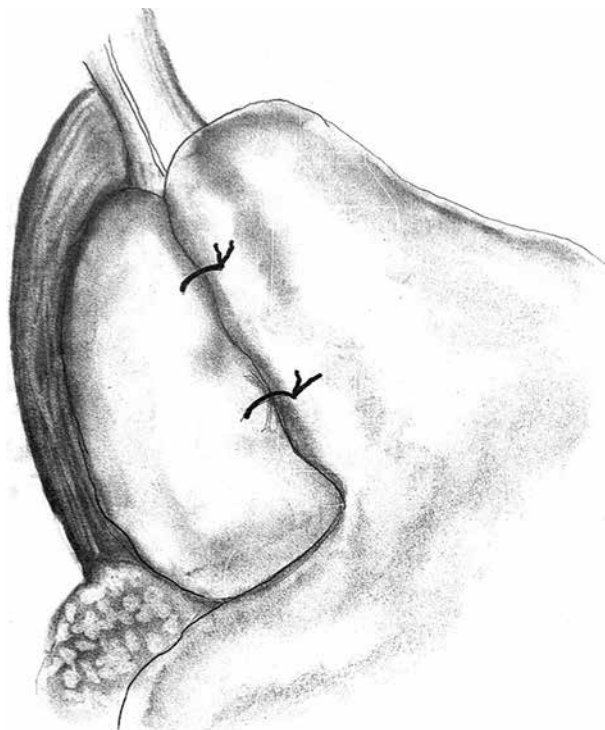


Figura 21.1. Funduplicatura de Nissen.

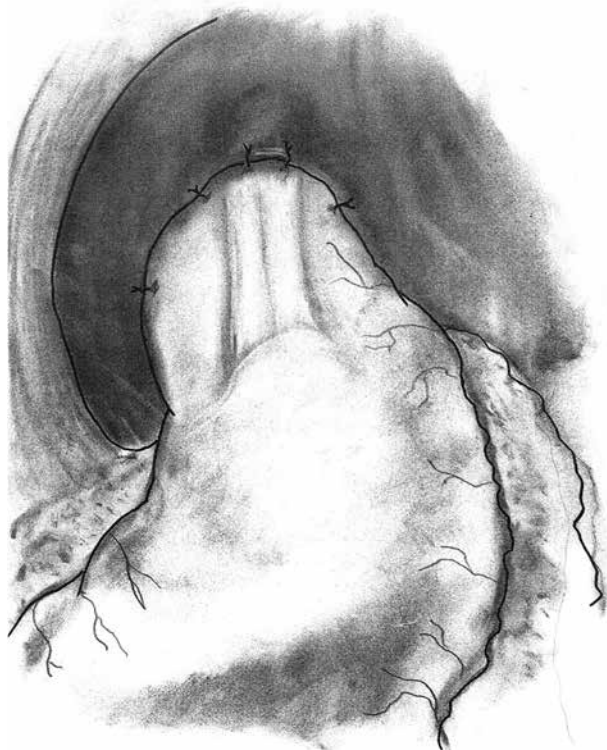


Figura 21.3. Funduplicatura anterior (Dor).

Complicaciones posoperatorias y secuelas

- **Accidentes transoperatorios:** sangrado por lesión de los vasos cortos, del bazo, de los nervios vagos y perforación esofágica.
- **Evolución posoperatoria:** mortalidad baja, sobre todo vinculada con las condiciones generales del enfermo (1%), disfagia temporal y distensión gástrica
- **Secuelas:** por lesión del nervio vago durante la intervención. Puede haber retención gástrica que se manifiesta con: plenitud posprandial, dolor en el epigastrio y, en algunos casos, flatulencia.
- **Pacientes con malos resultados de la funduplicatura:** casos de hernias hiatales grandes, falta de respuesta inicial al tratamiento médico, síntomas atípicos y sobrepeso.

Hernias hiatales paraesofágicas o mixtas

Son raras y pueden asociarse con vólvulo gástrico. Se reducen por vía abdominal mediante cirugía de invasión mínima, con resección del saco peritoneal y cierre del espacio herniario diafragmático. En ocasiones se requiere plastia del hiato o una malla. Se asocia con un procedimiento de gastropexia.

- Las complicaciones transoperatorias pueden ser: sangrado por lesión del bazo o lesión de un nervio vago.
- La mortalidad se relaciona con las condiciones generales del paciente, dependiendo de sus comorbilidades.
- Las secuelas son nulas.

Operación de Heller o esofagocardiomiectomía

Indicada en pacientes con acalasia.

Técnica

Se efectúa a 5 cm del esófago y 3 cm del estómago. La miotomía profunda se asocia con un procedimiento antirreflujo, como la funduplicatura posterior o anterior y la operación de Dor. **Figura 21.4**

Complicaciones y secuelas

Abertura de la mucosa esofágica por accidente, sin consecuencias si se reconoce y repara, si no se diagnostica puede complicarse con mediastinitis. Si no se practica un procedimiento antirreflujo puede haber reflujo gastroesofágico.

- La enucleación de tumores benignos del esófago casi siempre es posible sin sección de mucosa. Su evolución es buena.

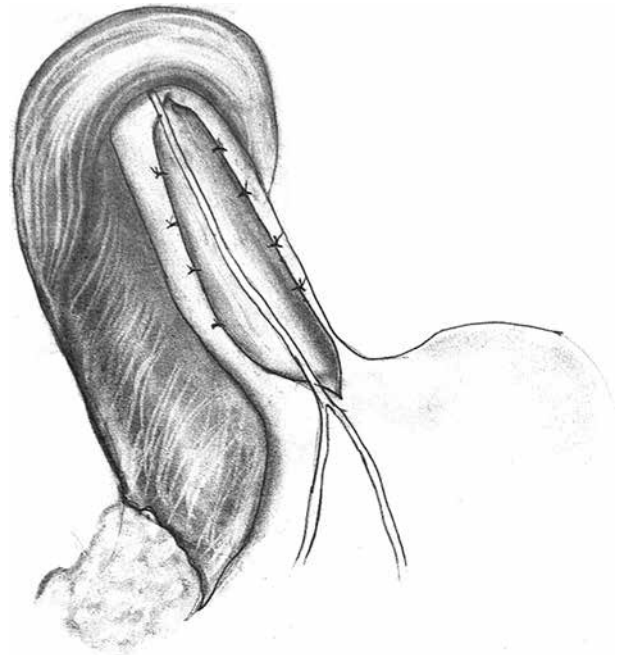


Figura 21.4. Acalasia.

Tratamiento de los fracasos de las intervenciones antirreflujo y del reflujo alcalino después de una cirugía esofagogástrica

La administración frecuente de colestiramina y sucralfato suele ser ineficaz. La indicación es la derivación duodenal mediante una asa en Y con vagotomía troncular.

Esofagotomía, esofagorrafia, esofagostomía

- **Esofagotomía:** para extracción de cuerpo extraño. Se hace una incisión longitudinal, con cierre en dos planos.
- **Esofagorrafia:** en caso de perforación requiere sutura en dos planos: mucosa y muscular. Su evolución depende del tiempo de la perforación y reparación.
- **Engrapamiento con la pinza TA** en el cuello del divertículo faringoesofágico.
- **Esofagostomía:** es una comunicación del esófago proximal a la piel, el extremo distal se sutura.

Esofagectomía

Para su práctica existen varios procedimientos: triincisional, procedimiento de McKeown, Ivor

Lewis, que es el procedimiento biincisional y el procedimiento de Orringer, que es la esofagectomía transhiatal.

También hay distintos procedimientos de sustitución del esófago. El estómago es la primera opción por su forma, tamaño, vascularidad y continuidad del tubo digestivo.

En la **Figura 21.5** se observa al estómago ascendido y anastomosado al esófago proximal con una adecuada orientación de las líneas de engrapado del estómago y una piloromiotomía. También se observa una yeyunostomía de Witzel, que consiste en la colocación de un catéter en el yeyuno tunelizado para nutrir a los pacientes con cirugías de alto riesgo, como una esofagectomía.

Otras vísceras que pueden sustituir al esófago son: el colon, por su vascularidad es ideal el lado izquierdo, puede ser iso o antiperistáltica, en segmentos cortos. El yeyuno puede interponerse.

Las vías de desplazamiento de la víscera que sustituye al esófago pueden ser: mediastino posterior, retroesternal, transmediastinal y subcutánea. La vía más utilizada es la retroesternal por ser la más corta y directa.

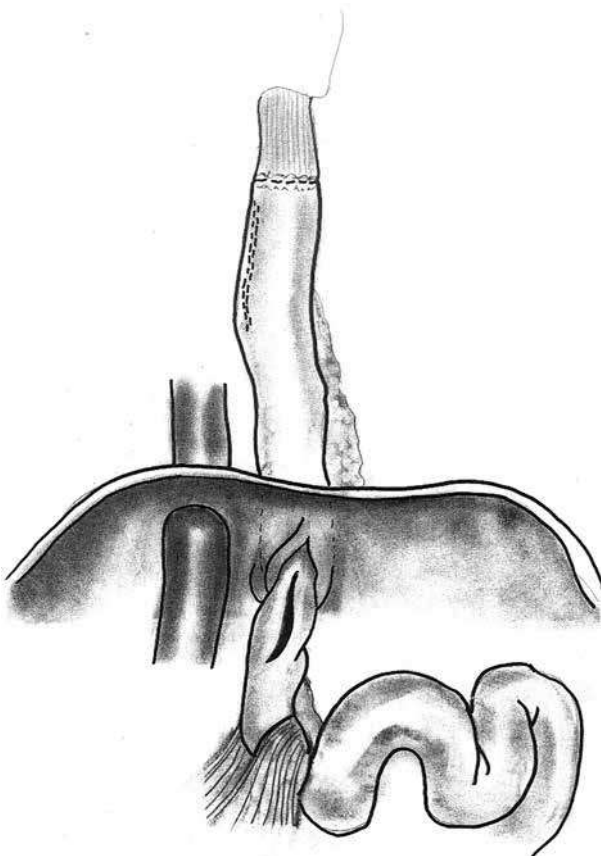


Figura 21.5. Ascenso gástrico y piloromiotomía.

Técnica

- **Antrectomía:** resección del antro gástrico y píloro; se asocia con vagotomía troncular.
- **Gastrectomía distal:** la sección duodenal incluye el bulbo, la sección gástrica se lleva a cabo más o menos alta sobre el cuerpo gástrico (gastrectomía de 2/3, 3/4 o 4/5).
- **Gastrectomía polar superior:** resección de la mitad superior del estómago y del cardias. Casi siempre se asocia con piloroplastia.
- **Gastrectomía total:** comprende todo el estómago y el bulbo, y puede incluir, también, el bazo, la cola del páncreas y el epiplón.

Formas de restablecimiento de la continuidad:

- Después de la gastrectomía parcial puede restablecerse la continuidad digestiva con el duodeno (Billroth I), o con el yeyuno (Billroth II). La anastomosis puede, en este último caso, hacerse sobre toda la sección gástrica (Riechel-Polya) o sobre una parte de ésta cerca de la curvatura mayor (Hofmeister-Finsterer).

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico es la tercera causa de mortalidad y una enfermedad común en Asia, 40% de los pacientes tienen enfermedad avanzada a pesar de los métodos de estudio mediante endoscopia PETSscan y el ultrasonido endoscópico. El único tratamiento curativo es la cirugía. La supervivencia se ha incrementado con la resección de los ganglios linfáticos D2.

- La movilización del estómago y las técnicas de cirugía de invasión mínima la hacen la vía de acceso de elección a la cirugía abierta.
- En ambas técnicas, la gastrectomía distal o total con linfadenectomía deben efectuarse los siguientes pasos quirúrgicos:
 - Ingresar al espacio menor y dividir el ligamento gastrocólico.
 - Ligar los vasos gastroepiplóicos derechos.
 - Resecar el duodeno.
 - Ligar la arteria gástrica derecha.
 - Dividir el ligamento gastrohepático por la curvatura menor del estómago.
 - Ligar los vasos gástricos izquierdos.
 - Resecar el estómago y practicar la anastomosis gastroyeyunal con reconstrucción Billroth II.

Existen varias técnicas para reconstruir el tubo digestivo. El asa en Y de Roux es una de las más utilizadas para reducir la posibilidad de reflujo biliar.

Las engrapadoras automáticas han facilitado los procedimientos de invasión mínima.

Con la mejoría de la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico una medida a valorar es la salud relacionada con la calidad de vida. El deterioro de ésta depende de la magnitud de la resección al inicio, aunque pueden persistir los síntomas por un año, al final desaparecen.

Complicaciones

Fístulas

- Fístulas esofágicas postgastrectomía total: graves y de frecuencia variable (0-10%). Tratamiento mediante drenaje de contacto o con esofagostomía cervical y nutrición parenteral total.
- Fístulas gastroduodenales o yeyunales: más raras y de tratamiento más complejo, médico o quirúrgico.

Hemorragias

- Hemorragia intraperitoneal, casi siempre por lesión esplénica.
- Hemorragia digestiva, consecuencia de hemorragias arteriolas anastomóticas.

Oclusiones altas

Debidas casi siempre a inadecuada anastomosis gastroyeyunal.

Secuelas

Afectan a un porcentaje notable, pero variable, según el tipo y la calidad de la intervención. El 75% de los gastrectomizados no sufre alteraciones, 15 a 20% tienen síntomas que requieren tratamiento permanente, 5 a 10% tienen alteraciones invalidantes.

Síndromes posprandiales

- *Síndrome del estómago pequeño*: se manifiesta por plenitud gástrica, dolores epigástricos y distensión abdominal inmediatamente después de la ingestión de alimento. Debido a una saciedad temprana cede espontáneamente y de forma progresiva.
- *Síndrome de vaciamiento rápido*: afecta de 15 a 30% de los operados, pero solo 5% tienen alteraciones invalidantes, y generalmente duraderas.

Se reconoce:

- Una tríada sintomática: signos generales (astenia mayor, somnolencia, angustia, palpitaciones)

que obligan a acostarse, alteraciones vasomotoras (sudor, palidez cutánea, taquicardia), alteraciones digestivas (plenitud gástrica, distensión abdominal, diarrea).

- Horario de inicio temprano (5 a 20 minutos) y duración breve (20 a 40 minutos).
- Exámenes complementarios (hiperglucemia provocada con monitoreo del pulso y de la presión arterial, y medición del hematocrito) si se requiere.
- Diarrea algunas veces asociada con el síndrome de vaciamiento rápido por hipertonicidad intraluminal.

Lesiones mucosas gástricas y esofágicas

Gastritis del muñón

Mecanismo multifactorial: reflujo alcalino biliopancreático, tabaquismo.

Aspectos endoscópicos variables, gastritis superficial y, sobre todo, atrófica en el examen histológico.

Ausencia de correlación anatomoclínica, con la latencia habitual; si hay síntomas (epigastralgias, vómitos biliares), la prueba de instalación gástrica de contenido duodenal tomado por intubación permite relacionarlos, o no, con la gastritis.

- *Esofagitis*: la esofagitis por reflujo alcalino es, en general, severa, incluso estenosante, de tratamiento difícil.
- *Afectación del estado general*: depende de la malabsorción eventual y, sobre todo, de la reducción de la ingesta involuntaria, consecuencia de un error dietético, o ligada a otra alteración funcional. Afecta, en promedio, a 15% de los gastrectomizados totales.
- *Afectación ponderal*: es más marcada en la masa magra:
- Después de la gastrectomía total afecta 25%, en promedio, y no se corrige en 10% de los sujetos.
- Después de la gastrectomía parcial un tercio de los operados tiene adelgazamiento marcado.

Alteraciones hematológicas (anemia)

Anemias ferroprivas: 50% de los operados después de 10 años, raramente severas (menos de 9 g/dL en 9% de los sujetos), en general debidas a hipoclorhidria (hierro orgánico), pero no hay que desconocer una causa orgánica.

- Anemia por carencia de factores de maduración: más raras (15%) y tardías, lo más

frecuente a vitamina B₁₂ (ausencia de factor intrínseco, no liberación por aclorhidria, crecimiento bacteriano en el intestino delgado).

- *Anemias por carencia de folatos ligadas a la reducción de los aportes*, frecuentemente tempranas.
- *Carencias mixtas*: las más frecuentes son hierro y folatos.

Alteraciones neurológicas: síndrome neuroanémico (vitamina B₁₂)

Alteraciones óseas

Osteomalacia por carencia de aporte de vitamina D y malabsorción de esta vitamina, sobre todo después de gastrectomía total y Billroth II.

- Osteoporosis de mecanismo complejo, donde predomina el déficit del equilibrio del calcio.

Tratamiento

Síndrome de vaciamiento rápido

Dietético: alimentos fraccionados, prohibición de azúcares de absorción rápida.

- Pectina o goma guar, de ingestión prolongada y difícil.
- Sandostatina.
- En los casos difíciles, conversión de Billroth II a Billroth I, con un asa de intestino delgado antiperistáltica.

Estasis gástrica

Dietética.

- Procinéticos.
- Conversión de Billroth I a Billroth II.

Hipoglucemia tardía

Dieta.

- Harina de trigo o pectina que reduzca la hiperglucemia posprandial.
- En caso de fracaso: sulfamidas hipoglucemiantes en dosis baja.

Diarreas y malabsorción

Diarrea motriz: loperamida.

- Malabsorción: extractos pancreáticos, antibióticos de amplio espectro, régimen pobre en

triglicéridos de cadena larga y enriquecida con triglicéridos de cadena media.

Gastritis crónica por reflujo

- Antiácidos (que limiten la difusión de los iones H⁺ que quedan), sucralfato.
- Modificación del montaje quirúrgico (Billroth II y Billroth I, derivación duodenal) después de una madura reflexión.

Bypass gástrico con Y de Roux

La incidencia de obesidad mórbida ha aumentado en todo el mundo, y la cirugía bariátrica ha probado ser la única terapia efectiva. El *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB) es, hasta ahora, el patrón de referencia. La técnica quirúrgica ha evolucionado en el tiempo y, recientemente, el procedimiento laparoscópico se ha popularizado debido a sus numerosas ventajas.

Técnica

La disección se inicia en la curvatura menor, debajo de la primera rama de la arteria gástrica. Se crea una bolsa gástrica de 30 cc con grapas lineales. Se localiza el yeyuno proximal desde el ligamento de Treitz y se miden 100 cm. Se procede a la enterotomía y gastroyeyunostomía de 2 cm con una engrapadora lineal y colocación en posición antecólica y antegástrica. Enseguida se secciona el yeyuno proximal adyacente a la gastroyeyunostomía. Se miden 100 cm de la rama de Roux y se hace una anastomosis yeyunoyeyunal. Los orificios de entrada de las engrapadoras se cierran con nudos intracorpóreos con sutura absorbible. Los defectos mesentéricos, y el de Petersen, también se cierran con sutura absorbible. **Figura 21.6**

Resultados

En general, las complicaciones transoperatorias y en el posoperatorio inmediato se relacionan con la técnica quirúrgica. La pérdida de triangulación, por ejemplo, se soluciona con la colocación de un trócar extra de 5 mm. La tasa de conversión es prácticamente nula. La estancia posoperatoria en el hospital no es prolongada y el desenlace a 12 meses es notable con el equipo multidisciplinario adecuado, y el seguimiento del paciente. Debido a la amplia disección de tejido subcutáneo existe una gran posibilidad de formación de seromas.

Complicaciones

Sangrado, fuga y hernia incisional.

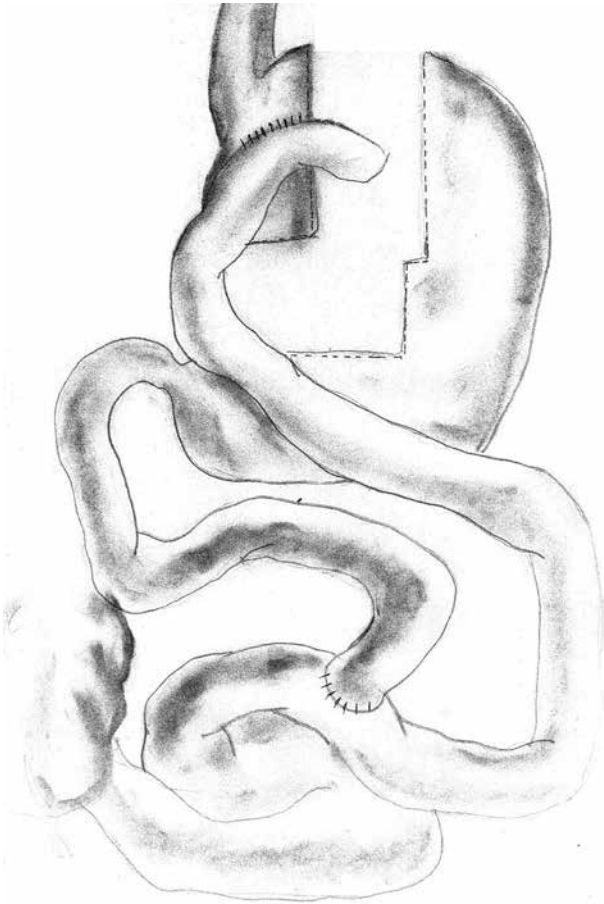


Figura 21.6. Bypass gástrico.

Gastrectomía en manga

La cirugía bariátrica no es cosmética, pero para muchos pacientes es un aspecto importante en este tipo de cirugía. La práctica de esta intervención requiere habilidades avanzadas debido al campo reducido de trabajo, grasa intraabdominal significativa. La manipulación de los instrumentos está limitada debido al grosor del tejido subcutáneo.

Técnica

Con ayuda de un grasper se disecan los vasos cortos de la curvatura mayor desde un punto proximal a 4 cm del anillo pilórico hacia el ángulo de His. Se feruliza con una sonda 36 Fr y la disección gástrica se ejecuta a lo largo de la sonda, con una engrapadora lineal. El primer cartucho casi siempre es verde; el segundo amarillo, y el tercero azul. Las grapas azules se usan para el final de la manga. En ocasiones se necesita una engrapadora articulada, dependiendo de la porción de estómago que se esté engrapando.

El refuerzo de la línea de grapado, con sutura, es recomendable para prevenir fugas o sangrado. **Figura 21.7**

Resultados

Si el paciente asume puntualmente todas las indicaciones médicas, la tasa de respuesta positiva es superior a 75%. La pérdida del exceso de peso es significativa hasta por tres años; si no se tiene la completa cooperación del paciente y no se tiene un adecuado seguimiento por el equipo multidisciplinario puede haber una ganancia de peso a los seis años del posoperatorio. Hay series con seguimiento a 10 años de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que los han encontrado con concentraciones de glucosa en valores normales.

Complicaciones

La morbilidad, fuga, estenosis, sangrado o hernia incisional pueden ocurrir en menos de 12% de los pacientes. No existen reportes de muerte en el transoperatorio.

Intestino delgado

Enterectomía

Se inicia por la sección del mesenterio; debe preservarse la vascularización del resto del intestino.

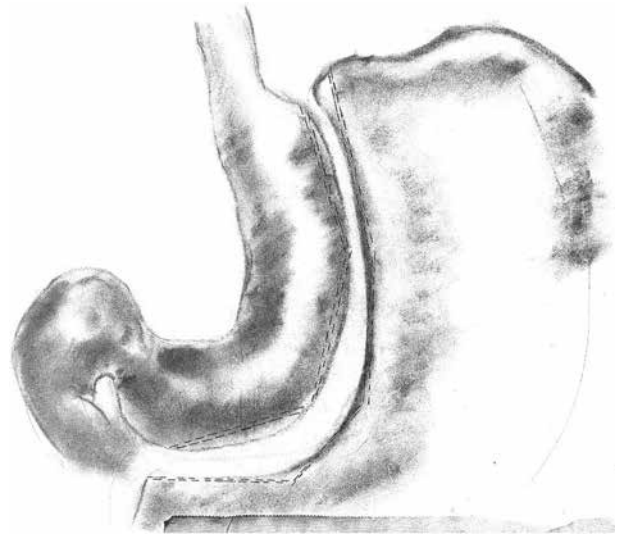


Figura 21.7. Gastrectomía en manga.

En la serosa se hace una anastomosis término-terminal con surjete continuo o puntos separados, con hilo de reabsorción lenta. Otra alternativa son las engrapadoras intestinales.

Estomas

Laterales o terminales, de manera programada o de salvamento.

- **Estomas programados:** yeyunostomía lateral de alimentación, técnica de Witzel con tunelización de la sonda de nutrición. **Figura 21.8**
- **Estomas temporales o de circunstancias:** en el curso de la cirugía abdominal en la que la anastomosis es muy peligrosa por las condiciones de los tejidos, por múltiples reintervenciones o desnutrición severa, también están los estomas de protección: se forman después de una anastomosis ileocólica, ileorrectal o íleo-anal.

Los estomas pueden ser terminales, dejando los dos extremos insertos en la piel, laterales en caso de las ileostomías de protección.

- Derivaciones internas, entero-entéricas o enterocólicas: están indicadas, no siempre, en intestinos radiados y estenosados, en tuberculosis intestinal o enfermedad de Crohn.

Complicaciones

La evolución posoperatoria suele ser simple, aunque puede haber complicaciones debidas a resección incompleta de las lesiones, contaminación del campo operatorio, oclusiones y desuniones anastomóticas.

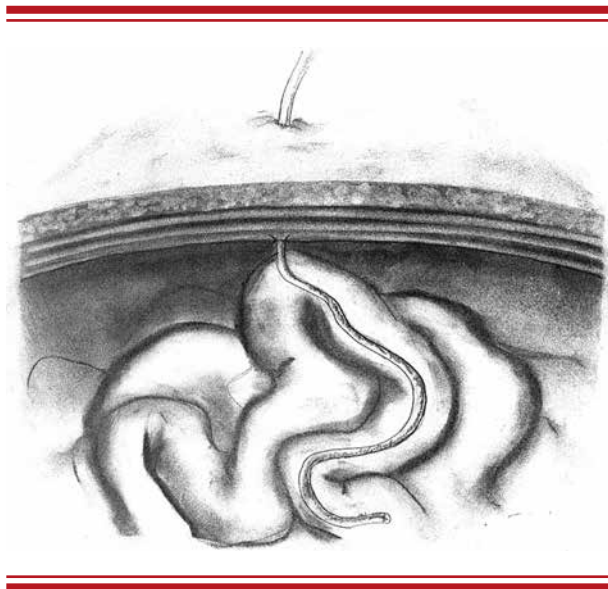


Figura 21.8. Yeyunostomía de Witzel.

Peritonitis posoperatorias por desunión anastomótica

Raras, pero causa de 90% de las muertes posoperatorias. Su diagnóstico requiere de un alto grado de sospecha.

Siempre tempranas, sus signos más frecuentes, al principio, son por orden decreciente: fiebre (93%), diarrea (66%), hipersecreción y estasis gástrica (40%).

Tratamiento

El tratamiento es médico, hasta la evacuación a la piel de un absceso (peritonitis localizada) seguida de una fístula del intestino delgado.

Reintervención

Gran incisión y lavado peritoneal; hoy día esto puede hacerse con laparoscopia exploradora, que permite descubrir la fuga, hacer la reparación y el lavado intensivo de la cavidad con seguridad.

- Estoma de dos bocas proximal y distal.
- Nutrición enteral o parenteral según el sitio de la fuga.
- Pronóstico actual de las fístulas del intestino delgado: 90% de curación.

Síndrome de intestino corto

Se denomina síndrome de intestino corto a las manifestaciones clínicas por la insuficiente absorción ocasionada por la extirpación de un gran porcentaje (65%) del intestino delgado. Las causas son variadas: isquemia mesentérica aguda, trombosis de la vena mesentérica superior, vólvulus del intestino delgado y hernias estranguladas, más raramente pseudoobstrucción intestinal crónica, intestino radiado, enfermedad de Crohn, yeyunoileitis ulcerosa no granulomatosa, traumatismo abdominal, etc.

- La buena respuesta del intestino, posterior a una resección masiva, depende de la preservación de la válvula ileocecal y del íleon, y que el intestino remanente se encuentre sano.
- Factores de mal pronóstico: edad mayor de 60 años, enteritis por radiación, enfermedad de Crohn y ausencia de la válvula ileocecal.
- La malabsorción es constante y mayor en el posoperatorio. El cuadro clínico puede dividirse en tres periodos:

- **Primero:** hay respuesta metabólica al traumatismo y las pérdidas a través del intestino son importantes. El tratamiento consiste en la administración de líquidos endovenosos y orales, apoyo nutricional por vía parenteral, glutamina y todos los requerimientos: zinc, cobre, biotina, entre otros. El inicio de una dieta polimérica.
- **Segundo:** es de tres meses a un año. Es un proceso de adaptación con hipertrofia del intestino remanente. Se requiere continuar preservando el estado nutricional con nutrición parenteral a domicilio, con dietas elementales y administración de glutamina.
- **Tercero:** el intestino remanente es capaz de cubrir los requerimientos indispensables.

Evolución a largo plazo y complicaciones

Cuando el estado del enfermo se ha estabilizado se requiere vigilancia periódica. Las complicaciones son frecuentes:

- Litiasis urinaria por oxalatos en caso de esteatorrea; se requiere un régimen con menor cantidad de oxalatos y un suplemento de calcio.
- Litiasis vesicular de colesterol debida a la pérdida de sales biliares.
- Complicaciones no controladas, hepáticas, especialmente de la nutrición parenteral, y su tolerancia psicológica.
- Evolución de la enfermedad causal.

Resecciones limitadas del intestino delgado

La resección del yeyuno tiene poca influencia en la absorción intestinal, gracias a la compensación ileal.

- Las resecciones de íleon pueden favorecer la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y grasas de cadena media.

Colon

Colostomía

Colostomía definitiva. Situada en la fosa iliaca izquierda, incluso sobre el colon transverso, después de la amputación del recto.

- La colostomía en “cañón de fusil” se indica en las lesiones pélvicas no resecaadas.
- La sutura cutáneo-mucosa es un punto importante de la intervención.
- Colostomía temporal. La más frecuente es lateral y sobre un segmento móvil (sigmoides o

transverso) lo más cerca posible de la lesión proximal a tratar.

- Las resecciones bajas requieren, en ocasiones, colostomía en el colon transverso. Cuando es después de la resección del recto, la colostomía es terminal.
- La cecostomía no tiene más que indicaciones excepcionales (síndrome de Ogilvie), reemplazada por colostomía debajo del ángulo cólico derecho, con despegamiento colo-parietal.

La elección del sitio de una colostomía temporal depende:

- Del sitio y tipo de la lesión.
- De la indicación operatoria.
- De la urgencia de la intervención.
- De la decisión de practicar una cirugía en 2 o 3 tiempos.

Colectomías

Los diferentes tipos de colectomías son referidos a los territorios vasculares y la anatomía topográfica.

- **Hemicolectomía derecha:** resección del íleon terminal y el colon derecho, hasta los dos tercios del transverso (irrigado por la arteria mesentérica superior).
- **Resecciones ileocólicas:** para la enfermedad de Crohn se resecan longitudes variables del íleon terminal y del colon derecho (irrigados por la arteria mesentérica superior).
- **Colectomía intermedia (colon transverso):** determinada por el sacrificio de los dos pedículos cólicos superiores derecho e izquierdo, dependientes de los dos sistemas vasculares.
- **Hemicolectomía izquierda:** se reseca el tercio izquierdo del colon izquierdo, el ángulo izquierdo, el colon descendente y el sigmoides (irrigado por la arteria mesentérica inferior). **Figuras 21.9 y 21.10**
- **Resección recto-sigmoidea (resección anterior):** determinada por la ligadura, sea del pedículo hemorroidal superior, del pedículo mesentérico inferior a su origen, guardando la vascularización proveniente de la arteria bordante.
- **Colectomía subtotal:** con la resección de los últimos centímetros del íleon terminal (algunas veces más en caso de enfermedad de Crohn) y todo el colon, hasta por encima de la corredera rectosigmoidea, para facilitar la eventual sigmoidostomía temporal con ileostomía o la anastomosis ileosigmoidea.
- **Resección del colon (según la anatomía topográfica):** a estos hechos de anatomía vascular de-

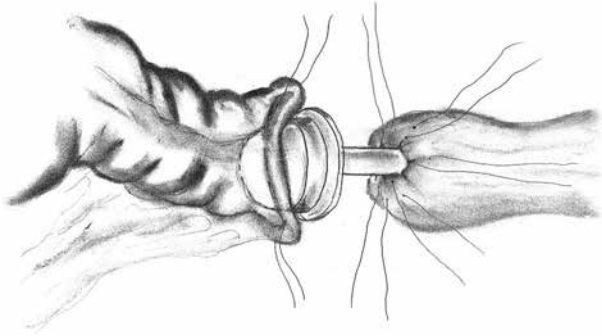


Figura 21.9. Hemicolectomía izquierda.

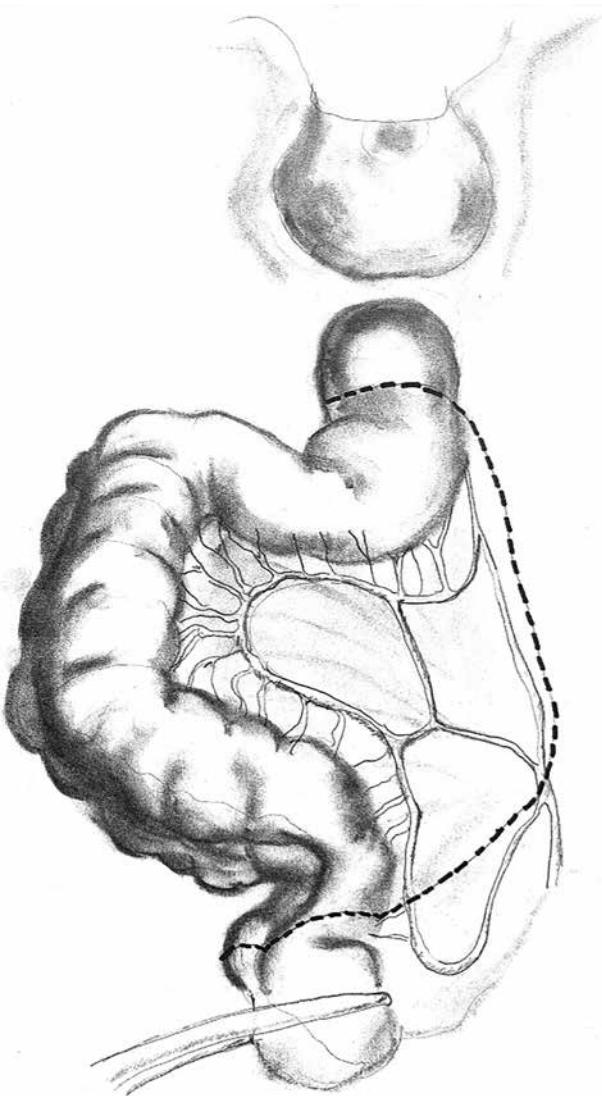


Figura 21.10. Hemicolectomía izquierda.

ben asociarse los de la anatomía topográfica. Según el caso:

- Disección y sección del pedículo gastroepiploico derecho.
- A la izquierda, la elección entre resección rectosigmoidea y hemicolectomía depende del sitio de la lesión, de la longitud del sigmoides, y de las reglas en resección carcinológica.

Complicaciones de las colostomías

- *Lesiones cutáneas*: son raras y benignas; deben tratarse con cuidados de higiene protectora cutánea.
- *Colostomías terminales*: son comunes las hernias periostomales y excepcionales la eventración y el prolapso. La necrosis, retracción y estenosis son raras: requieren reintervención con reconstrucción del estoma.
- *Colostomías laterales*: suelen complicarse y asociarse con lesiones cutáneas (por la colocación de bolsas y cinturones); eventración y, sobre todo, prolapso de tratamiento difícil; abscesos periostomales con desunión coloparietal, que requieren una transposición del estoma.

Fístulas anastomóticas

Fístulas colorrectales

Son las más frecuentes.

- Casi siempre son subperitoneales, se expresan como un drenaje purulento y después fecaloide.
- Cicatrizan al mantener el drenaje; en el sujeto de edad avanzada se requiere colostomía transversa.

Dehiscencia anastomótica intraperitoneal

Los signos reveladores son los mismos que para el intestino delgado.

- Tratamiento mediante lavado peritoneal, y abocar a la piel las dos extremidades, en estomas terminales o la técnica de Hartmann, con cierre del muñón distal.
- La tasa de mortalidad es aún de 25%.

Colectomías subtotales, con ileostomía temporal

Pérdidas ileales, hidroelectrolíticas, que deben compensarse.

- Abscesos parietales, oclusiones mecánicas posoperatorias (10%).

- Anastomosis ileosigmoidea o ileorrectal.
- Las pérdidas hidroelectrolíticas son, en general, menores que en caso de ileostomía.
- La complicación específica es la fístula, que provoca peritonitis en ausencia de protección proximal.
- Misma tasa elevada de oclusión por bridas (10%).

Secuelas de la hemicolectomía derecha

Carece de secuelas en tanto que el íleon no se reseque. El límite a partir del que una resección ileal se vuelve sintomática es variable.

- Hemicolectomía izquierda, transversectomía, sigmoidectomía y rectosigmoidectomía.
- Ninguna tiene consecuencias.

Colectomía total o subtotal con anastomosis ileosigmoidea (rectal)

Diversos factores, determinados en el preoperatorio, interfieren con la capacidad del recto y del esfínter anal a limitar la cantidad, imperiosidad y volumen de las evacuaciones:

- Estado de la mucosa rectal, capaz o no de absorción normal.
- Capacidad del ámpula rectal.
- Estado del esfínter anal (presión de reposo y en la contracción).
- Continencia en relación con el tono del esfínter y la potencia del cincho del puborrectal (ángulo anorrectal).
- Además, la rapidez de llenado del muñón rectal juega un papel en la imperiosidad de las heces, por ello el interés de la loperamida.

Los resultados van de 2 a 3 heces blandas por día a una gran cantidad de heces líquidas muy imperiosas.

El mal resultado funcional puede, frecuentemente, originar colitis ulcerosa crónica inespecífica, que se corrige con una transformación en anastomosis íleo-anal. De lo contrario, hay que confeccionar una ileostomía definitiva, que suele ser más aceptada.

Recto y colon

Resección anterior

Técnica

Después de la liberación y resección de una parte del recto, pasando al menos 2 cm por debajo del

polo inferior del tumor, la anastomosis puede hacerse manualmente, cuando está en el recto superior, o con ayuda de pinzas mecánicas para anastomosis circular con engrapadora. Puede practicarse una colostomía de protección en caso de anastomosis bajas (subperitoneales, de mayor riesgo de fístula).

Complicaciones

La complicación específica es la dehiscencia anastomótica, que da origen a un absceso pélvico y peritonitis. En este caso es necesaria la reintervención para colostomía y drenaje, para una intervención tipo Hartmann, cuando no puede conservarse la anastomosis. La incidencia de fístulas posoperatorias es de 0 a 25%, dependiendo de los grupos.

Anastomosis colorrectal

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo. La introducción de engrapadoras y otras técnicas, como la sección mesorrectal y la radioterapia han aumentado la supervivencia. La resección mesorrectal requiere haber acumulado la experiencia de 45 procedimientos para que el desenlace sea satisfactorio. Es una técnica que debe practicarse en centros de concentración de pacientes con cáncer.

Técnica

Se efectúa luego de la resección total del recto pélvico, por encima de los elevadores. La anastomosis se hace manualmente, por vía transanal a nivel de la línea pectínea o con la ayuda de una engrapadora circular tipo GIA. La cirugía de invasión mínima, con robot, reduce la posibilidad de complicaciones. Debido al riesgo de fístula, en general, se prefiere proteger la anastomosis con una colostomía temporal en el flanco o la fosa iliaca izquierda.

Desenlaces-secuelas

Síndrome de resección anterior baja del colon (LARS)

Son los cambios que se producen en la función del intestino que lleva a un detrimento en la calidad de vida, con algunos cambios:

- Función impredecible del funcionamiento del intestino.
- Alteraciones en la consistencia de las evacuaciones.
- Aumento en la frecuencia de las evacuaciones.
- Urgencia para evacuar.

- Dificultades para evacuar.
- Incontinencia.
- Dolor al evacuar.

Existe el riesgo de impotencia o eyaculación retrógrada, como en la resección abdominoperineal. Estas complicaciones pueden reducirse si se interviene con un robot para efectuar la resección y anastomosis.

Resección abdominoperineal

Técnica

Los vasos mesentéricos inferiores suelen seccionarse en su origen. Se disecciona el recto pélvico, se moviliza y reseca. Se cierran el piso pélvico y la colostomía iliaca confeccionada por vía subperitoneal. El periné se disecciona por método sincrónico con dos equipos o con la operación tipo Miles. La intervención puede extenderse a los órganos vecinos. El colon se secciona cuando se moviliza, o en el último momento.

Complicaciones y secuelas

Inmediatas

- Esencialmente sépticas, absceso pélvico (5%).
- Oclusión intestinal, hemorragia.
- Retención urinaria o incontinencia.
- Lesiones de las vías urinarias o fístulas urinarias.

A distancia

- Complicaciones del estoma.
- Eventración perineal.

Secuelas

- Tolerancia psicológica, en general buena.
- Impotencia en 30% de los casos, sobre todo cuando coexiste cáncer y 35% de ausencia de eyaculación.

Coloproctectomía total con ileostomía definitiva

Técnica

Se ejecuta para tratar la enfermedad de Crohn.

En caso de brote grave, que es el más frecuente, la intervención tendrá lugar en 2 o 3 tiempos:

- Colectomía subtotal con ileostomía y sigmoideostomía.
- Secundariamente, si la anastomosis ileorrectal no es posible, resección abdominoperineal del recto.

En casos de formas clínicas invalidantes, sin esperanza de conservación rectal, la resección del recto y del colon pueden efectuarse en el mismo tiempo.

Complicaciones y secuelas

Son de la colectomía total, practicada en un terreno precario y sobre un colon frágil, y de la resección abdominoperineal.

Secuelas

Pocas veces alteraciones de la función sexual.

- Eventraciones frecuentes.
- Ileostomía.

Ileostomía terminal

Gasto

El gasto de la ileostomía es superior a 1 litro en 24 horas los primeros días, enseguida disminuye de 300-700 mL/día, el riñón lleva a cabo la compensación correspondiente. Además, el sujeto queda en equilibrio precario, con deshidratación y acidosis ligeras.

- Ciertos gastos de la ileostomía permanecen superiores a 1 litro por día, depende de la extensión de la resección del íleon.
- Es necesario incrementar la ingesta de agua, cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, e indicar loperamida.

Complicaciones

Con la adecuada selección del sitio del ostoma y excelente vascularización, las complicaciones son pocas: estenosis mecánica, ileitis periestomal, prolapso o retracción del estoma, fistulización, dermatitis periestomal.

Tolerancia psicológica

Antes de la intervención es importante que el médico explique, minuciosamente, el procedimiento a realizar, su propósito y ponerlo en contacto con los clubes de colostomizados.

- Después de la confección del estoma, el carácter continuo y no confortable del equipo que se requiere, la salida de gases, las fugas posibles, la irritación cutánea, limitan la actividad de los pacientes ligera (15%) o severamente (9%); 40% de los enfermos desearían otra cosa.

Anastomosis ileo-anal

Técnica

Consiste en resecar todo el tejido dañado o susceptible de estarlo, manteniendo una función esfinteriana correcta.

Contraindicaciones

Lesiones esfinterianas severas.

- Edad mayor de 65 años.
- Obesidad; es una contraindicación relativa.

Tiempos operatorios

Colectomía total, se secciona el íleon en la válvula ileocecal.

Proctectomía con preservación de los nervios perineales, con tres variantes:

- Mucosectomía en los 3 cm distales del recto.
- Sección del recto a 1 a 2 cm por encima de la línea pectínea; la mucosa pectínea puede estar dañada.
- Resección de todo el recto hasta la línea pectínea.
- Confección de un reservorio con los 20 a 30 cm del íleon distal:
 - Lo más frecuente es el reservorio en J con anastomosis latero-lateral. Las anastomosis término-terminales provocan distensión del íleon, dolor y mayor frecuencia de diarrea.
 - En pacientes obesos, con mesenterio corto, algunas veces puede hacerse un reservorio en W con anastomosis entre el punto declive del reservorio abierto de una parte, el esfínter y la mucosa anal en la línea pectínea. En pacientes obesos, con mesenterio corto, ileostomía temporal, cerrada dos meses más tarde.

Cuidados posoperatorios y complicaciones

Régimen sin residuo, abandonado posteriormente con poca dificultad por los enfermos.

- La prescripción de loperamida y de un mucílago mejoran, con frecuencia, la cantidad y consistencia de las evacuaciones.

Mortalidad y morbilidad

Mortalidad muy baja.

- Morbilidad 46%: oclusión intestinal (20%), infección abdominal y pélvica, que disminuye con la experiencia (5%).

Desenlaces

Funciones digestivas. El gasto medio es de 650 mL, con oliguria y aciduria.

Una flora aero-anaerobia abundante coloniza la bolsa porque sintetiza ácidos grasos de cadena corta. El intestino delgado subyacente, con tránsito lento, también es colonizado, sin consecuencias en la absorción de nutrientes. La metaplasia cólica y la atrofia de las vellosidades es frecuente.

Función anal. Al principio es baja, la presión de reposo del esfínter anal regresa a la normalidad en seis meses a un año. La contracción voluntaria es supranormal.

La discriminación gas-líquidos-sólidos persiste. Con frecuencia, el reflejo recto-anal inhibitorio se pierde, sin consecuencias funcionales.

- El ángulo anorrectal se conserva.
- La estenosis anastomótica debe prevenirse mediante autodilataciones con el dedo.
- Función del reservorio. Se acomoda bien a la distensión (VMT = 300 mL).
- La evacuación es voluntaria, rápida y completa.

Función genitourinaria: 2% de impotencia y 2% de eyaculación retrógrada, dispareunia temporal (7%). El embarazo es posible, con alrededor de 50% de cesáreas.

Funciones clínicas. Las evacuaciones son, en promedio, 5 a 6 al día y 1 en la noche. La continencia es perfecta en 75% de los casos en el día y en 50% en la noche. Las otras tienen pequeñas fugas intermitentes, pero disminuyen con el tiempo.

- Se observa mayor incontinencia en 2% de los casos, lo que impone una ileostomía.

Factores pronóstico

Jóvenes a mayor edad más evacuaciones.

- Hombres > mujeres (manchado).
- Poliposis adenomatosa familiar > colitis ulcerosa crónica idiopática.
- Pouchitis. Aparece en 22% de los enfermos con colitis ulcerosa crónica idiopática en comparación con 7% de los afectados por poliposis.
- Puede haber diarrea hídrica, algunas veces con sangre, dolores pélvicos, febrícula, malestar general, algunas veces artralgias y uveítis.

- En la endoscopia, la mucosa de la bolsa se advierte con hiperemia, edematizada, con ulceraciones puntiformes, friable. La inflamación no es específica en la biopsia.
- 1 g de metronidazol al día, durante 10 días, suele ser muy eficaz; si no es así puede indicarse 1 g de mesalazina (lavado o supositorio).
- El episodio, en general, es único o no se repite. Algunos pacientes pueden tener crisis recidivantes de largo plazo que requieren tratamiento de sostén con mesalazina, butirato o glutamina y, en caso de fracaso, metronidazol o, incluso, resección de la bolsa.

Cirugía del aparato digestivo

La cirugía del aparato digestivo ha tenido grandes cambios, originados por la tecnología, la medicina basada en evidencia, el desarrollo de un proceso educativo cuyo objetivo principal es reducir la curva de aprendizaje para mejorar la seguridad del paciente.

Definición

El programa ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*; Recuperación Mejorada Después de la Cirugía) es multimodal y multidisciplinario para el cuidado del paciente quirúrgico. Sus objetivos principales son: reducir la respuesta metabólica al traumatismo, mantener la homeostasis metabólica y mejorar la función fisiológica con el propósito de tener mejor recuperación, con menores morbilidad y estancia hospitalaria. Se introdujo a la cirugía de colon en 1990 por Kehlet. Hoy, además de aplicarse en la cirugía colorrectal, se emplea también con excelentes resultados en la cirugía esofágica, gastrointestinal y biliopancreática.

Programa

El programa comprende indicaciones preoperatorias, transoperatorias y posoperatorias.

Estrategias preoperatorias

Preparación del paciente para el procedimiento quirúrgico, evaluación clínica completa, conversación con el paciente en relación con el procedimiento quirúrgico y sus desenlaces.

- Suspender el tabaquismo, porque favorece el tromboembolismo, las complicaciones pulmonares e infecciones.
- Suspender la ingesta de alcohol, que aumenta la estancia hospitalaria e incrementa las infecciones.
- Anemia. Identificarla, y su causa. Si el paciente se encuentra en esta condición pueden administrarse soluciones intravenosas de hierro, 8 días antes de la intervención. Puede requerirse una transfusión, pero se corre el riesgo de aumentar la estancia hospitalaria y de infecciones.
- Nutrición preoperatoria. Los pacientes deben tomar líquidos hasta 6 horas antes y líquidos claros dos horas antes de la inducción de la anestesia. Con esta medida se reduce la respuesta catabólica al traumatismo, disminuye la resistencia a la insulina, se evita la degradación de proteínas y acorta la estancia hospitalaria. En pacientes con desnutrición identificada debe administrarse alimentación enteral o parenteral suplementaria.
- Tromboprofilaxis. En general, la cirugía gastrointestinal y si es por laparoscopia, en pacientes mayores de edad, con lesiones malignas, requieren tromboprofilaxis con compresión en las extremidades inferiores y heparina de bajo peso molecular.

Estrategias intraoperatorias

Anestesia

La aplicación de agentes anestésicos y opioides de corta duración facilita la recuperación. El bloqueo peridural o espinal facilita el control del dolor y el estrés quirúrgico.

- La profilaxis antimicrobiana una hora antes del procedimiento quirúrgico reduce las infecciones quirúrgicas, el antibiótico depende de la cirugía.

Termorregulación

Durante el procedimiento quirúrgico es importante mantener la temperatura adecuada del paciente con soluciones intravenosas calientes, colchón térmico o humidificadores calientes. La hipotermia incrementa el riesgo de infecciones y estrés quirúrgico.

- En la cirugía, de preferencia, no usar drenajes o retirarlos en forma temprana. No usar sonda nasogástrica porque retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta el estrés quirúrgico.

Estrategias posoperatorias

Analgesia

Evitar los opioides que desencadenan náuseas, vómito, mareo e insuficiencia respiratoria, con retraso para ingerir alimentos por vía oral. La analgesia epidural torácica está indicada, sobre todo en cirugía abierta.

Soluciones parenterales

Su administración debe hacerse con cautela para no producir edema. El balance negativo es útil. La movilización temprana es fundamental para reducir las complicaciones respiratorias y la estancia hospitalaria.

Nutrición temprana

La administración oral de soluciones con carbohidratos disminuye la resistencia a la insulina y el estrés quirúrgico. En pacientes con cirugía esofágica y pancreática pueden usarse sondas nasoyeyunales o por yeyunostomía. La valoración diaria por el grupo quirúrgico y de apoyo: enfermería, nutricionistas, terapeutas físicos, reduce la estancia hospitalaria y las complicaciones.

Perfil del cirujano de aparato digestivo

La medicina basada en evidencias y los proyectos de seguridad del paciente han influido en la educación de la cirugía, en particular la del aparato digestivo. La imagen del cirujano general que podía adentrarse en todas las áreas del aparato digestivo e, inclusive, en otras especialidades va a quedar para unos cuantos médicos en lugares apartados. La especialización en diversas áreas, como la cirugía gastroesofágica, demanda cirujanos con capacidad profesional que realicen los procedimientos con seguridad. Para ello, se busca que la curva de aprendizaje sea corta, con programas adecuados, eminentemente tutoriales. Los cirujanos del esófago deben saber endoscopia, broncoscopia, cirugía de tórax, abdominal, y cirugía de mínima invasión.

Con el propósito de reducir la curva de aprendizaje, tener mayor certeza en los conocimientos teóricos y prácticos, la División de Posgrado de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México, implementó cursos con simuladores, en los distintos grados de la residencia de la especialidad de Gastroenterología y la práctica en modelos inertes. En Estados Unidos, una encuesta entre profesores de los cursos de cirugía general mostró que lo alumnos terminan su residencia con múltiples

limitaciones de conocimientos y destrezas. Hoy, los cursos de alta especialización son cada vez más demandados para prepararse en el área de la patología del tubo digestivo. La tecnología aplicada a la educación quirúrgica ha demostrado su utilidad en el acortamiento de la curva de aprendizaje y la seguridad de los procedimientos quirúrgicos.

Un ejemplo de la evolución es el desarrollo de los procedimientos quirúrgicos y endoscópicos en cooperación, en donde se combinan las técnicas de disección submucosa endoscópica en tumores gástricos para determinar la línea exacta de corte y resección laparoscópica de la pared gástrica, con el beneficio de preservar la pared, los vasos y los nervios, consecuentemente mejor motilidad gástrica y calidad de vida. La misma técnica del concurso de la endoscopia y la cirugía de mínima invasión también puede aplicarse a los tumores colorrectales, a los carcinomas intramucosos, adenomas con alto grado de atipia y con fibrosis por recurrencia.

Con los avances del diagnóstico, endoscopia, ultrasonido endoscópico, biología molecular, procedimientos quirúrgicos de mínima invasión, uso de la robótica, biología molecular, quimioterapia neoadyuvante y otros, las cirugías complejas pueden llevarse a cabo en centros de concentración y practicarse por cirujanos endoscopistas. Estos especialistas deben estar certificados y tener experiencia basada en sus resultados. La medicina ha cambiado y lo que queda por resolver es la adecuada preparación de los médicos durante su residencia y en su educación continuada, detección temprana de enfermedades malignas y procedimientos quirúrgicos acertivos. El futuro es promisorio.

Bibliografía

1. Gentile D, Riva P, Da Roit A, et al. Gastric tube cancer after esophagectomy for cancer: a systematic review. *Dis Esophagus* 2019; 32 (8): 1-8. <https://doi.org/10.1093/dote/doz049>
2. Morino M, Ugilione E, Allaix ME, et al. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease: Nissen, Toupet or anterior fundoplication. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2019; 4: 83-83. <https://doi.org/10.21037/ales.2019.06.14>
3. Sanchez-Casalongue ME, Farrell TM. Laparoscopic posterior partial fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2020 May 7; 30 (6). <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0162>
4. Witek TD, Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Management of Recurrent Paraesophageal Hernia. *Thorac Surg Clin* 2019; 29 (4): 427-36. <https://doi.org/10.1016/j.thor-surg.2019.07.011>
5. Kauppila JH, Asif J, Pernilla L. Medical and Surgical Complications and Health-related Quality of Life After Esophageal Cancer Surgery. *Ann Surg* 2020; 271 (3): 502-8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003097>
6. Zhang S, Orita H, Fukunaga T. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Aug 15;11(8):567-78.

7. Ashok A, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to promote recovery following esophageal cancer resection. *Surg Today*. 2020 Apr 11;50(4):323–34.
8. Hiki N, Nunobe S. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery (LECS) for the gastrointestinal tract: Updated indications. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 May 19;3(3):239–46.
9. Landreneau JP, et al. Minimally invasive Roux-en-Y reconstruction as a salvage operation after failed nissen fundoplication. *Surg Endosc*. 2020 May 25;34(5):2211–8.
10. Fiorillo C, et al. Postoperative hyperglycemia affects survival after gastrectomy for cancer: A single-center analysis using propensity score matching. *Surgery*. 2020 May;167(5):815–20.
11. Ong AW, Myers SR. Early postoperative small bowel obstruction: A review. *Am J Surg*. 2020 Mar;219(3):535–9.
12. Kamarajah SK, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Gastro-Enteric Reconstruction Techniques Following Pancreatoduodenectomy to Reduce Delayed Gastric Emptying. *World J Surg*. 2020 Mar 12;
13. Ju MR, et al. Minimally invasive gastrectomy for cancer and anastomotic options. *J Surg Oncol*. 2020;1-12.
14. Wong CL, Law S. Extent of lymphadenectomy for Barrett's cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4: 36.
15. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019; 35 (6): 551-4. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0924-9>
16. Botianu PVH. Current indications for the intrathoracic transposition of the omentum. *J Cardiothorac Surg*. 2019; 14 (1): 103.
17. Shen J, et al. Digestive tract reconstruction options after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019; 12 (1): 21-36.
18. Abad-Motos A, et al. Auditoría nacional de complicaciones después de la cirugía gástrica por cáncer dentro o no de un protocolo de recuperación intensificada (POWER.4): Protocolo de un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional de cohortes. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2020; 67 (3): 130-8.
19. Hu Y, Zaydfudim VM. Quality of life after curative resection for gastric cancer: Survey metrics and implications of surgical technique. *J Surg Res*. 2020; 251: 168-79.
20. Norton JA, et al. SSAT State-of-the-Art Conference: Current surgical management of gastric tumors. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22 (1): 32-42.
21. Beeharry MK, et al. Optimization of perioperative approaches for advanced and late stages of gastric cancer: clinical proposal based on literature evidence, personal experience, and ongoing trials and research. *World J Surg Oncol*. 2020;18 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01819-6>
22. Daher HB, Sharara AI. Gastroesophageal reflux disease, obesity and laparoscopic sleeve gastrectomy: The burning questions. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (33): 4805-13.
23. De Mooij CM, et al. Systematic review of the role of biomarkers in predicting anastomotic leakage following gastroesophageal cancer surgery. *J Clin Med*. 2019; 8 (11): 2005. <https://doi.org/10.3390/jcm8112005>
24. Bunni J, Coffey JC, Kalady MF. Resectional surgery for malignant disease of abdominal digestive organs is not surgery of the organ itself, but also that of the mesenteric organ. *Tech Coloproctol*. 2020 Apr 2;
25. Matsui S, et al. Effect of high ligation on survival of patients undergoing surgery for primary colorectal cancer and synchronous liver metastases. *BJS Open*. 2020 Apr 3;
26. De Neree tot Babberich MPM, et al. Outcomes of surgical resections for benign colon polyps: a systematic review. *Endoscopy* 2019; 51 (10): 961-72.
27. Cirocchi R, et al. Systematic review and meta-analysis of the anatomical variants of the left colic artery. *Color Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1111/codi.14891>
28. Athanasiou C, et al. A systematic review and meta-analysis of single-incision versus multiport laparoscopic complete mesocolic excision colectomy for colon cancer. *Surg Innov*. 2020; 27 (2): 235-43. <https://doi.org/10.1177/1553350619893232>
29. Fry DE. Review of The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *JAMA Surg*. 2020; 155 (1): 80.
30. Aiolfi A, et al. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis in laparoscopic right colectomy: An updated systematic review and cumulative meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2020; 30 (4): 402-12. <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0693>
31. Akagi T, Inomata M. Essential Updates 2018/2019: Essential advances in surgical and adjuvant therapies for colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020; 4 (1): 39-46.
32. Jolly S, et al. Four different ileorectal anastomotic configurations following total colectomy. *ANZ J Surg*. 2020; ans.15764.
33. Ryan OK, et al. Systematic review and meta-analysis comparing primary resection and anastomosis versus Hartmann's procedure for the management of acute perforated diverticulitis with generalised peritonitis. *Tech Coloproctol*. 2020; 24 (6): 527-43.
34. Lee L, et al. Defining the learning curve for transanal total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc*. 2020; 34 (4): 1534-42. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6360-4>.
35. Izquierdo FJ, et al. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (6): 1761-7.
36. Martinez C, et al. A Protocol-Driven Reduction in Surgical Site Infections After Colon Surgery. *J Surg Res*. 2020; 246: 100-5.
37. Heinsbergen M, et al. Functional bowel complaints and quality of life after surgery for colon cancer: prevalence and predictive factors. *Color Dis*. 2020; 22 (2): 136-45.
38. Alsowaina KN, et al. Management of colonoscopic perforation: a systematic review and treatment algorithm. *Surg Endosc*. 2019; 33 (12): 3889-98.
39. Reiniers MJ, Horgan AF. Enhanced recovery in intestinal surgery. *Surg*. 2020 Jan;38(1):27–31.
40. Keane C, et al. International consensus definition of low anterior resection syndrome. *Color Dis*. 2020; 22 (3): 331-41.
41. Kearney DE, et al. Preoperative instructions and postoperative care in the 21st century. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2019; 4: 86. 10.21037/5376
42. Chaudhry H, Pigazzi A. Site of extraction for laparoscopic colectomy: review and technique. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2019; 4: 87. 10.21037/ales.2019.08.03
43. Meyer J, et al. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (34): 5017-25. 10.3748/wjg.v25.i34.5017
44. Mattar SG, et al. General surgery residency inadequately prepares trainees for Fellowship. *Ann Surg*. 2013; 258 (3): 440-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a191ca
45. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery. *JAMA Surg*. 2017; 152 (3): 292-98. doi:10.1001/jamasurg.2016.4952
46. Cameron J, Cameron A. Current surgical therapy. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2017.
47. Townsend C, et al. Tratado de Cirugía & Expert Consult. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

51. Andersen D, et al. Schwartz's principles of surgery. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2019.
52. Fischer J, et al. Fischer's mastery of surgery. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
53. Shackelford R, et al. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
54. Asociación Mexicana de Cirugía General. Tratado de cirugía general. 3ª ed. Ciudad de México: El Manual Moderno, 2017.

Capítulo 23

Tratamientos endoscópicos

JUAN MANUEL BLANCAS VALENCIA

Dilatación esofágica transendoscópica

Principios y métodos

El primer paso es el estudio radiológico y endoscópico que permita caracterizar la estenosis y definir su etiología; con base en ésta se determinan el éxito del procedimiento y el resultado del tratamiento endoscópico. Para mejor apego al procedimiento se recomienda el apoyo anestésico.

Técnica

Se pasa una guía de alambre por el canal del endoscopio, a través de la estenosis en el esófago o el estómago subyacente. Si la estenosis no permite el paso del endoscopio se sugiere que el procedimiento se realice con control fluoroscópico. Después, se retira el endoscopio y, sobre la guía, se desliza el dilataador. El calibre de dilatación dependerá del diámetro de la estenosis y de la resistencia notada al paso del material. Hoy día se recomienda utilizar los dilata-

dores guiados de plástico (Savary-Guilliard) o los dilataadores de balón, que pueden pasarse a través del canal de trabajo del endoscopio y, con un solo balón, pueden hacerse dilataciones progresivas. No deben usarse más que de 2 a 3 calibres por sesión; si hay resistencia o hemorragia importantes debe suspenderse la sesión. Enseguida de la dilatación se realiza la endoscopia de control para evaluación de la estenosis. Las sesiones de dilatación se repiten cada 2 a 3 semanas y, posteriormente, se espacian en función de los resultados. Los calibres 12 a 14 mm son suficientes para permitir la alimentación oral con dieta blanda.

Complicaciones

Puede haber hemorragia mínima con resolución espontánea, dolor torácico, o bacteriemia. La complicación más grave es la perforación, que es necesario investigar y, si sucede, tratarla de inmediato con endoscopia o cirugía para disminuir la morbilidad y mortalidad.

Resultados

- **Estenosis péptica:** en más de 90% de los casos hay buenos resultados a largo plazo, siempre y cuando se asocie con tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones.
- **Acalasia:** buenos resultados iniciales (85% de los casos), comparables con los de la cirugía, pero con recidivas frecuentes.
- **Estenosis cáustica:** pobre respuesta al tratamiento endoscópico porque las recidivas son frecuentes.
- **Estenosis posradioterapia:** son de alto riesgo de perforación y necesitan dilatación prudente y progresiva; las recidivas son frecuentes.
- **Estenosis malignas:** gran porcentaje de recurrencia y no se recomienda la dilatación sino la colocación de una prótesis, que es mejor método de tratamiento paliativo de la disfagia.

Prótesis endoscópica

En este capítulo solo se tratarán las prótesis endoscópicas para el cáncer estenosante. Las prótesis pueden colocarse en cualquier parte del tubo digestivo desde el esófago hasta el colon, como tratamiento previo a la cirugía o solo paliativo (en casos favorables es posible utilizar prótesis gástricas e, incluso, intestinales, sobre todo en el colon, como tratamiento puente previo a la cirugía).

Técnica

Se dispone de dos tipos de prótesis: de plástico y metálicas expandibles. Las primeras prácticamente ya no se usan en el tubo digestivo y son, en la actualidad, anecdóticas. El antecedente de las prótesis metálicas, las prótesis plásticas se siguen utilizando sólo en la vía biliar y en el conducto pancreático y no serán tratadas en este capítulo.

Para la prótesis metálica en el esófago no es necesaria la dilatación esofágica. Para colocar la prótesis, se coloca una guía distal a la estenosis, con control endoscópico y fluoroscópico y, posteriormente, se retira el endoscopio y se introduce sobre la guía la prótesis, que se empuja hasta pasar la estenosis con control fluoroscópico. Una vez colocada la prótesis y mediante control endoscópico y fluoroscópico se deshabilita el sistema de bloqueo y se libera la prótesis, verificando su correcta posición a través de la estenosis. Los pacientes permanecen en observación 24 horas. La alimentación se reinicia en las

siguientes 12 horas posteriores a la colocación, primero con líquidos y, luego, dieta licuada. Debe indicarse al paciente no ingerir alimentos sólidos, pero sí tomar bebidas abundantes, sobre todo gaseosas y comer en posición semisentada para evitar el reflujo y la potencial broncoaspiración. Para evitar esta complicación, en la actualidad se dispone de prótesis metálicas con sistema antirreflujo.

Contraindicación

En términos generales no hay alguna, excepto una estenosis insuficiente, debido al riesgo elevado de migración, en este caso.

Complicaciones

Se dividen en tempranas y tardías:

a. Tempranas

- **Perforación esofágica:** es la más grave y debe repararse de inmediato.
- **Hemorragia:** casi siempre es de control espontáneo o, en caso contrario, se aplica hemostasia endoscópica, por completo eficaz.
- **Dolor torácico:** se controla con analgésicos intravenosos o por vía oral.
- **Migración de la prótesis:** puede recolocarse y fijarse con clips metálicos para disminuir la complicación.

b. Tardías

- **Migración distal:** debe retirarse para evitar la oclusión intestinal y recolocar una nueva prótesis.
- **Obstrucción por alimentos o vegetaciones neoplásicas:** se trata con la colocación de una nueva prótesis.
- **Esofagitis péptica:** en la actualidad puede minimizarse con la colocación de prótesis con válvula antirreflujo.
- **Lesiones mecánicas de tipo fístula.**
- **Erosión con ruptura de la aorta y hemorragia masiva.**
- **Complicaciones broncopulmonares:** la más grave es la broncoaspiración con neumonía secundaria.

Las complicaciones son significativamente menos comunes con las prótesis metálicas expandibles que con las plásticas; por esto en la actualidad las prótesis plásticas prácticamente están en desuso. Hoy día, las prótesis metálicas esofágicas se utilizan más para el tratamiento de los problemas benignos del esófago: estenosis resistente y posquirúrgica, tratamiento de

las fístulas y fugas posquirúrgicas con buenos resultados. En estos casos se prefieren las prótesis metálicas expandibles, totalmente cubiertas.

Resultados

Las prótesis, en general, consiguen restablecer la continuidad de la vía gastrointestinal en cerca del 90% de los casos. Los buenos resultados, a largo plazo, se consiguen dependiendo de la enfermedad y, en general, son de alrededor de 60% de los casos de éxito clínico.

Ligaduras endoscópicas y escleroterapia

La escleroterapia endoscópica, inicialmente propuesta en el tratamiento de las várices esofágicas, se ha sustituido por la ligadura variceal.

Escleroterapia

La escleroterapia endoscópica es la inyección a través de una aguja de una sustancia esclerosante o citostática y se practica de dos formas: a) inyección directa o b) paravariceal, los esclerosantes más usados son el polidocanol y el morruato de sodio y el citostático más indicado es el alcohol absoluto.

Esta técnica se aplica en pacientes con una vía venosa periférica permeable y en ayuno de, por lo menos, ocho horas, excepto en caso de hemorragia aguda. El apoyo anestésico y el antibiótico profiláctico solo están indicados en pacientes con hemorragia aguda. Se inyectan 8 a 20 mL del esclerosante, dependiendo de la concentración. En general, se recomienda que a mayor concentración menos volumen. La inyección puede ser intra o parivariceal.

- En caso de várices gástricas, para su obliteración se inyecta cianoacrilato intravariceal.
- Con fines paliativos de un cáncer de esófago se inyecta alcohol absoluto intratumoral.

Ligadura

El principio de ligadura de várices esofágicas es idéntico al de las ligaduras hemorroidales. Consiste en estrangular la várice mediante una pequeña liga elástica colocada por vía endoscópica. Cada várice se liga individualmente, de preferencia en la base, cerca de la unión gastroesofágica. Las ligaduras pueden remontar hasta 7 a 8 cm por encima de la unión gastroesofágica. Suelen colocarse cuatro elásticos por sesión, una ligadura por cada várice. La eficacia es superior para las várices de gran tamaño. Las se-

siones suelen espaciarse cada tres semanas, excepto en caso de hemorragia.

Esta técnica se ejecuta en pacientes con una vía venosa periférica permeable, en ayuno por al menos de ocho horas, excepto en caso de hemorragia aguda. Se recomienda llevar a cabo el procedimiento con apoyo anestésico, aunque también puede ejecutarse sin anestesia. Se aconseja prescribir un antibiótico con fines profilácticos, solo en casos de hemorragia activa. En las várices gástricas no se recomiendan las ligaduras.

Complicaciones

Con la escleroterapia

Agudas. Su frecuencia es del 10 a 20%:

Con dolor retroesternal, disfagia transitoria (25 a 50%) y bacteriemia (52%). La perforación es rara.

A mediano y largo plazo

Ulceraciones (5 a 80% según el ritmo de las sesiones), con persistencia durante 2 a 3 semanas. Algunos endoscopistas recomiendan la prescripción sistemática de sucralfato durante 10 a 15 días después de una sesión de escleroterapia. La necrosis parietal es poco frecuente (0.4 a 3%) al igual que la perforación (0.7 a 6%). Puede haber estenosis del esófago, con rangos de 3 a 38%.

Con las ligaduras. Las complicaciones son menos frecuentes (2%) y menos graves. Algunos pacientes manifiestan dolor torácico de leve a moderado. La perforación del esófago es rara, al igual que la bacteriemia.

Resultados

- **Con escleroterapia.** Control de la hemorragia: 70 a 90%, con recidiva hemorrágica hasta en un 48%. Las sesiones necesarias para erradicación de las várices son de 3 a 5 con escleroterapia.
- **Con ligaduras.** Control de la hemorragia: 80 a 90%, con recidiva hemorrágica hasta 36%. Para erradicación de las várices se requieren de 2 a 3 sesiones.

Tratamiento de la hemorragia no variceal

La hemorragia del tubo digestivo no variceal es una de las causas más frecuentes de endoscopia de urgencia. Las causas más comunes son las úlceras pép-

ticas gástricas, duodenales, gastritis y duodenitis erosiva. En estos casos el tratamiento endoscópico ha sustituido al quirúrgico.

Principios y métodos. Existen tres métodos de tratamiento: 1) inyección de sustancias vasoconstrictoras o esclerosantes; 2) térmicos y 3) mecánicos.

- Los más utilizados por su disponibilidad son la inyección y los mecánicos. Se recurre a ellos para tratar úlceras gástricas y duodenales, lesiones de Dieulafoy y para el desgarro de Mallory Weiss.
- **Inyección.** Es el método más utilizado. En general, se aplica adrenalina diluida en 1: 10,000. Se inyecta alrededor y dentro del vaso sangrante en cantidades de 10 a 30 mL aunque el promedio son 10 mL. La inyección de sustancias esclerosantes quedó relegada por los otros métodos que han probado ser mejores.

Métodos térmicos

Consisten en la aplicación de calor: coagulación monopolar y bipolar. Se requiere una unidad de electrocirugía; se prefiere la coagulación bipolar.

Métodos mecánicos

Son los más nuevos y se conocen como hemoclips. Su inconveniente es su costo y como tratamiento único son los que ofrecen los mejores resultados.

Para poder efectuar el procedimiento se requiere que el paciente tenga una vía venosa periférica permeable. Se recomienda ejecutar el procedimiento con apoyo anestésico y siempre acompañado de tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones a dosis de 8 mg por hora para incrementar los porcentajes de éxito.

Complicaciones

La frecuencia de complicaciones es menor del 5% y pueden ser: incremento de la hemorragia, perforación y broncoaspiración. Las complicaciones pueden disminuir si se el procedimiento se ejecuta con trabajo en equipo y conocimiento total de los métodos endoscópicos

Resultados

Se reporta el control de la hemorragia en 90 a 95% de los casos con recidiva de hemorragia menor del 10%, siempre y cuando se ejecute el tratamiento endoscópico con la combinación de dos de los tres métodos de tratamiento y se acompañe con omeprazol intravenoso.

Gastrostomía endoscópica percutánea

La nutrición enteral continua, por gastrostomía endoscópica percutánea, es una técnica de asistencia nutricional que tiende a sustituir, en la mayoría de los pacientes, a la gastrostomía quirúrgica. Lo común es que se indique como un medio para evitar la incomodidad y los riesgos de la sonda nasogástrica cuando la duración de la nutrición excede 6 a 8 semanas. La gastrostomía endoscópica percutánea es más económica que la gastrostomía quirúrgica, además de disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad.

- La nutrición enteral por gastrostomía percutánea no debe indicarse para prolongar inútilmente situaciones sin salida.

Técnica

Puede llevarse de manera ambulatoria, con anestesia local y sedación monitorizada por un anestesiólogo. Se recomienda que sean dos los endoscopistas con experiencia en la técnica quienes coloquen la sonda de gastrostomía. El procedimiento es precedido de una endoscopia de tubo digestivo proximal. Al inicio, el endoscopio se coloca en la cavidad gástrica. La insuflación máxima permite pegar la pared anterior del estómago a la pared abdominal y ubicar el punto de punción gracias a la transluminación parietal. Después de la desinfección de la pared abdominal con yodo y anestesia local, se hace una incisión cutánea, lo que permite el paso más fácil de la sonda de gastrostomía. Por esa incisión, el trocar se introduce en el estómago. Se pasa un hilo guía, que es llevado a la boca del paciente con ayuda del endoscopio. Este hilo se anuda a la sonda de gastrostomía y luego de una tracción se asegura su colocación. La alimentación enteral continua o discontinua puede comenzar seis horas después de la colocación.

Precauciones habituales

Los antibióticos profilácticos se administran por vía intravenosa, en dosis única. Los cuidados locales se resumen en: desinfección del orificio cutáneo de la gastrostomía y curación en seco. Es conveniente movilizar la sonda todos los días y limpiarla después de cada uso. Por lo general, después de varios meses a un año de uso, y en caso de prolongar la nutrición enteral, la sonda puede reemplazarse por un sistema en "botón-presión" que facilita los cuidados. Algunas veces, la ablación de la sonda necesita, en función del material utilizado, una nueva endoscopia para la extracción del botón de gastrostomía.

Contraindicaciones

Estenosis laríngea o esofágica que hace imposible la endoscopia. A veces puede practicarse después de una dilatación.

- Imposibilidad de transiluminación correcta de la pared abdominal al momento de la endoscopia, en caso de obesidad, de ascitis, de hepatomegalia voluminosa.
- Lesiones o erosiones de la pared anterior gástrica.
- Trastornos graves de la coagulación.
- Úlcera gástrica o duodenal activa.
- Estenosis gastroduodenal.

Resultados

La colocación de la sonda por vía endoscópica suele practicarse con éxito en más del 95% de los casos. Se distinguen complicaciones menores y mayores.

Complicaciones

Las complicaciones menores se observan en 8% de los casos y están, principalmente, representadas por: infección cutánea benigna alrededor de la extremidad abdominal de la sonda, casi siempre prevenida con el antibiótico.

- El desplazamiento de la sonda requiere la colocación de un collarite cutáneo.
- El reflujo gastroesofágico puede prevenirse con reglas de postura e higiénico-dietéticas y, eventualmente, con tratamiento procinético y antisecretores.
- El neumoperitoneo, solo radiológico y regresivo, sin dolor, ni fiebre, ni leucocitosis no requiere tratamiento específico.
- El íleo reflejo espontáneamente es regresivo al curso de la colocación.

Las complicaciones mayores se observan en menos de 2% de los casos y están principalmente representadas por: fístulas gastro-cólicas, hemorragia gástrica, peritonitis e infección parietal grave.

Polipectomía

Es la resección endoscópica de lesiones neoplásicas epiteliales que pueden aparecer en cualquier parte del tubo gastrointestinal, son más comunes y de mayor riesgo en el colon. Los pólipos se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos. Los primeros pueden ser benignos o malignos y la polipectomía de los pólipos

neoplásicos del colon ha demostrado su efectividad para disminuir la frecuencia de cáncer colorrectal.

Técnica

La mayor parte de las polipectomías se practican en forma ambulatoria y, en general, se recomienda, en primer lugar, una limpieza adecuada del colon con soluciones laxantes. Después de localizar y caracterizar el pólipo, definir si es pediculado o no pediculado e infiltrar su base con adrenalina diluida en 1:10,000 en cantidad suficiente para crear un colchón entre el pólipo y la submucosa. Posteriormente, con un asa diatérmica se practica la polipectomía y se verifica que no haya complicaciones: sangrado o perforación. Si las hay se necesitará, inicialmente, un tratamiento endoscópico y, si no es suficiente, se procede a la intervención quirúrgica.

- En general, se recomienda que el paciente tenga pruebas de coagulación normales aunque pocas veces son indispensables y, en caso de estar anticoagulado o con inhibidores de la agregación plaquetaria, tener las precauciones necesarias para evitar complicaciones; no es necesaria la profilaxis antimicrobiana.
- Después del procedimiento, el paciente se vigila durante 4 a 6 horas y, si no hay complicaciones, se da de alta a su domicilio con indicaciones de vigilancia de hemorragia en las evacuaciones y de dolor abdominal intenso o fiebre.
- La resección y disección endoscópica de la mucosa requieren mayor experiencia del endoscopista y materiales especiales, adicionales, para efectuar el procedimiento.
- Estas técnicas solo deben ejecutarse en caso de displasia de alto grado o carcinoma in situ como tratamiento curativo de las lesiones, en caso de carcinoma invasor no están indicadas.

Resultados

El éxito se consigue en más del 95% de los casos; la extracción total del pólipo es el objetivo primario.

Complicaciones

La frecuencia de complicaciones es baja: se reporta en menos del 3%. Son mayores en pacientes con resección y disección endoscópica de la submucosa. La complicación más frecuente es la hemorragia pospolipectomía, que puede ser inmediata o tardía. El control endoscópico es efectivo en cerca del 100% de los casos. Cuando no es posible repararla con los diferentes tipos de clips y, quizá con la sutura endoscópica, es necesario recurrir a la cirugía.

Aplicación de argón plasma

Este procedimiento endoscópico permite tratar las angiodisplasias, lesiones vasculares, proctitis pos-radioterapia e, incluso, úlceras pépticas sangrantes (mediante electrocoagulación) y prácticamente ha llevado al desuso del láser en el aparato digestivo.

Técnica

Este tratamiento endoscópico se lleva a cabo en forma ambulatoria en la mayoría de los casos. Casi siempre se ejecuta con apoyo anestésico, en ayuno de al menos seis horas y una vía venosa periférica permeable.

- En caso de aplicación en el colon, previamente debe hacerse la limpieza respectiva con laxantes.
- La lesión se localiza por vía endoscópica.
- La sonda de argón se coloca en el canal operador, perpendicular a la lesión, lo más cerca de ésta, idealmente sin tocarla, porque es un método de no contacto y se aplica el tratamiento a un flujo y potencia predeterminados. Las sesiones se repiten según el tipo de lesión. En el caso de las vasculares únicas o úlceras sangrantes bastará con una sola. Si se trata de lesiones vasculares múltiples o enteropatía posradioterapia se requerirán sesiones repetidas cada mes, hasta obtener un resultado satisfactorio.

Resultados

Dependen de la enfermedad; en general, se reportan buenos resultados con éxitos a corto plazo superiores a 90% y, a largo plazo, de aproximadamente 60 a 70%. En el curso del tratamiento de las angiodisplasias y telangiectasias del tubo digestivo alto y bajo, los resultados son prometedores en la fase aguda, pero el porcentaje de recidiva, a largo plazo, es elevado.

Complicaciones

Son excepcionales debido a que es un método muy seguro; en 1 a 2% de los casos se reportan perforaciones e incremento de la hemorragia; en ocasiones enfisema subcutáneo sin perforación y no requiere en este caso tratamiento.

Tratamiento de la litiasis del colédoco

El tratamiento endoscópico es el de primera elección y el quirúrgico se reserva para cuando la endoscopia no deshace la litiasis. Su principal indicación es en la litiasis residual del colédoco, seguida de coledocolitiasis con vesícula in situ, previo a la colecistectomía y, en tercer lugar, la coledocolitiasis de neoformación.

Técnica

El procedimiento endoscópico o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica requiere un endoscopio de visión lateral, llamado duodenoscopio. Debe practicarse en la sala de rayos X, con equipo de fluroscopia.

- Se ejecuta con apoyo anestésico, en un paciente con ocho horas de ayuno y vía venosa periférica permeable. En general, no requiere hospitalización.
- Una vez que el duodenoscopio se encuentra frente a la papila, se introduce un catéter a través del canal de trabajo y se canula el ampulla de Vater, idealmente a la vía biliar y se inyecta un medio de contraste a la vía biliar y se establece o confirma el diagnóstico de coledocolitiasis.
- Se hace el corte del ampulla (esfinterotomía endoscópica) y se procede a la extracción del lito con un catéter de balón, tipo Fogarty, o con una canastilla de dormia.
- Se verifica la ausencia de lito o litos mediante la inyección de contraste en el colédoco y se da por finalizado el procedimiento. Con estos accesorios se resuelve la mayoría de los casos.
- Cuando se trata de litos gigantes, impactados o intrahepáticos, se requieren accesorios especiales: balones de dilatación, canastillas para litotripsia intraductal y el equipo de litotripsia intra o extracorporal.

Antes del procedimiento deben tenerse los resultados de los exámenes preoperatorios recientes y asegurarse de que estén dentro de la normalidad, sobre todo las pruebas de coagulación.

Resultados

En 95% de los procedimientos se consigue la extracción de los litos. Con el material básico se tiene un porcentaje de éxito de 80% y para un porcentaje ma-

por al 95% se requieren accesorios endoscópicos especiales, que todo centro de tercer nivel debe tener.

Complicaciones

Tienen una frecuencia de aproximadamente el 7% de los casos. En orden de frecuencia son: pancreatitis aguda (3 a 5%), hemorragia posesfinterotomía (1%), perforación intestinal (1%) y otras (1%).

Drenaje endoscópico de pseudoquistes pancreáticos

En la actualidad, los pseudoquistes pancreáticos pueden tratarse mediante procedimientos endoscópicos. En caso de compresión gastroduodenal, el tratamiento de primera elección es la comunicación entre la pared intestinal y el pseudoquiste, y mantener esta comunicación con endoprótesis del tubo digestivo al pseudoquiste, para que se evacue el contenido líquido y con esto se resuelva el problema. Para este procedimiento se recomienda el ultrasonido endoscópico lineal, en la sala de rayos X.

Técnica

Este tratamiento endoscópico puede practicarse de manera ambulatoria, aunque se recomienda la vigilancia hospitalaria al menos durante 24 horas. Casi siempre se efectúa con apoyo anestésico, con al menos 8 horas de ayuno y una vía venosa periférica permeable.

- Se introduce el ultrasonido lineal y se localiza el sitio de punción.
- Se hace una punción con aguja de diatermia y se atraviesa la pared gástrica o duodenal, enseguida, con control radiológico, se pasa una guía de alambre al quiste.
- Se retira la aguja de punción y se introduce un catéter de balón dilatador y se hace una dilatación de la comunicación creada entre el pseudoquiste y la pared intestinal.
- Por último, se colocan una o dos prótesis de doble cola de cochino de 10 French o, bien, una prótesis metálica auto expandible, se verifica la comunicación y se da por terminado el procedimiento. Después de 6 a 8 semanas y al estar resuelto el pseudoquiste se retira la prótesis con una nueva endoscopia.

Resultados

Más del 90% de los procedimientos son exitosos; 15 al 20% recurren cuando no se resuelve la comunicación entre el pseudoquiste y el conducto pancreático principal.

Complicaciones

Son infrecuentes y no sobrepasan el 5% de los casos. Las más comunes son la hemorragia y la perforación intestinal.

Miotomía endoscópica (endoscopia del tercer espacio)

Es una de las técnicas endoscópicas de más reciente introducción. Su principal indicación es en el tratamiento endoscópico de la acalasia. Consiste en un corte del músculo del esófago desde el tercio medio hasta el cardias; se conoce con el nombre de POEM, por sus siglas en inglés (*Per Oral Endoscopy Miotomy*).

Técnica

Para asegurar la limpieza del órgano y la exclusión de enfermedades asociadas que contraindiquen el procedimiento lo primero es hacer una evaluación endoscópica de la vía digestiva superior. Enseguida se practica una mucosotomía del tercio medio o proximal del esófago.

- En la mucosotomía se introduce el endoscopio y se hace una disección y separación de la mucosa de la submucosa.
- A continuación se practica la miotomía endoscópica en un sentido proximal a distal hasta cortar las fibras musculares del cardias.
- Por último, se cierra la mucosotomía con clips endoscópicos y se verifica que no haya lesiones asociadas y se da por terminado el procedimiento. Éste se lleva a cabo con intubación orotraqueal y con apoyo anestésico. El procedimiento se efectúa con anestesia general y el paciente debe permanecer hospitalizado al menos durante tres días.

Resultados

En general, los desenlaces son buenos: la disfagia desaparece en 70 al 90% de los pacientes a corto y mediano plazo.

Complicaciones

En 5 al 10 % de los casos se registran: perforación esofágica y hemorragia que, en más del 90%, se resuelven con tratamiento endoscópico. En algunos casos puede sobrevenir neumomediastino o neumoperitoneo que, en general, no tiene mayor complicación pero se requiere tratamiento endoscópico descompresivo.

Derivaciones guiadas por ultrasonido endoscópico

Derivación biliodigestiva

Es una técnica endoscópica indicada cuando no es posible la derivación biliodigestiva a través del ámpula de Vater ya sea por cáncer invasor o estenosante o por modificación de la anatomía después de una cirugía derivativa del aparato digestivo. Consiste en la comunicación de la vía digestiva, ya sea estómago o duodeno, con la vía biliar para permitir el drenaje de la bilis hacia la vía digestiva.

Técnica

Se inicia con una endoscopia superior y, posteriormente, un ultrasonido endoscópico con el equipo lineal. Se localiza el mejor sitio anatómico para hacer una punción con aguja de diatermia. Enseguida se coloca una prótesis, de preferencia metálica autoexpandible. Las derivaciones que se pueden realizarse: son colédoco-duodeno o a antro gástrico, hepato-gástricas. El procedimiento endoscópico se ejecuta con anestesia general; el paciente debe permanecer hospitalizado al menos durante 72 horas.

Resultados

El éxito técnico y clínico es del 90 al 94%, siempre y cuando los procedimientos se ejecuten en centros de referencia por endoscopistas expertos en ultrasonido endoscópico.

Complicaciones

Sobrevienen en alrededor del 17% de los casos y las más frecuentes son: perforación, hemorragia, obstrucción y migración de la prótesis, colangitis y fuga biliar.

Gastro yeyuno anastomosis guiada por ultrasonido

Es un procedimiento endoscópico para crear una comunicación entre el estómago y el yeyuno y garantizar la permeabilidad de la vía digestiva superior. Está indicado en pacientes con neoplasias estenosantes del duodeno o del antro gástrico, como una alternativa a la colocación de prótesis enteral.

Técnica

La derivación gastro yeyunal se lleva a cabo después de una gastroscopia, mediante un ultrasonido lineal localizado en el cuerpo gástrico. Se avanza un catéter a través del píloro y se localiza en el yeyuno proximal mediante una guía fluoroscópica: se pasa agua por el catéter para llenar de líquido el yeyuno y facilitar su localización mediante el ultrasonido lineal. Luego de este paso se localiza, con el ultrasonido endoscópico, el lugar ideal para una punción con aguja de diatermia en el estómago y en el yeyuno. Se coloca una prótesis de aposición luminal para liberar la parte distal; es decir, la parte yeyunal. El siguiente paso es la liberación de la parte proximal de la prótesis de aposición luminal; con esto se consigue la comunicación entre el estómago y el duodeno. El procedimiento endoscópico se lleva a cabo con anestesia general. El paciente debe permanecer hospitalizado durante al menos 72 horas.

Resultados

En centros de tercer nivel, los resultados son buenos aunque no es una técnica que esté disponible en todos los servicios de endoscopia.

Complicaciones

Pueden sobrevenir: perforación, hemorragia, migración de la prótesis y sepsis abdominal.

Bibliografía

1. Gupta N, Sharma P. Esophageal Diseases. In: Classen M, Tytgat GN, Lightdate CJ, editors. Gastroenterological endoscopy. 2nd ed. New York: Thieme; 2010; 488-510.
2. Siersema PD, de Wijkerslooth LR. Dilation of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1000-12. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.07.004>
3. Pasha S, Acosta R, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia.

- Gastrointest Endosc 2014; 79: 191-201. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.042>
4. Fugger R, Niederle B, Jantsch H, et al. Endoscopic tube implantation for the palliation of malignant esophageal stenosis. *Endoscopy* 1990; 22: 101-4.
 5. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge, et al. A controlled trial of an expansible metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1302-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310283291803>
 6. Evans J, Early D, Chandraskhara V, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Asge Clinical guidelines. Gastrointest Endosc* 2013; 77: 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.10.001>
 7. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9. <https://doi.org/10.1002/hep.20339>
 8. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.009>
 9. Hwang J, Shergill A, Acosta R et al The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Asge Clinical Guidelines. Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-27. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.023>
 10. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1238-46.
 11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009>
 12. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high risk lesions: a series of metaanalyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786-99. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.031>
 13. Hwang J, Fisher D, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Asge Clinical guidelines. Gastrointes Endosc* 2012; 75: 1132-38. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.033>
 14. Moran BJ, Taylor MB, Johnson CD. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Br J Surg* 1990;77:858-862.
 15. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Role of endoscopy in enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 794-7. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(02\)70405-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(02)70405-7)
 16. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopy polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370>
 17. Lieberman D, REX D, Winawer S, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.001>
 18. Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, et al. The argon plasma coagulator: February 2002. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 807-10.
 19. ASGE Standards of Practice Committee: Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.041>
 20. Maple JT, Steven DO, Ikenberry MD, Anderson MA. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Asge Clinical guidelines. Gastrointes Endosc* 2011; 74:731-744. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.04.012>
 21. ASGE Standards of Practice committee, Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 363-70. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)02779-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)02779-8)
 22. Shah RJ, Shah JN, Waxman I, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol. Epub* 2014 Oct 5. 23. Kroch DA, Grim IS. POEM for Achalasia. *Am Surg* 2018; 84: 489-95. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.047>
 23. Harsha Moole, Matthew L. Bechtold, David Forcione, et al. A meta-analysis and systematic review: Success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (3): e5154. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005154>

Capítulo 24

Radioterapia

JUAN ANTONIO REYES NAVA

Bases técnicas

El objetivo consiste en depositar la dosis de radiación ionizante más elevada y homogénea posible al conjunto del volumen tumoral (blanco) y la dosis más baja posible a los tejidos sanos vecinos (órganos de riesgo).

La distribución de la dosis en un medio varía según la naturaleza y energía del haz de radiación. En la práctica de la Gastroenterología se utilizan:

- Teleterapia, radioterapia a distancia y
- Braquiterapia intersticial (curiterapia), cerca de, o en contacto con el tumor.

Teleterapia (fotones)

LINAC (acelerador lineal) son máquinas que generan rayos X por la aceleración de electrones, con un rango amplio de energía: expide de 4 a 20 MV. **Figura 23.2**

Ventajas de los fotones

- Protección de la piel.

- Mejor rendimiento en profundidad, con protección relativa de los órganos de riesgo.
- Definición más precisa del haz.

Electrones acelerados

Las fuentes pueden ser generadas por modernos LINAC de tipo dual.

- **Ventajas:** rendimiento en profundidad que rápidamente disminuye después de ciertos recorridos. Aumento de la profundidad de penetración con la energía de los electrones, lo que permite regular el espesor irradiado.
- **Indicaciones:** cáncer de ano y tumor poco profundo.

Braquiterapia intersticial

La curiterapia utiliza hilos suaves y finos de iridio 192 colocado con ayuda de guías no radioactivas.

Administra una irradiación muy localizada, adaptada a las dimensiones y a la forma de la lesión, como por ejemplo cáncer de ano. **Figura 23.1**

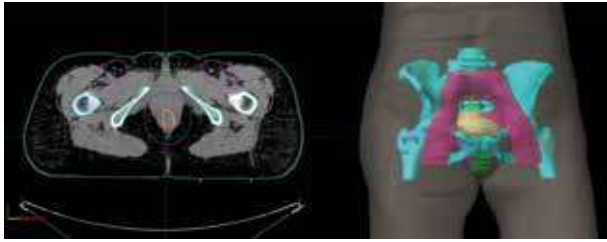


Figura 23.1. Cáncer de ano. Definición de volúmenes en TAC- simulación y reconstrucción tridimensional.



Figura 23.2. LINAC, alta energía.
Cortesía del CEO, Hospital Aranda de la Parra.

Se puede combinar una irradiación con teleterapia para una sobredosificación (*boost*) en una región limitada.

Realización práctica

Esquema de irradiación y fases del proceso

Con la capacidad de integrar sistemas de imagen (TAC, RM, PET/CT), nuevos sistemas informáticos

y modelos matemáticos, se puede generar y administrar programas de radioterapia en forma tridimensional; el paso fundamental es definir lo que se quiere tratar y proteger.

Definición de volúmenes de tratamiento

- **GTV.** Volumen tumoral visible. Definido clínicamente y por estudios de imagen.
- **CTV.** Volumen clínico de tratamiento. Margen al volumen tumoral visible por riesgo de enfermedad subclínica (microscópica).
- **PTV.** Volumen de planeación. Un margen al volumen clínico de tratamiento que contempla las variaciones en el posicionamiento de cada sesión de radioterapia.
- **OR.** Órganos de Riesgo. Son órganos que se encuentran cerca del volumen blanco.^{5,6}

Programa de radioterapia

Fracción estándar. Lo común es administrar 1.8-2 Gy/día, 5 días por semana. La dosis total varía en función del tipo histológico (radio-sensibilidad), tamaño del tumor, si es pre o posoperatoria y si es asociado con quimioterapia.

- Hipofraccionamiento. Consiente en administrar en menos días, pero mayor dosis por fracción. 3 a 6 Gy/día en una o dos semanas.

1. TAC simulación

Es una tomografía axial computada que tiene la misma estructura geométrica que los LINACs (mesa plana) y alineada con puntos de referencia en la superficie del paciente (tatuajes) para localizar el centro del volumen tumoral visible (isocentro).

2. Definición de volúmenes

El volumen tumoral visible y el clínico de tratamiento son una decisión clínica y responsabilidad absoluta del radio-oncólogo.

3. Simulación virtual y cálculo de dosis

Definir los haces capaces de expedir una dosis al volumen-blanco sin irradiar excesivamente los órganos de riesgo.

Cálculo de la dosis con base en modelos matemáticos computados (sistema de planeación).

4. Posicionamiento y verificación

La correcta posición del volumen tumoral visible se corrobora mediante imágenes en dos planos (placas ortogonales o volumétrica (tomografía de haz cónico) durante todo el programa de radioterapia. El estricto control de calidad en esta fase (reproducibilidad) representa el éxito de los programas de radioterapia de alta precisión.

5. Vigilancia del tratamiento

Valorar el grado de efectos secundarios y la respuesta en el tejido tumoral.

Morbilidad

- Cutánea.
- Digestiva.
- Hematológica.

Regresión tumoral

El grado de respuesta tumoral puede llevar a cambiar el curso de un tratamiento o incluso una nueva planificación de radioterapia, este concepto se engloba en lo que se define como radioterapia adaptativa o a la “medida”.⁷

Asociaciones terapéuticas

Asociaciones radioquirúrgicas. La radioterapia puede ser pre o post quirúrgica. Preoperatoria: dirigida a reducir el volumen tumoral. Posquirúrgica: dirigida a esterilizar las prolongaciones tumorales macro o microscópicas no accesibles a la cirugía. Un buen ejemplo es el cáncer de recto en estadio III.

Asociaciones radioquimioterápicas. La potencialización de la quimioterapia y radioterapia es una realidad. Los mejores resultados en etapas localmente avanzadas se consiguen con quimioterapia-radioterapia simultánea. En enfermedad digestiva los cánceres de esófago, recto son indicaciones reconocida y para el cáncer de ano es un tratamiento curativo sin necesidad de cirugía, para preservar la función.

Complicaciones digestivas

Se distinguen dos efectos secundarios a la administración de la radioterapia. Agudos: sobrevienen durante el programa y algunas semanas (primeros tres meses) del término del tratamiento. Crónicos: se manifiestan meses o años después de haber concluido la radioterapia.

Los agudos son resultado de la acción de las radiaciones ionizantes sobre las células de división rápida (células originarias de las criptas intestinales), cuyas consecuencias son más o menos reversibles. Los tardíos son efecto de lesiones en el endotelio vascular y de las células mesenquimatosas. Estas últimas ocasionan una oclusión vascular, responsable de las lesiones isquémicas.⁸

Esofagitis por radiación

Las radiaciones ionizantes pueden originar esofagitis aguda, precoz, o crónica, retardada.

Circunstancias del diagnóstico

Afagia o disfagia dolorosa que aparece en el curso de la irradiación o después de un intervalo libre, de semanas a meses después del fin de la radioterapia para el cáncer orofaríngeo, broncopulmonar y especialmente en el esófago.

Métodos de diagnóstico

En la esofagitis aguda, la relación cronológica entre la irradiación y los síntomas, al igual que la desaparición de los signos después de suspender la radioterapia son suficientes para establecer el diagnóstico; las exploraciones son inútiles.

- En la esofagitis crónica pueden sospecharse al advertir lesiones tardías en la piel y bucofaríngeas. En el tránsito baritado existe una estenosis del esófago en forma regular. En la endoscopia pueden observarse: faringitis, telangiectasias antes de la estenosis ulcerada o no, puentes mucosos intraluminales; las biopsias transendoscópicas muestran la ausencia de tumor y un proceso inflamatorio inespecífico. La tomografía confirma la ausencia de tumor.

Complicaciones

Desnutrición, infección broncopulmonar por fístulas y lesiones periesofágicas.

Tratamiento de la esofagitis crónica

Asistencia nutricional, enteral o parenteral.

- Dilataciones endoscópicas.

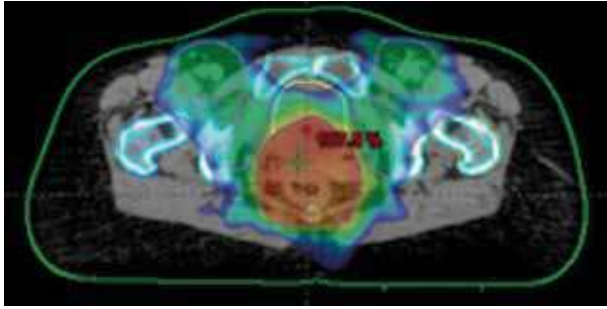


Figura 23.3. Distribución de dosis de radioterapia no homogénea, IMRT.

Cortesía del CEO, Hospital Aranda de la Parra.

Gastritis por radiación

Rara

- La forma crónica puede provocar ulceraciones y estenosis.

Enterocolitis por radiación

Fase temprana. Se inicia durante la segunda semana de la radioterapia, algunas veces después. Casi la totalidad de los pacientes sometidos a radioterapia abdominal o pélvica presentarán signos de enteritis aguda.

Se manifiesta con:

- Náuseas, quizá de origen central, excepcionales.
- Diarrea, cólicos abdominales que traducen alteraciones mucosas, principalmente crípticas.
- Por malabsorción.

Estos síntomas desaparecen después de terminar las sesiones de radioterapia.

Fase crónica. Las lesiones digestivas crónicas por radiación ocurren en 5-15% de los pacientes que hayan tenido una irradiación abdominal o pélvica por un cáncer ginecológico (cuello o cuerpo del útero), cáncer de vejiga o de próstata, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, o nefroblastoma en la infancia.

Las condiciones que predisponen al paciente a sufrir complicaciones, principalmente crónicas, son diabetes mellitus, hipertensión arterial y las enfermedades inflamatorias intra abdominal o pélvicas. El diagnóstico se establece con retraso de tres meses o varios años después de la irradiación.

Circunstancias del diagnóstico

Dolores abdominales, suboclusiones de repetición u oclusión del intestino delgado, frecuentemente estenosis múltiples, algunas veces por segmentos intestinales aperistálticos.

- Fístulas con los órganos vecinos: vagina, vejiga con neumaturia y piuria crónica, piel, intestino delgado, peritoneo.
- Síndrome de malabsorción por malabsorción marcada de las sales biliares, por colonización bacteriana crónica del intestino delgado, o por las estenosis extensas o el antiperistaltismo.
- Enteropatía exudativa (afectación parietal del intestino delgado y del mesenterio).
- Abscesos generalmente pélvicos que pueden difundirse hasta la gran cavidad.
- Perforación o hemorragia masiva de una úlcera.

Métodos de diagnóstico

- En caso de afectación recto-cólica el diagnóstico se sospecha por el aspecto coloscópico (mucosa pálida, edematizada, telangiectásica, con ulceraciones superficiales algunas veces); se confirma con el examen histológico de las biopsias tomadas cuidadosamente en zonas enfermas.
- En caso de afectación del intestino delgado, las imágenes radiológicas son evocadoras pero no específicas: paralelización del alargamiento de los pliegues, disminución del espacio interpliegue, espaciamiento de las asas, estenosis únicas o múltiples con o sin dilatación previa.

Cuando los síntomas aparecen poco después de la radioterapia, el diagnóstico entre enterocolitis por radiación y recidiva neoplásica es difícil. La evolución de los marcadores tumorales, el aspecto tomográfico con biopsia, pueden ayudar al diagnóstico. A veces se requiere la laparotomía exploradora, a pesar de su dificultad.

Tratamiento

Fase temprana. Basta con tratamiento sintomático. Antidiarreicos y anticolinérgicos. En casos más severos se requiere dieta baja en residuo y sin lactosa.⁶ Si la diarrea llega a ser molesta durante curso de la irradiación y afecta al íleon, la colestiramina (4 g cada 8 horas) puede ser muy eficaz.

Fase crónica. El tratamiento es quirúrgico, por las complicaciones agudas (oclusión intestinal que

no cede con tratamiento médico, fístulas, absceso, peritonitis, hemorragia masiva), o por fracaso del tratamiento médico, después de la confrontación médico-quirúrgica.⁹

El tratamiento es médico cuando:

- Hay malabsorción de las sales biliares, colestiramina (1 a 3 sobres al día). Si la malabsorción es moderada: dieta pobre en grasas y enriquecida en triglicéridos de cadena media si la malabsorción es importante.
- Tratamiento con antibióticos en caso de colonización bacteriana crónica del intestino delgado.
- En caso de malabsorción crónica global severa del intestino delgado, o de suboclusiones de repetición, asistencia nutricional enteral o parenteral, algunas veces asociada con aspiración gástrica prolongada, de preferencia por gastrostomía endoscópica.
- En caso de fístula, nutrición parenteral, exclusiva, más o menos asociada con un antisecretor gástrico u octreotida (200 µg al día por vía subcutánea).

Rectosigmoiditis por radiación

Fase temprana. Ocurre al mismo momento que la enterocolitis por radiación, a la que puede asociarse. Traducida por un síndrome rectal parecido al de una rectocolitis hemorrágica, cuya severidad (sobre todo sangrado) crece con la dosis acumulada y volumen de tejido radiado.

La rectoscopia muestra a la mucosa rectal inflamada, poco frágil al principio y, después, friable y ulcerada.

Fase crónica. Sucede en las mismas circunstancias que la enterocolitis crónica. Traducida por un síndrome rectal, frecuentemente con rectorragias abundantes y repetidas; el estreñimiento puede estar en el primer plano.

En la rectoscopia se aprecia una mucosa granulosa, frágil y ulcerada; con telangiectasias características, úlcera excavada de la cara anterior del recto, de tamaño muy variable. Se observa en 10% de los casos, y es el origen de las fístulas rectovaginales. Las estenosis se observan entre 8-12 cm de la línea pectínea. Biopsias prudentes.

Tratamiento

Fase aguda. Tratamiento sintomático, antiinflamatorios no esteroideos, la aplicación de corticoides vía rectal o de mesalazina puede ser útil. Las lesiones regresan al final de la irradiación.

Si el objetivo principal de la radioterapia es curar al paciente, la radiación a un tumor no debiera invalidar o causarle la muerte.

El margen terapéutico entre la esterilización tumoral y la tolerancia de los tejidos sanos suele ser estrecho (índice terapéutico).

Con las modernas tecnologías y modalidades de radioterapia tridimensional es posible mantener un buen control del tumor, mejores tasas de curación y de calidad de vida.

Fase crónica. Los lavados con corticoides o de mesalazina tienen eficacia dudosa. En caso de sangrado persistente se pueden utilizar procedimientos endoscópicos (formalina o fulguración con argón plasma) suele resultar eficaz para las rectorragias por telangiectasias. Las estenosis pueden dilatarse con prudencia.⁹

Cuando las rectorragias son rebeldes o la estenosis no se dilata, la colostomía de derivación puede ser útil. De manera excepcional puede requerirse una rectosigmoidectomía, que es compleja.

Bibliografía

1. Gendre JP, Cosnes J, Le Quintrec Y. L'enterite radique chronique. I La malabsortion intestinale. Gastroenterol Clin Biol 1983;7:664-670.
2. Gendre JP, Cosnes J, Le Quintrec Y. L'enterite radique chronique. II Consequences generales et elements du pronostic. Gastroenterol Clin Biol 1983;7: 671-676.
3. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO et al. The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. Quart J Med, 1983;205:40-53.
4. Morichau-Beauchant M, Touchard G, Battandier D et al. Oesophagites radiques chroniques après traitement des cancers oro-pharyngo-laryngés : une entité anatomo-clinique méconnue. Gastroenterol Clin Biol, 1983; 7:843-850.
5. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU, 1993
6. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999
7. Kristy K. Brock. Adaptative Radioterapy: Moving Into the Future. Semi Radiat Oncol, 2019;29:181-184.
8. Chang, DS, Lasley FD, Das IJ, Mendoca MS, et al, (2014). Normal tissu radiation responses. En Basic radiotherapy physics and biology (pp 265-275). Springer.
9. Bridget F. Koontz, (2018) Radiation Therapy Treatment Effects An Evidence- Based Guide to Managing Toxicity, New York: Demos.

Capítulo 25

Quimioterapia

DANIEL CAPDEVILLE GARCÍA

La quimioterapia y las terapias dirigidas son un complemento indispensable en el tratamiento integral de pacientes con tumores en el tubo digestivo que debe analizarse junto con el equipo oncológico (cirujanos y radioncólogos).

La quimioterapia tiene como propósito erradicar la enfermedad oligometastásica (microscópica) después del retiro quirúrgico del tumor primario (tratamiento adyuvante).

Los medicamentos pueden administrarse por vía intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal o por vía oral (lo que afecta parte de su farmacodinamia y biodisponibilidad).

El medicamento más indicado en tumores del tubo digestivo es el 5-fluorouracilo, como fármaco o profármaco en forma de capecitabine).

El tratamiento intravenoso casi siempre se combina con ácido folínico, una sustancia que se administra como folinato de sodio y calcio, en tumores del tubo digestivo distal (colon y recto), pero no es habitual indicar la combinación (fluoropiridina y ácido folínico) en tumores del tubo digestivo proximal.

El segundo gran grupo es el de coordinados de platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino). El

oxaliplatino está indicado en tumores del tubo digestivo distal, y proximal, solo o en combinación en dobletes o tripletes dependiendo las características del tumor y las condiciones del paciente (FOLFOX).

Irinotecan es un derivado de la camptotecina, con indicación en cáncer de colon asociado al fluorouracilo y ácido folínico; su prescripción principal es en pacientes con cáncer de colon y recto (FOLFIRI).

En pacientes con cáncer de páncreas puede indicarse un esquema de cuatro fármacos, que debe valorarse adecuadamente pues la toxicidad aumenta de manera importante y hay abandonos de tratamiento si no se tienen los cuidados adecuados (FOLFIRINOX).

La mitomicina es un antibiótico con efecto alquilante y es tóxica, aunque con cierta actividad en algunos tumores del tubo digestivo; precisamente por su toxicidad se indica como tercera o cuarta línea de tratamiento. Su indicación como primera línea, junto con fluorouracilo, es en pacientes con cáncer del canal anal, aunado a radioterapia. El porcentaje de respuestas completas y curación sin cirugía es alto.

La quimioterapia neoadyuvante (o de inducción) se administra antes del tratamiento quirúrgico para disminuir el tumor principal y poder efectuar la ciru-

gía con mayor índice de bordes negativos en adenocarcinomas y carcinomas epidermoides (esófago) o adenoescamosos: cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto localmente avanzados pueden tratarse de manera neoadyuvante.

Hay un caso especial para pacientes con cáncer de colon metastásico a hígado potencialmente reseccable, y debe indicarse tratamiento neoadyuvante y valorar la cirugía del primario y la metástasis en el mismo tiempo quirúrgico.

Cuando el tratamiento es posquirúrgico (adyuvante) se espera disminuir la incidencia de recidiva con quimioterapia y se indican los mismos fármacos, pero después de la cirugía.

Los pacientes con cáncer de esófago, estómago, colon y recto pueden recibir tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes.

Los anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos o inhibidores de EGFR se utilizan en combinación con esquemas de quimioterapia solo en etapas IV.

Bevacizumab (antiangiogénico)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado que se une al VEGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas). Es aceptable añadir bevacizumab a FOLFIRI o FOLFOX para pacientes que reciben tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico.

Aflibercept

El aflibercept es una molécula anti-VEGF nueva que se evalúa como componente de la terapia de segunda línea para pacientes de cáncer colorrectal metastásico

Cetuximab (anti-EGFR)

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado contra el EGFR. Debido a que el cetuximab afecta la señalización de tirosina cinasa en la superficie de la membrana celular, los tumores con mutaciones que causan activación de las vías descendientes del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial) como las mutaciones en KRAS, no son sensibles a sus efectos. Añadir el cetuximab a una quimioterapia multidroga mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer de colon que carecen de una mutación en KRAS (es decir, KRAS natural). Cabe resaltar que los pacientes cuyos tumores expresan una mutación en KRAS quizás tengan desenlaces más precarios cuando el cetuximab se agrega a regímenes de quimioterapia multi-droga.

- Los tumores carcinoides tienen una mala respuesta a la quimioterapia porque son de crecimiento lento con Ki-67 menor de 10% o bajo número de mitosis; el tratamiento es con análogos de somatostatina e interferón alfa.
- El tumor carcinoide y su asociación con células pluripotenciales explica su relación con otros tumores del aparato digestivo, sobre todo adenocarcinomas. Su localización primitiva más frecuente es el aparato digestivo, sobre todo intestino delgado, recto y apéndice; en segundo lugar aparece en el estómago, ampulla de Vater, divertículo de Meckel, esófago y vías biliares.
- Los análogos de la somatostatina y el interferón-alfa son los fármacos que más se prescriben para tratar pacientes con síndrome carcinoide. El tratamiento de los síntomas del síndrome carcinoide incluye modificaciones en la dieta y la prescripción de varios fármacos antidiarreicos, antihistamínicos para las erupciones cutáneas, y teofilina o agonistas del receptor adrenérgico beta-2 para los broncoespasmos.
- Los sarcomas del estroma intestinal tienen otra lógica de tratamiento con cirugía para resección en tumores localizados y tratamientos dirigidos para los localmente avanzados.

El tratamiento con imatinib neoadyuvante aún está en evaluación. Puede indicarse a pacientes con tumores del estroma gastrointestinal muy grandes o pequeños, precariamente localizados (considerados irreseccables, sin el riesgo de morbilidad inadmisibles o déficit funcional) hasta que la terapia quirúrgica sea factible, que puede tomar entre 6 y 12 meses. No existe un ensayo controlado que refiera las ventajas de imatinib en este entorno, de manera que su efecto neoadyuvante en la supervivencia general es poco claro. Incluso, la tasa de conversión de irreseccabilidad a reseccabilidad con la terapia neoadyuvante está mal definida. Por tanto, cualquier ventaja del tratamiento neoadyuvante permanece como mera teoría.

El análisis mutacional puede ayudar a descartar, antes de la terapia de citorreducción con imatinib, las mutaciones no sensibles o a determinar si un tumor hospeda una mutación en el exón 9 de KIT, que quizá exige incrementar la dosificación inicial de imatinib. El seguimiento se efectúa a intervalos breves, quizá con tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) para evaluar la respuesta al tratamiento.

Bibliografía

1. Ajani JA, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (22): 3205-9. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4968
2. Ajani JA, et al. Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 1991; 67 (1 Suppl): 260-5.
3. Bang YJ, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742): 687-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
4. Baron TH. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med*. 2001; 344 (22): 1681-7.
5. Bonvalot S, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (12): 1596-1603. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9047-3>
6. Bourke MJ, et al. Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death. *Gastrointest Endosc*. 1996; 43 (1): 29-32.
7. Comis RL, Carter SK. Integration of chemotherapy into combined modality therapy of solid tumors. IV. Malignant melanoma. *Cancer Treat Rev* 1974; 1(4): 285-304.
8. Conroy T, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 2002; 13 (5): 721-9.
9. Cullinan SA, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253 (14): 2061-7.
10. Cunningham D, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (1): 36-46. doi: 10.1056/NEJMoa073149
11. Debiec-Rychter M, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 (8): 1093-103. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.030.
12. Demetri GD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (Suppl 2) 2007; S1-29; quiz S30.
13. Ell C, et al. Coated and uncoated self-expanding metal stents for malignant stenosis in the upper GI tract: preliminary clinical experiences with Wallstents. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (9): 1496-500.
14. Enzinger PC, et al. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 Suppl 15): 12-20.
15. Gaspar LE, et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38 (1): 127-32.
16. Gayed I, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004;45 (1): 17-21.
17. Givi B, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 2006;140 (6): 891-7. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.033>
18. Glimelius B, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8 (2): 163-8.
19. Hodul P, et al. The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Control* 2006; 13 (1): 61-71.
20. Ilson DH. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *J Clin Oncol* 2007; 25 (22): 3188-90.
21. Modlin IM, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 (5): 526-47.
22. Ohtsu A, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 54-9.
23. Nicolson M, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (8): 1996-2004.
24. Pyrhönen S, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71 (3): 587-91.
25. Sarmiento JM, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197 (1): 29-37. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(03\)00230-8](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(03)00230-8).
26. Sur RK, et al. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (1): 127-33. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02702-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02702-5).
27. Taïeb J, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of hydroxyurea, leucovorin, 5-FU and cisplatin (HLFP regimen) for metastatic oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2002; 38 (5): 661-6.
28. Van Cutsem E, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31): 4991-7.
29. Vanhoefter U, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (14): 2648-57.
30. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335-42.
31. Sanoff HK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26 (35): 57217.
32. Saltz LB, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2013-9.
33. Cassidy J, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2006-12.
34. Giantonio BJ, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol* 23 (Suppl 16): 2005; A-2, 1s.

35. Arnold D, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: results of a randomized phase III intergroup study (TML study). [Abstract] *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 15): A-CRA3503.
36. Loupakis F, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371 (17): 1609-18.
37. Cunningham D, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (4): 337-45.
38. Van Cutsem E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1408-17.
39. Tol J, et al.: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (6): 563-72.
40. Maughan TS, et al.: Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2103-14.
41. Adams RA, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 642-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70102-4)
42. Bokemeyer C, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48 (10): 146675. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.05>

Índice de materias

- A**
- Abdomen
radiografía simple de, 3, 4, 33, 65, 68, 69, 74, 77, 208, 247
- Abscesos y fístulas anales, 230, 232
- Acalasia, 22, 29, 31, 54, 55, 96, 97, 100, 107, 117-121, 123, 124, 553, 569, 574
- Acamprosato, 393
- Acetaminofén, 57, 403, 449
- Acetilcolina, 102, 127, 230, 515, 517, 520
- Aciclovir, 83, 108, 231, 243, 280, 282, 454, 543, 544 (Zovirax®), 108
- Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), 187, 188, 192, 526-528
- Ácido 13-cis-retinoico, 205
- Ácido acetilsalicílico, 138-140, 143, 145-147, 309
- Ácido algínico, 523
- Ácido clavulánico, 359, 394, 539
- Ácido dietilentriaminopentacético (DTPA), 49
- Ácido fólico, 66, 69, 72, 73, 75, 176, 183, 371, 392, 487, 488, 501, 513, 527, 538, 542
- Ácido fólico, 314, 535, 538, 547, 582
- Ácido hialurónico, 261, 267, 334
- Ácido nicotínico, 69, 206, 264, 395
- Ácido obeticólico, 354, 360, 384, 388, 393
- Ácido quenodesoxicólico, 206, 362
- Ácido taurocólico, 38, 72-75
- Ácido ursodesoxicólico, 206, 352-355, 357, 360-368, 388, 400, 440, 445
- Ácido valproico, 295, 395
- Adalimumab, 186-188, 192 (Humira®), 188
- Adefovir, 339, 342
- Adriamicina, 151, 265
- Aeromonas hydrophila*, 63, 64, 66, 71, 195, 199
- Aetoxisclerol®, 87
- Afecciones
tiroideas, 268
neuroológicas, 96, 268
del sistema inmunitario, 275
- Aflatoxinas, 341, 425
- Aflibercept, 583
- Agente(s)
biológicos para la enfermedad inflamatoria intestinal, 187, 529
efervescente, 6, 111, 549
hipotónico, 6, 506
- Alafenamida, 342
- Alagille
síndrome de, 361, 363-367
- Albendazol, 197, 200, 201, 203, 276, 281, 545
- Albúmina, 76-78, 86, 209, 297, 330, 333, 337, 348, 353, 361-363, 381, 404, 405, 407-412, 418, 428, 433, 446, 449, 501, 509
- Alcoholismo, 56, 65, 73, 74, 85, 101, 112, 115, 298, 299, 330, 375, 488, 497, 513
- Alergias digestivas, 288-291
- Alendronato, 354
- Alentuzumab, 454
- Alizaprida, 518
- Alopurinol, 395, 536, 539
- Alfa-1-antitripsina, 38, 39, 68, 75, 76, 449, 531
aclaramiento de la, 38, 39, 75
déficit de, 329, 348, 366, 381, 425, 449

- Alginatos, 102, 103, 111
- Alteraciones
 de la coagulación, 30, 249, 433
 dermatológicas, 270
 de la estática rectal, 9, 79, 165, 204, 236-239
- Amebicidas de contacto, 202, 545, 546
- Amikacina, 281, 500, 519
- Amiloidosis, 54, 62, 65, 69, 75, 79, 82, 97, 164, 180, 185, 273, 276, 330, 368, 370
- Aminofilina, 242
- Amilorida, 407
- Amitriptilina, 59, 310
- Amiodarona, 370, 386, 395, 433, 534, 546
- Aminoglucósidos, 207, 209, 420, 519, 525, 536, 539
- Aminosalicilatos, 186, 187, 402
- Amoxicilina, 135, 136, 161, 359, 395, 396, 401, 539
- Ampicilina, 63, 67
- Analgésicos, 57, 79, 161, 186, 240, 242, 296, 297, 301, 309, 322, 323, 396, 518, 537, 569
- Análisis bacteriológicos de las heces, 41
- Análogos de la vasopresina, 534
- Andalimumab, 371
- Anestésicos, 79, 229, 242, 397, 530
 de contacto rectal, 229, 242, 530
- Anfotericina B, 108, 137, 532, 536, 542, 543
- Angiodisplasia, 15, 86, 89, 255, 256, 573
- Angiodisplasia, telangiectasias y hemangiomas, 255
- Anillo de Schatzki, 54, 107, 155
- Anismo, 9, 33, 79-81, 236, 237
- Anomalías morfológicas adquiridas, 158
- Anoscopia, 79, 83, 88, 229, 241, 242
- Ansiolíticos, 57, 309, 516
- Antagonistas
 de LH-RH, 275
 de la bomba de ácido, 522
- Anticonceptivos, 191, 247, 249, 251, 355, 361, 370, 421-423, 536
- Antiácido, 35, 61, 71, 87, 88, 102, 103, 111, 138, 145, 165, 206, 353, 521, 523, 524, 529, 534, 538, 541, 543, 549, 556
- Antialdosterona, 206
- Antibióticos
 intestinales, 241, 525
 sistémicos, 538
- Anticolinérgicos, 33, 60, 62, 79, 96, 102, 516-519, 536, 537, 580
- Antidepresivos, 55, 57, 59, 79, 119, 120, 122-124, 130, 165, 167, 168, 310
 tríclicos, 57, 120, 122, 124, 130, 165, 168
- Antidiarreicos, 167, 186, 193, 197, 198, 509, 524, 580, 583
- Antidopaminérgicos, 60, 516
- Antiespasmódicos, 167, 168, 186, 193, 242, 322, 323, 536, 537
- anticolinérgicos, 537
 miorrelajante, 537
- Antiemético(s), 57, 127-130, 444, 517-520, 544
 y estimulantes de la motilidad
 esofagogastroduodenal, 127, 129, 130, 444, 518, 519, 544
- Antiendomisio IgA, 74, 169, 270
- Antifólicos, 535
- Antifúngicos, 243, 542
- Antígeno carcinoembrionario, 155, 221, 223, 299, 322, 324, 325, 407, 430
- Antihistamínicos, 60, 61, 138, 242, 243, 265, 268, 400, 522, 524, 544, 583
 H1, 60, 265, 268
 H2, 61, 138, 520-524
- Antiinflamatorios no esteroideos, 20, 24, 57, 71, 72, 90, 101, 110, 137-140, 143, 144, 146-148, 160, 180, 182-184, 191, 205, 207, 210, 217, 242, 243, 297, 301, 309, 338, 383, 402, 407, 498, 535, 547, 548, 581
- Anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), 187, 189, 371, 530
- Antimetabolitos, 395, 535, 547
- Antimicóticos, 60, 243
- Antiparasitarios, 168, 544
- Antipirimídicos, 547
- Antisecretor gástrico, 36, 39, 61, 76, 119, 134, 138, 148, 150, 151, 509, 543, 581
- Antisépticos y antibióticos intestinales, 241, 525
- Antiserotonina, 60
- Antiparkinsonianos, 79
- Anti-subunidad p40 d IL-12 a IL-23 (ustekinumab), 187, 189
- Antivirales sistémicos, 231, 239, 291, 345, 452, 543
- Antraciclina, 285, 287
- Antraquinonas, 70, 206, 208, 531, 533
- Arteriografía, 14, 47, 70, 87, 89, 90, 137, 150, 164, 218, 245, 246, 250, 251, 253, 255, 265, 306
 celiaca, 150
 mesentérica, 89, 251, 265
 selectiva, 70, 89, 137, 150, 164, 218
- Argón plasma,
 aplicación de, 87, 138, 255, 256, 573, 581
- Ascitis, 11, 12, 24, 37, 76, 84, 85, 247, 251, 258-261, 272, 289, 303, 306, 331-333, 336, 352, 360, 391, 398, 405, 406-413, 420, 425, 433-451, 488, 493, 572
- Aspirina, 20, 90, 137-139, 144, 217, 547, 548
- Atezolizumab, 427, 428
- Atropina, 60, 519
- Azatioprina, 168, 188, 191, 192, 236, 272, 277, 278, 295, 348-351, 360, 370, 371, 433, 436, 535
- Azitromicina, 197, 198, 232

- B**
- Bacillus cereus*, 42
- Baclofeno, 59, 393, 537
- Bacterias, 22, 23, 40, 41, 42, 63, 66, 67, 161, 174-178, 192, 193, 199, 281, 282, 295, 322, 390, 408, 417, 443, 450, 480, 507, 510, 525-527, 540, 545
- Barbitúricos, 329, 538, 548
- Baricitinib, 350
- Bario, 5-9, 12, 19, 71, 72, 103, 107, 113, 202, 290
- Basiliximab, 452
- (Simulect®), 452
- Behçet
- enfermedad de, 82, 271, 272, 436
- Bencilpenicilina, 243, 536
- Betabloqueadores no cardioselectivos, 88, 419, 434, 436, 442, 521, 524, 534
- Betametasona, 529
- Betanecol, 28, 520
- Betneval®, 241
- Bevacizumab, 421, 427, 428, 583
- Bezafibrato, 354, 388
- Benzatina-benzilpenicilina, 243, 539
- Benzodiacepinas, 393, 516, 521, 522, 537
- Biguanidas, 70, 205, 206
- Biopsias duodenales, 69, 70, 74, 78, 89, 168, 172, 200, 204, 278, 280
- Bisacodyl®, 208, 242, 531, 533
- Bismuto, 135, 136, 199, 524
- subsalicilato de, 135, 199, 524
- Bloqueadores
- de ácido competitivos de potasio, 145, 522
- beta no cardioselectivos, 88, 434, 436, 521, 524, 534
- de la bomba de protones, 96, 102, 111, 148
- de canales de calcio, 96, 102
- H₂ de la histamina, 101, 102, 130, 145, 272, 314, 520, 522
- oral del ácido competitivo del potasio, 136
- Bomba de ácido
- antagonistas de la, 521, 522
- Bomba de protones
- inhibidores de, 35, 87, 88, 95, 101-103, 105, 130, 136, 138, 140, 145-147, 151, 152, 187, 208, 210, 272, 314, 396, 498, 509, 520-522, 569, 571
- Budesonida, 186-188, 210, 289, 349, 350, 354
- Bupivacaína, 310
- Busulfán, 436, 439
- Bromocriptina, 540
- Bromuro, 536
- de otilonio, 536, 537
- de pinaverio, 536, 537
- de propantelina, 537
- C**
- CA 19-9, 74, 155, 221, 223, 303, 306, 315, 316, 322, 324, 325, 357, 360, 430, 431
- Cabozantinib, 427, 428
- Calcemia, 61, 68, 80, 114, 150, 175
- Calcio, 78, 96, 102, 165, 183, 322, 354, 359, 420, 478, 483, 486-488, 501, 505-510, 514, 523, 529, 541, 543, 549, 556, 559, 582
- sales de, 78
- Caliemia, 80, 529, 532
- Camptotecina, 582
- Campylobacter* sp., 41, 192, 242
- jejuni*, 64, 67, 82, 83, 184, 199, 288
- resistente a fluoroquinolonas, 198
- Cáncer, 211-224, 229-231, 240, 241, 249, 250, 260, 261, 263, 267, 271, 273, 274, 294, 303-309, 321-327, 332, 333, 343, 355-359, 368, 388, 425, 428, 429, 431, 438, 449, 450, 455, 456, 483, 484, 493, 494, 521, 539, 547, 554, 555, 561, 562, 569, 570, 572, 575, 577-580, 582, 583
- de ano, 230, 577-579
- del esófago, 54, 55, 86, 112, 570, 583
- de páncreas, 69, 74, 77, 303-306, 308, 309, 582
- rectocolónico, 80, 213, 216, 219
- de las vías biliares (Colangiocarcinoma), 185, 356-361, 368, 369, 429-431, 436, 450
- Candida albicans*, 42, 108, 137, 223, 243, 251, 274, 542, 545
- Capecitabina, 156, 222, 582
- Cápsula, 7, 23, 24, 29, 30, 32, 33, 68, 69, 74, 100, 111, 118, 128, 187, 296, 315, 332, 403, 422, 427, 447, 476
- endoscópica, 21, 23, 24, 33, 69, 74, 75, 89, 90, 159, 169, 172, 173, 214, 215, 217, 218, 220, 265, 286
- de gelatina, 32
- inteligente, 33
- Captopril, 206
- Carcinoma del ampulla de Vater, 159, 294, 326
- Carbamacepina, 295, 384, 540, 547
- Carbamato, 520
- Carbón, 43, 533
- Carbonato de calcio, 523, 524
- Carboplatino, 582
- Carcinosis peritoneal, 79, 85, 154
- Carcinomatosis peritoneal, 59, 259, 260
- Carvedilol, 88, 406, 413-415, 419, 534
- (Dilatrend®), 88
- Cefalosporina(s), 63, 85, 205, 209, 323, 409, 454, 539, 540
- de tercera generación, 85, 161, 409, 454, 540
- Cefotaxima, 409, 454, 540

- Ceftazidima, 540
 Ceftriaxona, 174, 197, 232, 243, 260, 409, 414, 540
 Celecoxib, 217, 273
 Certolizumab pegol, 186, 188, 192, 369
 (Cimzia®), 188, 192
 Cetuximab, 583
 Cianoacrilato, 87, 415, 570
 Ciclofosfamida, 205, 277, 285, 436, 439, 542
 Ciclosporina, 187, 188, 190, 191, 278, 350, 354, 355, 371, 395, 452, 521, 529, 533, 536, 540, 543
 Cicloserina, 281
 Cimetidina, 102, 520, 521, 523, 533, 534
 Cimzia®, 188, 192
 Cinitaprida, 61, 272, 517
 Ciprofloxacina, 178, 193, 197, 198, 232, 236, 281, 540
 Cirrosis, 73, 85, 88, 148, 169, 170, 185, 249, 255, 277, 278, 298, 324, 325, 330, 332-336, 341-355, 358-365, 370-375, 377-379, 382-390, 392, 393, 398, 403, 405-407, 410-413, 415-420, 425, 427, 429-438, 441-443, 448-452, 485-489, 493, 505, 514
 hepática y sus complicaciones, 255, 298, 324, 334, 335, 342, 345, 351-355, 359-361, 364, 365, 367, 377, 382, 384, 389, 405, 406, 413, 426, 432-436, 449, 487, 489, 493
 Cirugía
 del aparato digestivo, 551, 564
 en Y de Roux, 21, 554, 556
 Cisaprida, 61, 103, 163, 165, 269, 515, 516
 Cisplatino, 114, 156, 261, 265, 295, 314, 431, 519, 582
 Citocromo P450, 345, 390, 396, 455, 522
 Citoqueratina-19, 364, 430
 Citosina arabinósido, 205
 Claritromicina, 135, 136, 281
 Clavulanato, 67, 161, 395, 396, 401
 Cleboprida, 103, 272, 516
 Clindamicina, 208
 Clofazimina, 207, 236, 281
 Clopidogrel, 20, 248, 522
 Cloranfenicol, 541, 542
 Clorozotocina, 314
 Clorpromazina, 59, 60, 206
 Cloruro de cromo 51, 38
 prueba del, 38-39
 de potasio, 60, 110, 111, 549
 de sodio, 60, 508, 562
Clostridium sp. 509
 difficile, 42, 196, 197, 198, 208, 209, 280, 498, 525, 540
 perfringens, 42, 66, 199
 Cobre, 46, 76, 331, 368, 377-381, 398, 488, 501, 509, 514, 550, 559
 (⁶⁴Cu), 46
 acumulación de, 377, 378, 398
 en orina, 368, 378, 380
 sérico, 378, 381
 Codeína, 309, 506
 Colangiocarcinoma, 185, 356-361, 368, 369, 429-431, 436, 450
 Colangiopancreatografía endoscópica, 16, 21, 23, 69, 74, 153, 295, 300, 303, 306, 308, 315, 323-326, 356, 358, 360, 573
 Colangitis
 biliar primaria, 330, 348, 351-355, 359-361, 370, 425, 432, 444
 esclerosante asociada con IgG4, 355, 357, 358, 360
 esclerosante primaria, 182, 185, 223, 324, 325, 330, 348, 355-361, 366-370, 430, 432, 456
 Colchicina, 70, 205, 206
 Colestiramina, 69, 75, 172, 206, 210, 353, 354, 360, 362, 365, 367, 395, 399, 400, 445, 506, 507, 534, 553, 580, 581
 Cólera endocrino, 265, 266
 Colestasis intrahepática hereditaria, 361-366
 Colimicina, 525
 Colinomiméticos, 520
 Colitis isquémica, 56, 89, 184, 205, 251-255
 Coloides, 297, 404
 de azufre, 46-48
 Colonoscopia, 8, 12, 18-21, 24, 45, 65, 69-72, 77, 80, 83, 89, 152, 153, 160, 161, 163, 164, 172, 173, 180-182, 184, 185, 201, 208-217, 219, 220, 223, 224, 238, 242, 252-256, 264, 271, 279, 280, 357, 358, 368, 369, 456, 482, 532
 Colon por enema, 8, 57, 69, 70, 75, 80, 164, 269, 271
 Coloproctectomía, 217, 562
 Complementos vitamínicos, 444, 487, 488, 502, 506-508, 549
 Consenso de Lyon 2.0, 100
 Conivaptan, 411
 Coprocultivo, 41, 42, 63, 64, 71, 83, 180, 184, 198, 199, 209, 274, 279, 280
 Coprología parasitaria, 42
 Corticosteroides, 108, 110, 137, 139, 182, 186, 187, 188, 190, 192, 241, 260, 270, 278, 289, 290, 351, 370, 520, 528, 530
 orales y parenterales, 144, 168, 186, 190-192, 202, 203, 217, 229, 231, 236, 241, 242, 268, 276, 371, 528, 530, 532, 536, 544, 548, 581
 tópicos, 182
 Coronavirus SARS-CoV-2, 290-292
 Cotrimoxazol, 295, 542
 COVID-19, 144, 251, 290, 291, 292
 Criterios de Roma IV, 78, 95, 117, 118, 120, 125, 126, 128, 129, 167

Crohn

enfermedad de, 19, 24, 57, 66, 69, 73, 77, 79, 82, 137, 144, 167, 171, 172, 178-193, 219, 230, 232-236, 242, 271, 273, 281, 295, 538, 359, 368-371, 509, 530, 532, 533, 558, 559, 562

Cromoglicato, 143, 268, 289, 290, 548

Cryptosporidium sp, 65, 74, 199, 279, 280

Cyclospora sp, 196, 197

cayetanensis, 43

Cuerpos extraños

anorrectales, 243

en el tubo digestivo, 111-115

Cymevan®, 109

D

Dacarbazina, 267, 314

Dacroleno, 395

Danazol, 83

Dedrogyl®, 549

Defecografía, 9, 80, 84

Deferasirox, 376

Deferoxamina, 376, 377

Deferiprona, 376

Defibrotida, 439, 440

Dehidroemetina, 202

D-penicilamina, 379, 380

Derivaciones guiadas por ultrasonido endoscópico, 575

Derrames quilosos, 77

Dermocorticoides, 241, 526

Deslansoprazol, 102

Destrucciones nerviosas, 57

Detergentes, 23, 354

abrasivos, 354

enzimáticos, 23

Dexametasona, 544

Dexlansoprazol, 521

Dextropropoxifeno, 309

Diafragma, 5, 16, 24, 25, 33, 54, 98, 106, 107, 133,

245, 258, 259, 270, 284, 551, 553

pilórico o antral, 133

Diarrea(s)

crónicas, 65, 19, 68, 70, 149, 168, 171, 172, 175, 178, 200, 202, 207, 210, 217, 264, 266, 279, 281, 286, 288, 362

inexplicadas, 282

de origen bacteriano, 65, 279

por medicamentos, 205

virales agudas, 195

y síndrome disentérico agudo del adulto, 61-65

Diazóxido, 313

Diclofenaco, 347, 395, 396

Dieta(s)

de ayuno intermitente, 483

cetogénica, 483, 489

modificadas en composición o contenido

nutrimental, 473, 487

modificadas en consistencia y

composición, 469, 473, 489

modificadas en textura y consistencia, 487

restringida en FODMAPS (*Fermentable*

Oligo-Di or Mono-saccharides and Polyols),

478, 480, 489

Difenidol, 519

Difenilhidantoína, 330

Diflunisal, 524

Digitálicos, 60, 62, 70, 247, 529, 532, 533, 535

Digoxina, 523, 524, 527

Diosmectita, 193

Dióxido de carbono, 6, 496

(CO₂), 36

Dilatación esofágica transendoscópica, 97, 568, 569

Dilatrend®, 88

Diltiazem, 55, 536, 546

Dimenidrinato, 519

Dinitrato de isosorbide, 55, 97

Diprosone®, 241

Disfagia

crónica, 53, 54

funcional, 53, 95, 117, 123, 124

lusoria, 54, 106

Disoproxilo, 342

Dispepsia, 6, 61, 62, 100, 125-130, 132, 135, 138,

139, 147, 148, 166, 268, 269, 271, 273, 515, 516,

524

Disulfiram, 395

Diuréticos, 79, 86, 165, 206-208, 405, 407-412,

416, 420, 434, 438, 532, 536, 540, 548

Diverticulitis aguda, 4, 21, 56, 80, 159, 160, 161,

258

Divertículo(s)

epifrénico, 107

gástricos, 132

mediotorácicos, 107

de Zenker, 96, 106

Diyodohidroxiquinoleína, 202, 243

Docusato de sodio, 531

Dolores

torácicos esofágicos (dolor esofágico), 28, 54, 117, 120

abdominales agudos, 55, 57

abdominales crónicos, 57, 240

de Meckel, 47, 89, 90, 158, 159, 583

Domperidona, 60, 102, 518

Dopamina, 377, 517

Doxiciclina, 110, 174, 197, 243, 260, 541

D-xilosa, 37, 68, 73, 74, 77, 169, 174-176, 195

- Doxorrubicina, 261, 436
 Drenaje endoscópico de pseudoquistes pancreáticos, 134, 303, 574
 Duplicación
 duodenal, 133, 294
 gástrica, 133
 Durvalumab, 427, 428, 431
- E**
- Ecoendoscopia, 54, 70, 74, 76, 114, 150, 217, 223, 233, 261, 265-267, 275, 283, 284
 Ecoendoscopio radial, 22
 lineal o secretorial, 22
 Edema, 65, 72, 76, 77, 140, 141, 143, 242, 246, 256, 253, 258, 264, 268, 270, 289, 291, 294, 297, 337, 352, 358, 404, 407, 439, 445, 493, 509, 526, 565
 Edrofonio, 28, 55
 Efgartigimod, 350
 Electrólitos, 44, 60, 70, 162, 187, 193, 213, 247, 311, 313, 407, 444, 472, 485, 494-501, 504-506, 509, 523, 531, 532, 549
 Electromiografía, 61, 72, 80, 165, 237, 268
 Embolia de la arteria mesentérica superior, 248
 Enalapril, 295
 Encefalopatía hepática, 292, 337, 392, 400-402, 404, 405, 408, 410, 415-417, 433, 451, 452, 488, 496, 513, 526
 Endocrinopatía, 75, 80
 Endometriosis digestiva, 57, 82, 83, 274, 275
 Endomicroscopia, 18, 100
 Endoscopia, 5, 12, 14-18, 20, 22, 23, 29, 31, 53, 54, 57, 59, 61, 65, 68, 69, 70, 74-77, 85-89, 96-101-114, 117-121, 123, 128, 132, 133, 137, 141, 143, 145-150, 153-155, 161, 169, 172, 173, 176, 180, 184, 212, 214-218, 223, 233, 255, 256, 261, 265-267, 269, 271, 275, 278-281, 283, 284, 290, 292, 299, 358, 368, 369, 388, 404, 412-415, 419, 443, 450, 520, 551, 554, 564, 568, 570-575, 579
 esofagogastroduodenal, 69, 74-76, 89, 149, 172, 269, 284
 Enema, 8, 9, 19, 33, 57, 69, 70, 75, 80, 160, 162, 164, 165, 207, 209, 213, 220, 221, 239, 253, 269, 271, 526, 532, 533
 de bario, 19
 baritado, 160, 164, 213, 220, 221, 532
 de contraste hidrosoluble, 8,9
 de cortisona, 528
 hipertónico, 532
 Microlax[®], 80, 81
 Enfermedad(es)
 de Behçet, 82, 271, 272, 435
 de cadenas alfa, 69, 74, 171, 286, 287, 288
 de Crohn, 19, 24, 57, 66, 69, 73, 77, 79, 82, 137, 144, 167, 171, 172, 178-193, 219, 230, 232-236, 242, 271, 273, 281, 295, 358, 359, 368-370, 509, 530, 532, 558, 559, 562
 digestivas sistémicas y del aparato digestivo, 263-292
 endocrinas, 65, 263
 hematológicas, 274
 hepáticas autoinmunes, 345
 hepáticas metabólicas o por depósito, 372
 hepáticas relacionadas con el embarazo, 444, 445
 de Hirschprung del adulto, 34, 79, 269
 inmunoproliferativa del intestino delgado y la variante del linfoma del mediterráneo, 74, 287, 288, 356
 inflamatoria intestinal, 365, 367
 de Ménétrier, 77, 90, 140, 154
 vasculares del hígado, 422, 433, 436, 437
 de Waldmann, 76, 77, 256
 de Whipple, 65, 69, 74, 77, 171, 173, 174, 273, 281
 de Wilson, 329-331, 377-381, 400-402, 405, 425, 449, 514
 por laxantes, 207
 Entelencedores del tránsito intestinal, 168, 198, 265, 269, 524-526
 Entamoeba sp.
 coli, 202, 205
 histolytica, 43, 64, 65, 184, 199, 200, 201, 242, 281, 545
 Entecavir, 336, 339
 Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, 22, 539
 Enterocolitis
 infeciosa necrosante, 199
 pericriptica por eosinófilos, 168
 por radiación, 580, 581
 Enteropatía, 7, 66, 68, 69, 73, 75, 76, 85, 168, 171, 172, 173, 195, 200, 203, 260, 271, 273, 274, 277, 278, 282, 284, 286, 288, 289, 378, 494, 573, 580
 autoinmunitaria, 69, 171, 278
 Enteroscopia, 7, 21, 22, 68, 69, 71, 72, 74, 75, 89, 90, 159, 169, 172, 189, 214-218, 255, 265, 284, 286
 asistida por balón, 21
 Eosinófilos, 168, 169, 181, 189, 278, 288, 289, 352
 Epcusa[®], 344, 345
 Epinefrina, 20
 Epoprostenol, 419
 Eritromicina, 130, 165, 198, 207, 232, 243, 269, 272, 280, 520, 536, 540, 546
 Erosiones y úlceras agudas gastroduodenales, 77, 137
 Escherichia sp.
 coli, 42, 65-67, 209, 274, 525
 enterohemorrágica, 63, 64, 67, 198
 enteroinvasiva, 64, 65, 67, 184, 197, 199
 enteropatógena, 64-66, 195, 197, 525

- enterotoxígena, 64, 65, 66, 192, 195, 197, 198
 - Escleroderma, 33, 34, 271
 - Escopolamina, 60, 519
 - Esofagitis
 - herpética, 108, 277
 - infecciosas, 108
 - micótica, 108
 - por citomegalovirus, 108, 109
 - por sustancias, 109
 - Esofagectomía, 553, 554
 - Esofagogastroduodenoscopia, 15, 16, 21, 24, 75
 - Esomeprazol, 102, 145, 150, 520, 521
 - Espacio osmótico fecal, 44, 45
 - Espiramicina, 540
 - Espironolactona, 86, 261, 407, 409
 - Estática rectal
 - alteraciones de la, 9, 79, 165, 204, 236, 237, 238, 268
 - Esteatosis hepática asociada con disfunción metabólica, 338, 382, 384-389
 - Estenosis
 - anal, 79, 235
 - diverticular, 79, 80
 - hipertrófica del píloro, 133
 - inflamatoria, 79, 184
 - por fístula anal, 79
 - posradiación, 54, 79
 - rectal, 182
 - Estómago
 - anomalías morfológicas, 132
 - en cascada, 132
 - trastornos funcionales y motores del, 124, 132
 - vólvulo del estómago, 105, 106, 132, 133, 159, 268, 553
 - Estreñimiento, 9, 32, 33, 78, 79-84, 154, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 179, 180, 204, 208, 229, 230, 236-239, 242, 268-271, 273, 275, 283, 309, 478, 480, 483, 488, 514, 517-520, 521, 524, 526, 532, 534-538, 580
 - por problemas de evacuación, 80
 - Estreptozotocina, 151, 265, 266, 267, 314
 - Estrógenos, 205, 295, 421, 548
 - Esofagitis por radiación, 579
 - Esomeprazol, 102, 145, 150, 521, 522
 - Estatinas, 210, 354, 360, 395
 - Esteatorrea, 37, 38, 66, 67, 72-77, 149, 169, 171, 174-176, 195, 210, 267-269, 299, 302, 312, 362, 364, 366, 445, 488, 493, 504, 533, 534, 559
 - Estudios funcionales de las heces, 44, 45
 - Etambutol, 177, 281
 - Etionamida, 281
 - Etinilestradiol, 256
 - Everolimus, 452
 - Examen neurológico, 72, 79, 80, 83, 546
 - Exploración(es)
 - con análogos de somatostatina, 48
 - endoscópicas y radiológicas, 65
 - gammagráficas, 46-50
 - funcionales anorrectales, 33
 - funcionales y medición de las pérdidas digestivas, 35-39
 - microbiológicas del aparato digestivo, 40-43
 - morfológicas y funcionales del hígado, 329
 - parasitológicas, 65
 - radiológicas y endoscópicas, 3-25
- F**
- Factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), 140
 - Famciclovir, 231
 - Famotidina, 102, 520, 521
 - Farnesil, 394
 - Fecaloma, 78, 79, 82, 83, 84, 165, 238, 268, 269
 - Fenformina, 295
 - Fenilalanina, 290, 489
 - Fenitoína, 395, 522, 523, 538, 542, 543, 548
 - Fenobarbital, 521
 - Fenofibrato, 395
 - Fenotiazina, 60, 164, 165, 518
 - Fenoltaleína, 531
 - Fenoverina, 536
 - Fenfluoramina, 206
 - Ferritina, 90, 182, 368, 373-376, 439
 - Fentanyl, 309
 - Fibra, 65, 70, 78, 80, 81, 98, 125, 130, 160, 165, 183, 186, 299, 300, 354, 388, 395, 417, 473, 480, 489, 495-498, 501, 507, 508, 531, 536, 574
 - Fibrosis mesentérica, 260, 264
 - Fidaxomicina, 209
 - Filotimib, 350
 - Fístulas anales, 230, 232
 - Fisuras anales, 230, 231, 532
 - Floroglucinol, 536, 537
 - Flubendazol, 545
 - Flucitosina, 205
 - Fluconazol, 108, 452, 542
 - (Triflucan[®]), 108
 - Fludarabina, 439
 - Flúor, 46, 49
 - Fluorodesoxiglucosa (FDG), 49, 583
 - Fluoropirimidinas, 222, 431
 - Fluoroquinolonas, 67, 162, 193, 195, 197, 198, 208, 279, 524, 540
 - Fluoroscopia, 5, 7-9, 17, 32, 280, 301, 332, 500
 - Unitex 2B, 280
 - Fluorouracilo, 114, 171, 222, 241, 309, 546, 547, 582

- Flutamida, 207, 395
 Fluticasona, 289
 Folatos, 73, 174-176, 535, 538, 556
 Folinato
 de sodio, 582
 Folfirinox, 309, 582
 Foscarnet sódico, 109, 243, 543
 (Foscavir®), 109, 280, 282
 Fosfato de aluminio, 79, 523, 524
 Fósforo, 508, 509, 514, 523, 524, 549
 Fructosa, 64, 70, 71, 178, 478, 484
 Furosemida, 86, 295, 407, 524, 536
- G**
- Gabapentina, 96, 310, 354, 393
 Gabapentanoides, 122
 Gadolinio, 14, 423
 Galactosa, 71, 189, 476, 531
 Galio
 67 (⁶⁷Ga), 46-48
 68 (⁶⁸Ga), 48
 Gammaglobulinas humanas polivalentes, 76, 77, 547
 Gammagrafía, 20, 31, 32, 46-48, 54, 61, 72, 89, 128, 150, 159, 265-267, 312, 418
 Cardiaca, 54
 con eritrocitos marcados con In¹¹¹ y rastreo corporal con Ga⁶⁷, 46, 47, 266
 con leucocitos marcados, 47
 con pertecneciato, 47
 esofágica, 48
 gástrica, 48, 128
 con sulfuro coloidal, 46, 47
 con eritrocitos marcados con tecnecio, 89, 90
 Ganciclovir, 83, 109, 243, 280, 282, 295, 454, 543, 544
 sódico (Cymevan®), 109, 543
 Ganglio (s), 12, 156, 177, 222, 377, 378, 431
 de Troisier, 79
 mesentéricos, 77, 78, 274, 286
 retroperitoneales, 77
 Gastrinemia, medición de la, 36, 37, 69, 71, 74, 141, 147, 149, 150, 151, 311, 522
 Gastritis
 crónicas, 134, 135, 137, 141-144, 152, 269, 556
 enfitematosa, 137
 flegmonosa, 136
 folicular, 144
 hemorrágicas, 138
 infecciosas, 134
 por radiación, 580
 Gastrinoma, 48, 68, 69, 71, 74, 145, 146, 149-151, 267, 310-314
 Gastroparesia, 31, 32, 49, 62, 125-130, 269, 493, 516, 520
 Gastroyeyunoanastomosis guiada por ultrasonido, 156, 308, 493, 556, 575
 Gastrostomía endoscópica percutánea, 129, 130, 493, 571, 581
 Gay Bowel
 síndrome de, 241, 243
 Gemcitabina, 308, 431
 Giardia lamblia, 43, 64, 65, 70, 167, 196-200, 275, 279-281, 545
 Glecaprevir, 344, 345, 452
 (Maviret®), 344, 345
 Gliadina, 168, 169, 473, 474
 Glicerina, 80, 81, 231, 242, 532
 Trinitrato de, 231
 Glicopirrolato, 31
 Glipresina, 88
 Globus funcional, 122, 123
 Glucagonoma, 266, 267, 310, 311, 313, 314
 Glucemia en ayuno, 80, 150, 164
 Glucocorticoides, 139, 358, 359, 391-394, 529, 530
 Glucosa, 13, 49, 69, 71, 75, 127, 174, 189, 311, 313, 333, 334, 385, 388, 390, 407, 408, 476, 478-480, 483, 485, 497-501, 504-508, 543, 557
 análogo de la, 13
 Prueba respiratoria de la, 38
 Prueba de la D-glucosa (H₂), 174
 Glutamato
 deshidrogenasa (GDH), 42, 208
 monosódico, 480, 486, 487
 Golimumab, 188, 370, 529
 (Simponi®), 188
 Grasas fecales, 37, 67, 68, 69, 77, 175, 202, 279
 Griseofulvina, 543, 548
- H**
- Haloperidol, 59, 60, 309
 Halotano, 395, 396
 Heces
 Análisis bacteriológicos de las heces, 41
 estudios funcionales de las, 44-45
 extracción de las, 43
 Prueba de sangre oculta en heces, 45, 213
 Helicobacter pylori, 119, 121, 125, 130, 134-136, 139-149, 151, 154, 283, 285, 311, 521-525, 551
 Hemangiomas, 153, 255, 256, 420, 421
 Hematomas intramurales del tubo digestivo, 254
 Hematoquecia, 19, 79, 80, 86, 88, 183, 211, 220, 221, 247, 251, 252, 356
 Hemocromatosis, 329, 348, 368, 372-376, 386, 425, 449, 514, 538
 Hemorragia
 activa (hematoquecia), 19, 31, 46, 79, 80, 86, 88, 183, 211, 220, 221, 247, 251, 252, 255, 356, 372, 570

- digestiva oculta, 89
 - digestiva aguda, 86, 105, 137, 138, 215
 - digestiva alta, 6, 16, 86, 139
 - digestiva baja, 19, 88, 89
 - no variceal, 570
 - Hemorroides, 78-80, 89, 90, 228-230, 239, 480
 - Heparina, 185, 247, 250, 267, 331, 395, 439, 443, 452, 510
 - de bajo peso molecular, 439-443, 564
 - no fraccionada, 442
 - Hepatitis alcohólica, 85, 330, 389-394
 - Hepatitis virales agudas y crónicas, 330-336, 340, 344
 - Hepatotoxicidad por medicamentos, suplementos dietéticos y productos de herbolaria, 340, 367, 370, 372, 380, 395-397, 400, 403, 446, 522, 536
 - Hernia hiatal, 5, 6, 29, 59, 90, 98, 100, 103, 105, 107, 108, 112, 119, 121, 133, 134, 551
 - Hidrocortisona, 186, 187, 528, 529, 546
 - Hidroclorotiazida, 206
 - Hidromorfona, 309
 - Hidroxicloroquina, 174
 - Hidróxido
 - de aluminio, 523, 524
 - de magnesio, 71, 488, 523, 532
 - Hidroxiquinoleína, 202, 243, 545
 - yodada, 545
 - metilada, 554
 - Hierro (sales ferrosas), 19, 47, 48, 66, 73, 76, 89, 90, 105, 106, 129, 165, 167, 174, 175, 182, 183, 184, 186, 255, 372-377, 423, 483, 486, 501, 508, 509, 514, 524, 537, 538, 541, 555, 556, 564
 - deficiencia de, 19, 47, 129, 167, 182, 184, 375, 376
 - por vía parenteral u oral, 73
 - Hígado,
 - exploraciones morfológicas y funcionales del, 329
 - Hiperpresiones venosas centrales, 77
 - Hipertensión
 - portal no cirrótica, 11, 85, 87, 89, 135, 137, 204, 249, 267, 277, 302, 341, 350, 351, 353-356, 358, 364, 370, 383, 390, 399, 405-407, 413, 417-419, 425, 427, 432-443, 449
 - venosa central, 77
 - Hipertonía
 - anal, 80
 - cólica, 78, 81
 - Hipersensibilidad al reflujo, 30, 117, 118, 120, 121-122
 - Hipo, 59, 99, 107, 441
 - Hipogammaglobulinemia común variable, 66, 143, 200
 - Hipoproteinemia, 66, 76, 77, 140, 143, 204, 483
 - Hipotensión, 247, 295, 331, 391, 408, 410, 414, 504, 523
 - arterial, 264, 376, 519
 - ortostática, 62, 66, 72, 80, 268, 504, 518
 - sistólica, 504
 - Hipotónico(s)
 - agente, 6
 - líquidos, 506
 - Hiposialia, 73
 - Hipozinemia, 73
 - Hirschprung enfermedad de, 34, 79, 269
 - Histamina, 75, 102, 130, 140, 145, 156, 264, 267, 272, 289, 290, 313, 480, 520, 522
 - Hormona antidiurética, 406, 410, 411
 - Hormonales, 310, 396, 422, 444, 548
 - Humira®, 188
- I**
- Ilaprazol, 102, 521
 - Imatinib, 265, 583
 - Imipramina, 55, 96
 - Impedancia y pH esofágicos, 30,99, 100, 117-121, 501
 - Incontinencia fecal, 9, 33, 34, 65, 78, 82, 84, 160, 162, 165, 166, 210, 230, 236-238, 269, 271
 - Indio 111 (¹¹¹In), 46-49, 266
 - Indometacina, 206, 280, 524
 - Inercia cólica, 80, 81
 - Infecciones repetidas, 73
 - Infliximab, 186-188, 192, 236, 347, 350, 371, 394 (Remicade®),188
 - Inhibidores de la bomba de protones, 35, 87, 88, 95, 101-103, 105, 130 136, 138, 140, 145-147, 151, 152, 187, 208, 210, 272, 313, 396, 498, 509, 520-522, 569, 571
 - Inhibidores de la calcineurina, 371, 452, 530
 - Inhibidores JAK (tofacitinib), 187, 189, 348, 423, 424, 436, 442
 - Injerto contra huésped
 - síndrome de, 171, 277, 278, 331, 439
 - Inmunidad mediada por células, 73, 276
 - Inmunodepresores, 108, 186-188, 535
 - Inmunoglobulinas, 69, 74, 76, 198, 200, 275, 276, 278, 288, 338, 348, 352
 - IgA, 69, 198, 275, 276
 - IgG, 76, 275, 346, 350, 355, 357, 370, 347
 - IgM, 275, 347, 348, 352, 369
 - Inmunomoduladores, 186, 187, 530
 - Insuficiencia hepática aguda, 267, 291, 331, 337, 346, 348, 350, 356, 362, 363, 371, 377, 389, 400-404, 408, 412, 427, 431, 435, 446, 448, 449, 455, 527, 535, 537, 541, 547
 - Insulina, 35, 36, 48, 65, 263, 267, 299, 302, 311, 343, 370, 384, 396, 472, 484, 513, 533, 564, 566
 - Interferón alfa, 151, 265, 266, 314, 339, 341, 346, 388, 529, 583

- Intestino irritable
síndrome de, 72, 78, 80, 95, 121, 160, 166-168, 178, 184, 201, 239, 240, 290, 480, 482, 487, 526
- Intubación
bacteriológica del intestino delgado, 40-41
gástrica, 35, 36, 38, 62, 69, 71, 74, 149
- Inulina, 478, 480
- Iridio-192, 577
- Irinotecan, 222, 309, 314, 582
- Isquemia
aguda no oclusiva, 246, 248, 376
intestinal aguda, 246, 248-250
intestinal crónica, 5, 15, 57, 89, 90, 245
- Isoleucina, 489
- Isomaltasa, 71, 478
- Isoniazida, 177
- Isótopos, 13, 14, 31, 33, 46, 48
- Itoprida, 61, 103, 516
- Ivermectina, 201, 203, 546
- J**
- K**
- Kayexalato, 205
- Ketamina, 31, 309
- Ketoconazol, 108, 395, 521, 522, 524, 536, 542, 543, 546
- Klebsiella oxytoca*, 63, 209
- L**
- Lactasa, 71, 178, 189, 275, 476, 477, 498, 508
- Lactosa, 64, 70, 71, 74, 167, 170, 178, 186, 189, 195, 290, 300, 473, 476-479, 489, 495, 496, 498, 508, 525, 531
dieta baja en, 476, 489, 580
dieta libre de, 508, 531, 580
intolerancia a la, 167, 178, 525
prueba respiratoria de la, 38
- Lactulosa, 70, 71, 81, 206-208, 404, 414, 416, 417, 487, 488, 531
- Lactilol, 81, 206
- Lamivudina, 339, 342
- Lanzoprazol, 102, 150, 521
- Laparoscopia, 24, 59, 85, 90, 160, 162, 163, 259-261, 333, 424, 558, 564
diagnóstica, 57
con biopsia, 85, 261
exploradora, 558
- Lapatinib, 392
- L-aspartato, 414, 417
- Laxantes, 8, 32, 43, 65, 66, 68, 70, 71, 76-78, 81, 165, 166, 167, 206, 208, 243, 266, 309, 416, 498, 524, 530-533, 572, 573
- osmóticos, 8, 71, 81, 166, 167, 206 309, 531
- secretores, 77
- enfermedad por, 207
- Leflunomida, 395, 399, 400
- Lesiones
agudas del esófago de origen
medicamentoso, 110
anoperineales de la enfermedad de Crohn, 234-236
digestivas, 138-140, 215, 270, 281, 525, 580
digestivas secundarias a la ingestión por aspirina y AINE's, 138-140
mucosas gastrointestinales, 77
- Leucina, 296, 489
- Leucotrieno, 267
- Leucovorin, 309
- Levofloxacina, 197, 198, 540
- Levopantoprazol, 102
- Levosulpirida, 517
- Lidocaína, 521, 546
- Ligaduras endoscópicas y escleroterapia, 16, 87, 88, 256, 414, 424, 570
- Linaclotida, 166, 167
- Lincomicina, 524
- Linfangiectasias, 69, 76, 77, 281
- Linfografía pedia, 76-78
- Linfomas digestivos, 283, 287
- Linfopenia, 76, 77, 291
- Lipasa, 37, 38, 56, 295, 297, 299, 302
- Lipopéptido mirotilado, 346
(Myrcludex B®), 346
- Lisinopril, 392
- Litiasis del colédoco, 322, 573
- Litio, 206, 547
- Loperamida, 63, 186, 198, 210, 265, 268, 269, 503, 524, 556, 561-564
- Lorafarnib, 346
- L-ornitina, 414, 417
- Lundh, comida de, 38, 69
- Lupus eritematoso diseminado, 77, 272, 273, 276, 295, 348, 407, 433, 436
- M**
- Macrólidos, 63, 67, 110, 135, 136, 205, 209, 540
- Magnesio, 43, 183, 208, 488, 498, 503-509, 514, 523, 524, 531, 532, 541, 549
citrato de, 19
cloruro de, 207
deficiencia de, 488, 503, 504, 507
en heces, 71
hidróxido de, 71, 523, 531
óxido de, 71
sales de, 43, 524
sulfato de, 81, 488, 506, 531

- Malabsorción, 7, 66-74, 168, 169, 200, 206, 270, 273, 275, 280, 287, 305, 361, 445, 493, 502, 525, 556, 580
glucídica, 44, 178
intestinal, 67, 183, 217
intraluminal, 69, 74
por colonización de bacterias, 159, 163, 165, 176
por infestación, 176
proteínica, 78
selectiva de sales biliares, 72, 171, 367, 505
síndrome de, 71, 73-75, 172-175, 202, 203, 270, 273, 278, 280, 281, 286, 287, 493, 580, 581
tropical infraclínica, 176
- Malacoplaquia, 177
- Maltitol, 478
- Mallory Weiss
síndrome, 60, 90, 112
- Manifestaciones
intestinales en el curso del SIDA, 278
hepatobiliares de la enfermedad inflamatoria intestinal, 365, 367
- Manitol, 71, 207, 208, 290, 360, 510, 541
- Manometría
anorrectal, 33,80
convencional, 28
de alta resolución, 29
de intestino delgado, 32
de 24 horas, 29
esofágica, 28, 29, 34, 55, 75, 97, 101, 117, 118, 120, 124, 160, 162, 163, 271
- Marcadores
no invasivos de fibrosis hepática, 331, 333, 335, 345, 374, 383, 391
radiopacos, 32, 33
- Mastocitosis digestiva, 69, 75, 267
- Mediastinitis neoplásicas, 114
- Medicamentos que estimulan la motilidad gastrointestinal, 515
- Medición del pH, 30, 33, 100
esofágico, 29, 30, 54, 59, 61, 100, 117, 119
gástrico, 36-39
- Medio de contraste, 5, 6, 13-16, 47, 111, 164, 295, 296, 300, 312, 315, 418, 573
baritado o hidrosoluble, 5
doble, 5, 6
- Mebeveridina, 536
- Melfalán, 439, 536
- Ménétrier
Enfermedad de, 77, 90, 140, 154
- Mercaptopurina, 188,370, 371, 433, 535
- Mertiolate-yodo-formaldehído, 43
- Mesalazina, 187, 188, 190, 206, 210, 217, 295, 369, 371, 526-528, 564, 581
- Mesenterio, 161, 556, 562, 579
patología del, 258-262
tumores del, 77
- Metadona, 309
- Metaplasia columnar (esófago de Barrett), 31, 47, 97-99, 101, 102, 104, 105, 113
- Metástasis del tubo digestivo, 274
- Metformina, 388
- Metildopa, 205, 206, 243, 347, 395
- Metilenedioxi-N-metilanfetamina, 401
- Metilprednisolona, 187, 191, 278, 452, 529
(Solu-Medrol®), 191
- Metisergida, 265
- Metoclopramida, 59, 60, 102, 103, 444, 516, 518, 519
- Métodos de exploración de patología digestiva, 3-25
- Metopimazina, 60, 518
- Metotrexato, 171, 191, 192, 205, 207, 367, 370-372, 386, 399, 433, 530, 535, 548
- Metronidazol, 83, 135, 136, 161, 197, 198, 200-202, 209, 236, 243, 276, 280, 281, 287, 295, 417, 524, 564
- Mesotelioma peritoneal, 85, 261
- Miconazol, 108, 542
- Micostatina, 108
- Microenemas, 81
- Microlax®, 80,81
- Midodrina, 408, 412
- Minociclina, 242, 243, 347, 395, 541
- Miorrelajante entiespasmódico, 536
- Miotomía endoscópica (endoscopia del tercer espacio), 31, 96, 98, 130, 133, 553, 554, 574
- Misoprostol, 138, 140, 522
- Mitomicina C, 241, 582
- Modafinilo, 354
- Mofetil-micofelonato, 350, 454
- Morfina, 309
- Morruato de sodio, 570
- Mosaprida, 103, 517
- Moxifloxacina, 540
- Mucílagos, 81, 166, 530, 531
- Músculo puborrectal, 33, 79
- Myrcludex B®, 346

N

- N-acetilcisteína, 393, 399
- Nadolol, 410, 413-415
- Naltrexona, 354, 360, 362, 393
- Náuseas y vómito, 56, 156, 200, 251, 274, 309, 514, 520, 535, 544, 546, 547
- N-butilhioscina, 537
- Nefopan, 309
- Neomicina, 69, 171, 417, 525

- Neoplasias
 quísticas del páncreas, 314, 315
 y SIDA, 282
- Neostigmina, 163, 529
- Neumatosis quística intestinal, 5, 161, 200, 249, 253
- Neurolépticos, 79, 243, 527
- Neurocinina, 529
- Nicardipina, 530, 545, 555
- Nifedipino, 97, 546
- Nistatina, 137, 542
- Nitratos, 81, 96, 487
- Nitrofurantoína, 347, 395, 524
- Nitroglicerina, 87, 230, 239
- Nitroimidazol, 136, 545
- Nizatidina, 102, 518, 521
- Noradrenalina, 87, 412
- Norepinefrina, 412
- Noretisterona, 256, 546
- Norfloxacin, 85, 193, 197, 198, 243, 280, 540
- Nutrición enteral y parenteral, 492-515
 enteral en el adulto, 63, 186, 190, 191, 392, 492-498, 500, 504, 505, 507, 558, 571
 parenteral, 73, 78, 165, 171, 173, 186, 191, 246, 307, 370, 386, 439, 498-511, 555, 559, 580
- O**
- Obstáculo anatómico linfático, 77
- Octreotida, 48, 87, 88, 150, 165, 265-267, 280, 412, 509, 533, 581
 (Sandostatina®), 533, 556
- Olsalazina, 188, 206, 371, 527, 528
- Omeprazol, 87, 102, 138, 145, 148, 150, 206, 313, 521, 522
- Omega-3, 483
- Ondansetrón, 444, 519
- Opiáceos, 31, 57, 60, 62, 79, 165, 297
- Opioides, 81, 301, 309, 564, 565
- Osmolaridad, 6, 7, 36, 44-45, 68, 485, 495-499, 506
- Oxaliplatino, 222, 309, 582
- Oxamniquina, 222, 309, 582
- Oxcarbapentina, 310
- Oxicodona, 309
- Ozogamicina, 439
- crónica, 17, 57, 69, 74, 77, 269, 295, 298, 299, 300-305, 307, 357
- Pantoprazol, 87, 102, 138, 145, 150, 313, 521
 magnésico, 521
- Papaverina, 248-250
- Paracetamol, 295, 297, 301, 309, 338, 395, 396, 400-402, 405, 519
- Parásitos, 42, 43, 64, 65, 69, 70, 74, 77, 144, 200, 201, 273, 279, 282, 295, 357, 546
- Paromomicina, 197
- Patología, 95-115
 diafragma, peritoneo y mesenterio, 258-261
 esofágica: 95-116
 gastroduodenal, 132-157
 hepática, 329-457
 intestinal, 158-224
 pancreática, 294-316
 proctológica, 228-243
 vascular digestiva, 245-256
 de la vesícula, vías biliares y ámpula de Vater, 321-327
- Pazopanib, 395
- Pefloxacin, 540
- Pemigatinib, 431
- Penicilina, 63, 135, 161, 174, 205, 208, 209, 231, 538, 539
 G, 174, 209, 538, 539
- Pentagastrina-insulina, 35, 36, 159, 515
- Pentobarbital sódico, 537
- Pentoxifilina, 388, 393, 418
- Péptido intestinal vasoactivo, 70, 127, 265, 266, 311, 533
- Perfusiones insulino-glucosadas, 532
- Pertecneio de tecnecio ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), 46-48, 90, 159
- Peutz-Jeghers
 síndrome de, 153, 214, 215, 270, 305
- Picoinsulina, 36, 159, 525
- Pico-pentagastrina, 36
- Pibrentasvir, 342, 344, 345, 452
- Pirazinamida, 177, 395
- Primetamina, 280
- Pioglitazona, 387, 388
- Pirosis funcional, 30, 95, 99, 100, 117, 119-122
- Plesiomonas shigelloides*, 63, 64, 71
- Polidocanol, 87, 354, 570
 (Aetoxisclerol®), 87
- Polietilenglicol, 18, 19, 23, 81, 89, 166, 167, 417, 532
- Polipectomía, 8, 20, 21, 70, 151, 211, 213, 217, 572
- Pólipo (s), 16, 18-22, 45, 65, 70, 142, 151, 152, 211-224, 305, 359, 360, 547, 563, 572
 colorrectal, 79, 211, 213, 222
 rectocolónico, 80
 gástricos, 152, 153
- P**
- Paclitaxel, 309
- Páncreas anular, 133, 294
- Pancreatitis
 aguda, 4, 56, 60, 85, 134, 254, 286, 294, 298, 300, 302, 303, 305, 307, 393, 446, 510, 526, 529, 535, 574

Poliposis adenomatosa familiar, 16, 70, 77, 82, 152, 153, 215-219, 537, 563
Polvo de opio, 309
Potasio, 44, 45, 60, 68, 72, 136, 172, 187, 193, 311, 485, 504, 508, 509, 516, 517, 522, 529, 531, 549
Praziquantel, 83, 201, 205, 435, 544
Prednisolona, 186, 393-395, 528-530
Prednisona, 186, 188-191, 278, 290, 295, 338, 348-351, 358, 393, 400, 452, 529
Pristinamicina, 536
Probióticos, 193, 391, 417, 477, 524
Procaina, 242
Procinéticos, 33, 96, 103, 127, 129, 130, 269, 272, 509, 556
Progesterona, 205, 217, 275, 546
Prolapso
 mucoso, 79, 80, 237, 238
 rectal, 9, 79, 165, 204, 236, 237, 238, 268
Propiltiouracilo, 395
Prótesis endoscópica, 569
Prostaglandinas, 57, 138, 140, 206, 264, 267, 447, 522
Prueba(s)
 con ácido taurocólico, 38
 de expulsión de balón, 34
 de cloruro de cromo, 38
 de motilidad gastrointestinal, 28-34
 de sangre oculta en heces, 45, 89, 212, 220, 251
 de la secretina, 37, 69, 71, 74, 147, 149, 151
 de Schilling, 38, 67, 68, 73-75, 77, 172, 175, 176, 279
 respiratoria de la lactosa, 38
Propranolol, 88, 534
Pseudoquistes pancreáticos, 22, 140, 299, 300, 301-303, 574
 drenaje endoscópico de, 134, 303, 574
Psyllium plantago, 33, 167, 532

Q

Quimioterapia, 13, 49, 60, 63, 83, 114, 115, 134, 151, 156, 165, 196, 207, 222, 223, 241, 261, 265, 267, 274, 279, 282, 285, 287, 288, 308, 313, 314, 322, 325, 326, 357, 395, 401, 402, 431, 438, 520, 538, 565, 578, 581, 583
Quimiotripsina, 38
Quinidina, 110, 205, 206, 523, 546
Quinina IV, 201, 239

R

Rabeprazol, 102, 521
Racecadotril, 193
Radiación, 6, 8, 10, 12, 14, 54, 72, 84, 128, 147, 167, 180, 241, 242, 245, 335, 386, 433, 439, 441, 477, 493, 509, 558, 577, 580, 581

enterocolitis por, 580, 581
esofagitis por, 579
gastritis por, 580
ionizante, 10, 12, 13, 386, 577
rectosigmoiditis por, 581

Radiografía simple

de abdomen, 3, 4, 33, 65, 68, 69, 74, 77, 208, 247
de tórax, 105, 115

Radiofármaco, 13, 46-49

2-deoxi-2-fluorinado-18-fluoro-D-glucosa (18 FFDG), 13, 49
18 fluorodesoxiglucosa (18TEPDFG), 49, 583

Radioisótopos, 13, 31, 33, 48

Radioterapia, 8, 13, 49, 60, 81-84, 114, 137, 156, 160, 162, 171, 222-224, 261, 282, 285, 324, 421, 426, 427, 431, 561, 569, 573, 577-583
 bases técnicas de la, 577-583

Ramucirumab, 427, 428

Ranitidina, 38, 102, 520, 521

Rapamicina, 384, 454

Revaprazan, 521

Rectal

 síndrome, 79-84, 177, 179, 237, 242, 581

Rectocele, 9, 79, 80, 83, 84, 236-238

Rectoscopia, 41, 43, 70, 71, 79, 82, 84, 161, 581

Rectosigmoiditis por radiación, 581

Redemsivir, 292

Reflejo anorrectal, 79, 80

Reflujo

 gastroesofágico, 5, 6, 16, 30, 49, 53-55, 61, 95, 98, 99, 101-108, 113, 117-120, 122-124, 139, 149, 160, 162, 166, 259, 268, 271, 272, 486, 488, 495, 498, 515-524, 551-553, 572
 hipersensibilidad al, 30, 117, 118, 120, 121-122

Regorafenib, 427, 428

Remicade®, 188

Resmetirom, 388

Resonancia magnética nuclear, 13, 24, 133, 247, 260, 265, 314, 370, 374, 375, 386, 387, 421, 426, 435

 cerebral, 165, 366

 cardiaca, 75, 375

 de cráneo, 379

 hepática, 357

Respuesta paradójica del esfínter anal, 22, 34, 62, 80, 82, 229, 231, 237, 561, 563

Ribavirina, 339, 488

Rifabutina, 136

Rifampicina, 177, 354, 360, 362-365, 426, 543, 548

Rifaximina, 130, 167, 168, 175, 393, 405, 426

Riociguat, 419

- Rovamicina, 205
 Ruptura espontánea del esófago, 115
- S**
- Sacarasa, 71, 508, 526
 Salazopirina, 187
 Salazosulfapiridina, 187, 188, 191, 210, 527
 Sales
 de oro, 205, 206, 243
 de magnesio, 43, 524
 Salicilatos, 110, 524, 526, 527, 535, 548
 intestinales, 110, 186, 187, 401, 524, 526, 527, 535, 548
Salmonella sp., 41, 63, 64, 67, 83, 184, 192, 195, 196, 197, 199, 243, 279, 280, 525
 typhi, 41
 no *typhi*, 67, 197
 SARS-CoV-2, 290-292
 Secretina, 35-37, 48, 69, 71, 74, 147, 149, 151, 299, 311
 Semaglutida, 388
 Sandostatina®, 533, 556
 Senósidos, 533
 Sertralina, 122, 354, 362
 Schilling
 prueba de, 38, 67, 68, 73-75, 77, 172, 175, 176, 279
 SIDA, 108, 109, 134, 137, 176, 196, 197, 202, 238, 240, 259, 270, 278-284, 330
 neoplasias y, 282
Shigella, 41, 64, 65, 67, 83, 184, 195-199, 242, 243, 275, 279, 280, 525
 Simponi®, 188
 Simulect®, 452
 Síndrome
 de Alagille, 361, 363-367
 de electrocoagulación, 20
 de gastroenteropatía exudativa, 76
 de Gay Bowel, 241, 243
 hepatopulmonar, 417-420, 450
 de intestino corto, 73, 493, 496, 504, 507, 509, 558
 de intestino irritable, 72, 78, 80, 95, 121, 160, 166-168, 178, 184, 201, 239, 240, 290, 480, 482, 487, 426
 de malabsorción, 71, 73-75, 172-175, 202, 203, 270, 273, 278, 280, 281, 286, 287, 493, 580, 581
 de Mallory Weiss, 60, 90, 112
 de periné descendente, 80, 81, 236
 de Peutz-Jeghers, 153, 214, 215, 270, 305
 de POLIP, 164
 de reacción injerto contra huésped, 171, 277, 278, 331, 439
 disentérico agudo del adulto, 61-65
 de obstrucción sinusoidal, 399, 433, 437-440
 nefrótico, 73, 76, 85, 330, 380
 neuroanémico (Vitamina B₁₂), 556
 rectal, 79-84, 177, 179, 237, 242, 581
 de Zollinger-Ellison, 35, 36, 37, 77, 101, 140, 141, 147-151, 171, 172, 265, 311
 Síntomas y síndromes, 53-90
 Sintomatología, 53-90
 Sildenafil, 96, 419
 Sirolimus, 454
 Sistema porta, 78, 200, 405, 413, 441
 Sofosbuvir, 339, 344, 345, 452
 (Epclusa®), 344, 345
 Solu-Medrol®, 191, 529
 Somatostatina, 48, 49, 87, 88, 140, 266, 267, 312-314, 412, 421, 533, 583
 Somatostinoma, 310
 Sonda de imagen luminal funcional (EndoFLIP), 31, 128
 Sorafenib, 418, 421, 427, 428
 Sorbitol, 71, 207, 208, 478, 498, 532
Staphylococcus
 aureus, 42, 66, 199, 369, 451, 455, 510, 525
 epidermidis, 510
 Stelara®, 189
 Subsalicilatos, 135, 199, 524
 Sucralfato, 138, 145, 165, 523, 553, 556, 570
 Sulindac, 217, 547, 548
 Sulfadoxina, 280
 Sulfamidas, 521, 527, 542, 543, 548, 556
 Sulfapiridina, 187, 191, 527
 Sulfasalazina, 187, 191, 192, 369, 371, 526, 527
 Sulfonamidas, 395, 522
 Sulfato
 de sodio, 19
 de magnesio, 81, 488, 506, 531
 ferroso, 90, 110, 403
 Sulfuro coloidal, 46, 47, 49
 Supositorios, 43, 80, 81, 83, 166, 187, 242, 528, 532
 analgésicos, 242
 de cortisona, 528
 de glicerina, 80, 81, 242, 532
 de mesalazina, 187, 564
- T**
- Tacrina, 395
 Tacrolimus, 190, 350, 351, 454
 Tacto rectal, 33, 56, 79, 81, 82, 165, 184, 221, 233, 237, 261, 530
 Tadalafil, 418
 Tamoxifeno, 217, 386, 546, 548
 Tartrato de ergotamina, 205, 242

- Técnicas de estimulación, 57
Tecnecio, 46-48, 90, 159
 99 metaestable (^{99m}Tc), 46-48, 99, 159
Tegoprazan, 145, 522
Telangiectasias, 255, 256, 264, 352, 573, 579, 581
Telbivudina, 342
Telipresina, 410
Tenofivir, 339, 342
Teofilina, 102, 205, 521, 523, 540, 541, 583
Tetraciclina(s), 75, 135, 136, 176, 197, 201, 287, 295, 380, 523, 524, 538, 541
 de segunda generación, 75, 201, 287, 380, 538, 541
Tetratiomolibdato de amonio, 379
Tetrayodotironina (T4), 62, 69, 72, 80, 164, 222, 279
Tensilon®, 55
Terfenadina, 538
Terlipresina, 87, 412, 414, 534
Terbinafina, 395, 399
Tiabendazol, 203, 544
Tiamfenicol, 541, 542
Tiazida, 295
Ticlopidina, 206, 395, 548
Tinidazol, 201
Tiopurinas, 187, 188, 190, 192, 369, 370, 371, 438, 530
Tipos de pólipos gástricos y tratamiento específico, 152, 153
Tiramina, 290
Tirosina, 372, 489, 583
Tiroxina, 207
Tolcapone, 395
Tolvaptan, 395, 411
Tofacitinib, 187, 189, 348
 (Xeljanz®), 189
Tomografía
 axial computada abdominal, 76, 77, 85, 155, 160, 221, 254, 266
 por emisión de positrones, 13, 46, 47, 49, 265, 583
Tópicos antiulcerosos, 523
Topiramato, 393
Toxina (s)
 botulínica, 96, 98, 130, 230, 231
 A, 42, 65, 83, 198, 208, 280
 B, 42, 65, 83, 198, 208, 280
Tramadol, 309
Tránsito
 baritado del intestino delgado, 77, 89, 214, 215, 217, 218, 251
 baritado del esófago, 5, 97, 100, 106, 113, 115,
 del bolo, 124
 colónico, 32, 33, 166, 268, 269
 colorrectal, 78
 esofágico, 5, 97, 106, 113, 115
 gastroduodenal, 69, 75
 intestinal, 7, 13, 33, 56, 68, 69, 71, 72, 74, 75, 83, 89, 159, 160, 163, 166, 218, 265, 269, 271, 275, 480, 503, 506, 508, 524-526
Trasplante hepático, 88, 223, 314, 331, 350, 351, 353, 355, 359, 365, 369, 379, 383, 393, 394, 396, 397, 399-405, 410, 411, 418-421, 427, 428, 431, 435, 443, 448-455
Trastornos
 esofágicos funcionales, 117-13
 funcionales del esófago, 95-96
 funcionales y motores del estómago, 124
 motores del esófago, 5, 29, 96
Tratamientos
 dietéticos, 472-489
 endoscópicos, 568-575
 médicos, 515-549
 quirúrgicos, 551-564
Trazodona, 120
Tredemine, 201
Tremelimumab, 427, 428
Triazolam, 540
Triamcinolona, 310
Trientina, 379, 380
Trifosfato de adenosina, 23
 activo, 543
Triflucan®, 108
Triglicéridos, 73, 76, 78, 299, 300, 334, 364, 367, 384, 385, 396, 407, 484, 488, 496, 499, 507, 508, 556, 580
 de cadena larga, 73, 78, 496, 499, 508, 556
 de cadena mediana, 73, 78, 367, 484, 488, 496, 499, 507, 508, 556, 580
Trimebutina, 536, 537
Trimetoprima-sulfametoxazol, 67, 174, 178, 197, 198, 279, 280
Tripamosoma cruzi, 97
Tripsina, 38
Triptófano, 174, 264, 489
Triyodotironina (T3), 62, 72, 80, 164, 206
Troisier, ganglio de, 79
Trombosis
 de la vena mesentérica superior, 249-255
 de la vena porta, 432, 440-442
Trovaflaxacina, 395
Tuberculosis esofágica, 109
Tubo digestivo
 cuerpos extraños en el, 111-115
 hematomas intramurales del, 254-255
Tumor rectosigmoideo, 79
Tumores
 benignos duodenales, 49, 153, 157, 270, 313
 duodenales malignos, 89, 140, 156, 217, 218, 224, 295, 324, 326, 538

- endocrinos del páncreas, 70, 263, 310, 312, 314
 gástricos benignos, 151
 gástricos malignos, 154-156
 hepáticos, 420, 425
 y síndromes carcinoides digestivos, 263
- U**
 Ulceraciones macroscópicas, 76, 77
 Úlcera(s)
 agudas gastroduodenales, 77, 137
 duodenal, 37, 90, 135, 136, 144-149, 154, 151, 154, 267, 272
- Ultrasonido
 abdominal, 10, 61, 69, 77, 164, 221, 223, 283, 303, 431, 425, 429, 430, 447
 derivaciones guiadas por, 575
 endoanal, 34
 endoscópico, 17, 22, 74, 77, 83, 113, 114, 133, 141, 152, 155, 156, 223, 224, 295, 300, 301, 303, 306, 310, 312, 313, 315, 316, 325-327, 333, 358, 360, 415, 430, 554, 565, 574, 575
 gastroeyunoanastomosis guiada por, 156, 308, 493, 556, 575
- Upadacitinib, 348
 Ustekinumab, 187, 189
 (Stelara®), 189
- V**
 Vaciamiento gástrico, 16, 31-33, 48, 49, 61, 100, 103, 124-129, 148, 163, 269, 308, 487, 503, 517, 518, 520, 564
 Valaciclovir, 231
 Valganciclovir, 455
 Valina, 489
 Valproato, 386
 Vancomicina, 83, 197, 209, 280, 409, 451, 525, 543
 Vaptanos, 411
 Vardenafil, 419
 Várices esofágicas, 5, 22, 30, 31, 85-88, 249, 251, 354, 359, 360, 405, 412-415, 432-439, 442, 473, 488, 498, 570
 Vasos
 linfáticos de la mucosa, 76, 78
 linfáticos, obstáculos anatómicos, 77
 Vasopresina, 87, 88, 206, 247, 408, 410, 412, 532
 Vasopresores, 209, 247, 248, 338, 404, 412, 452
 Vedolizumab, 187, 189, 371, 530
 Entyvio®, 189
 Velpatasvir, 344, 345, 452
 Vena mesentérica superior, tratamiento de la, 251
 Verapamil, 534, 536, 546
- Vibrio* sp, 41, 64-66, 195-197, 199, 373, 375
 cholerae, 65, 66, 197, 199
 parahemolyticus, 199
 vulnificus, 373, 375
- Vindesina, 207
 Virus, 22, 23, 42, 64, 65, 71, 82, 108, 189, 195, 197, 198, 231, 238, 240-242, 251, 277, 281, 282, 295, 333-351, 370, 372, 386, 390, 401, 413, 425, 429, 447, 452-456, 529, 543, 544, 547
- Vitaminas
 A, 243, 390, 502, 504, 514
 B₁, 392, 488
 B₂, 513
 B₃, 513
 B₆, 392, 444, 513
 B₁₂, 38, 66, 73, 75, 143, 174, 175, 176, 183, 299, 483, 486, 487, 501-507, 513, 538, 556
 C, 177, 375, 376, 488, 504, 513, 538
 D, 66, 73, 347, 351, 353, 354, 358, 359, 363, 365, 483, 485, 487, 488, 502, 506, 509, 510, 513, 529, 549, 556
 E, 380, 388, 485, 488, 513
 K, 66, 255, 325, 326, 330, 363, 365, 443, 445, 500, 501, 504, 514, 521, 523
 liposolubles, 75, 76, 78, 175, 299, 300, 352, 353, 359, 361, 367, 484, 487, 488, 506, 531, 534, 559
- Vómito (s), 56, 60, 156, 200, 251, 274, 309, 514, 520, 535, 544-547
 Vólvulo del estómago, 105, 106, 132, 133, 159, 268, 553
 Vonoprazan, 136, 522
- W**
 Waldmann
 enfermedad de, 76, 77, 256
 Warfarina, 20, 254, 331, 509, 520, 523, 540, 543
 Whipple
 enfermedad de, 65, 69, 74, 77, 171, 173, 174, 273, 281
- Wilson
 enfermedad de, 329-331, 348, 368, 377-381, 400-402, 405, 425, 449, 514
- X**
 Xilitol, 478
- Y**
Yersinia enterocolitica, 63-65, 67, 71, 83, 184, 194-197, 295
 Yodoquinol, 197

- Z**
Zinc, 73, 76, 183, 378, 380, 389, 390, 392, 417, 483, 485, 488, 501, 504, 506, 508, 509, 541, 550, 559
 déficit de, 73-76, 171, 390, 488, 520
 suplementos de, 76
- urinario, 73
Zollinger-Ellison
 síndrome de, 35, 36, 37, 77, 101, 140, 141, 147-151, 171, 172, 265, 311
Zovirax[®], 108

Tiazopir[®]

Unival[®]

Arfla[®]

Lactulax[®]

Ulsen[®] PCS

Unamol[®]